

市販直後調査
2015年5月～2015年11月

日本標準商品分類番号
872699

Relief & Positive

自分らしく、
前向きに生きるために。



総合製品情報概要

がん性皮膚潰瘍臭改善薬

薬価基準収載

ロゼックス[®]ゲル0.75%

メトロニダゾールゲル

Rozex[®] Gel 0.75%



【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
3. 妊娠3ヵ月以内の婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]

Contents

開発の経緯	1
特性	2
製品情報 (ドラッグインフォメーション)	3
1. 禁忌	3
2. 組成・性状	3
3. 有効成分に関する理化学的知見	4
4. 効能・効果	5
5. 用法・用量	5
6. 使用上の注意	5
臨床成績	8
1. 国内第Ⅲ相試験	8
2. 海外第Ⅲ相試験	13
3. 副作用	16
薬物動態	17
1. 血中濃度	17
2. 分布	17
3. 代謝	18
4. 排泄	18
薬効薬理	19
1. 作用機序	19
2. 効能・効果を裏付ける薬理作用	19
毒性試験	20
製剤学的事項	22
取扱い上の注意	22
包装	23
関連情報	23
主要文献	24
製造販売業者の名称及び住所 (資料請求先を含む)	24

ロゼックス®ゲル0.75%(以下、ロゼックス)は、有効成分としてメトロニダゾールを0.75%w/w (7.5mg/g)含有する水性ゲル製剤であり、がん性皮膚潰瘍の嫌気性菌感染に伴う臭気を軽減することを目的に開発されました。

海外では、Bioglan Laboratories Ltd社が、メトロニダゾールを0.75%含有するMetrogel® [Bioglan]を開発し、1994年に英国で「がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減」に対する追加効能の承認を取得しました。その後、販売権がガルデルマ社に移管されましたが、2014年12月現在、本効能の承認を有する国は日本と英国のみです。

本邦では、「がん性皮膚潰瘍に伴う臭気の軽減」の効能・効果を有する医薬品が承認されていなかったことから、メトロニダゾールの経口剤等を用いて調製された外用剤が院内製剤として使用されている状態でした。2010年に、特定非営利活動法人日本緩和医療学会及び一般社団法人日本緩和医療薬学会から、厚生労働省に設置された「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、がん性皮膚潰瘍臭の軽減を目的としたメトロニダゾール外用剤の市販に関する要望書が提出され、「医療上の必要性に係る基準」への妥当性が評価されました。その結果を受けて2010年12月、厚生労働省より、がん性皮膚潰瘍臭の軽減におけるメトロニダゾール外用剤の開発がガルデルマ株式会社に正式に要請されました。

2012年4月より、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、2014年2月、医薬品製造販売承認申請を行い、2014年12月に国内初の「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の効能・効果で承認されました。

1 ロゼックスは日本で初めて「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」を効能・効果として承認されたメトロニダゾールを有効成分とするゲル製剤です。

2 ロゼックスの有効成分であるメトロニダゾールは、皮膚潰瘍部で増殖し臭気物質(プロレシン、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示しました。(P19)

3 ロゼックスは、がん性皮膚潰瘍臭を有する患者21例を対象とした国内第Ⅲ相試験において、1日1～2回、14日間塗布により21例中20例(95.2%)の患者で「におい」を改善させました。(P8～12)

4 国内第Ⅲ相試験において、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ました。(承認時)(P16)

2015年2月作成

「禁忌を含む使用上の注意」等の改訂には十分ご注意ください。

1. 禁忌

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
3. 妊娠3ヵ月以内の婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照]

〈設定理由〉

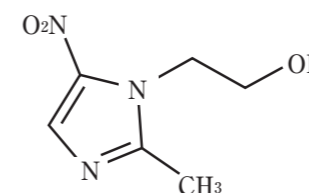
1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が発現するおそれがあります。
2. 本剤では脳・脊髄腫瘍の患者が使用対象となる可能性もあり、特に進行再発乳がん患者の10%以上で脳転移を有しているとされています。したがって、脳・脊髄腫瘍の患者においても、本剤による治療の必要性が高いと考えられる場合には、中枢神経系症状の発現に注意した上で本剤使用が可能となるように、脳・脊髄腫瘍の患者を「慎重投与」の項に設定し、「禁忌」の項には「脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳・脊髄腫瘍の患者を除く)」と記載し、注意を喚起しました。
3. 妊婦への経口投与により、胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されています。(胎児への影響は不明)

2. 組成・性状

販売名	ロゼックスゲル0.75%
成分・含量(1g中)	メトロニダゾール7.5mg(0.75%)
添加物	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
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。長期保存により黄褐色に変化することがある。

3. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:メトロニダゾール Metronidazole(JAN)[日局]
 化学名:2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethanol
 分子式: $C_6H_9N_3O_3$
 分子量:171.15
 化学構造式:



性状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって黄褐色になる。
 溶解性:

酢酸(100)	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
アセトン	やや溶けにくい
水	溶けにくい
希塩酸	溶ける

融点:159～163℃

分配係数:0.81[pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

4. 効能・効果

がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減

5. 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。

6. 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「薬物動態」の項参照)
- (2) 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、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。(「適用上の注意」の項参照)
- (3) 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。
- (4) 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。

3. 相互作用

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、腹部の痙痛、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 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。

4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、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。(承認時)

〈参考〉

海外で実施した臨床試験において、47例(がん性皮膚潰瘍患者20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例)中4例(8.5%)に皮膚灼熱感、刺痛感、潰瘍部位からの出血が認められた。

その他の副作用

種類 / 頻度	5%以上	頻度不明
皮膚	潰瘍部位からの出血	皮膚乾燥、紅斑、そう痒症、皮膚不快感(皮膚灼熱感、皮膚疼痛、皮膚刺痛)、皮膚刺激、接触性皮膚炎、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

5. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 胎児に対する安全性は確立していないので、妊娠3ヵ月以内は使用しないこと。〔「禁忌」の項参照〕〔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。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (2) 授乳中の婦人に使用することを避け、やむを得ず使用する場合には授乳を中止すること。〔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。〔「薬物動態」の項参照〕〕

7. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

ガーゼ等の交換時に患部に刺激を与えることがあるため、浸潤させる等本剤塗布部位の乾燥に注意すること。

9. その他の注意

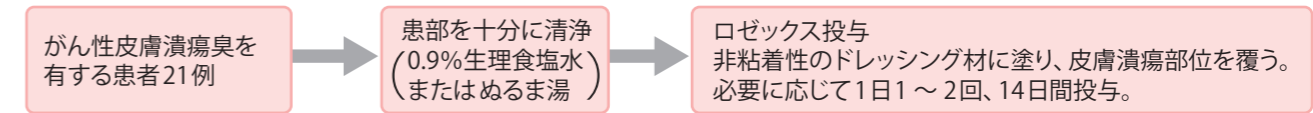
本剤の長期の使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合には、投与の継続を慎重に判断すること。また本剤の塗布時には、患部の状態を観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物にメロニダゾールを長期経口投与した場合、マウスでは肺腫瘍が、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある。

〔効能・効果〕、〔用法・用量〕、〔禁忌を含む使用上の注意〕の詳細につきましてはP3～7、副作用の詳細につきましてはP16をご参照ください。

1. 国内第Ⅲ相試験：RDT.07.SRE.27013試験¹⁾

試験デザイン

- 目的：**がん性皮膚潰瘍臭に対するロゼックスの安全性及び有効性を検討する。
- 対象：**がん性皮膚潰瘍臭を有する患者21例(乳がん患者[StageⅢ:5例、StageⅣ:16例]、女性) 全21例にロゼックスが投与されたが、1例は潰瘍部位からの滲出液が増加したため、Day7に試験を中止した。
- 方法：**多施設共同非盲検非対照試験
ロゼックスを非粘着性のドレッシング材(ガーゼ、シリコンガーゼ、創傷被覆・保護材など)に塗り、皮膚潰瘍部位を覆う。必要に応じて1日1～2回、14日間投与し、1日30gを上限*とした。



- 主要評価項目 改善率*¹
- 副次評価項目 におい*¹、潰瘍部位の臨床所見*²、疼痛*³
- その他の評価項目 細菌学的検査*⁴、被験者のQOL全般改善度*⁵、薬物動態*⁶

*本試験での治験薬の1日投与量は、メロニダゾール錠(250mg)を経口投与した時の全身曝露量より低い30g(メロニダゾールとして225mg)を上限とした。

*1 改善率：治験医師によるDay14(又は試験中止時)のにおいスコアが0又は1と評価された被験者の割合とする。
におい：スクリーニング、ベースライン(Day0)、Day7、Day14に、皮膚潰瘍のにおいを治験医師、看護師及び被験者が以下の基準により評価した。

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

*2 潰瘍部位の臨床所見：スクリーニング、ベースライン(Day0)、Day7、Day14に、潰瘍部位の臨床所見を治験医師が評価した。

スコア	定義	分泌物(ドレッシング材の交換頻度)
0	なし	分泌物なし/1日1回ドレッシング材交換
1	軽度	1日2回ドレッシング材交換
2	中等度	1日3回ドレッシング材交換
3	重度	1日4回ドレッシング材交換/出血

*3 疼痛：スクリーニング、ベースライン(Day0)、Day7、Day14に、皮膚潰瘍に関連した過去24時間の痛みについて、被験者が100mmのVASを用いて評価した。(0mm：痛みなし～100mm：最も強い痛み)

*4 細菌学的検査：ベースライン(Day0)の投与前及びDay14のドレッシング材の取換え時に、最も炎症と滲出の強いところ(通常、潰瘍部位の中心)から検体を採取し、細菌の同定及び菌数(半定量)を測定した。

*5 被験者のQOL全般改善度：試験終了時(Day14)に被験者及び/又はその家族に対して、被験者における満足度質問票の作成を依頼。看護師又は医療従事者に対しても、医療従事者における満足度質問票の作成を依頼。満足度質問票の結果に基づき、治験医師は、投与前と比較した被験者のQOLの改善度を、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5分類により評価した。

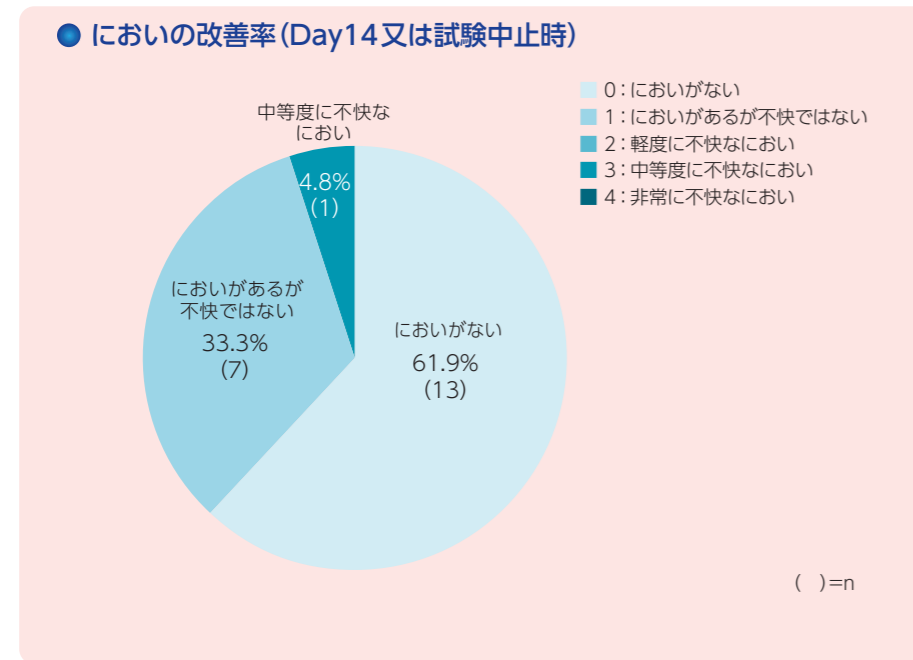
*6 薬物動態：血中メロニダゾール濃度は、総曝露量を評価するため、予想されるT_{max}近辺で測定した。血液検体は、被験者での曝露量のピークを確実に予測するためにT_{max}近辺で数回採取するスケジュールとした。
採血は、Day7に3回(投与前[C_{trough}]及び投与後[2～8時間]に2回)、Day14に1回(来院時[C_{trough}])とした。また、血漿中メロニダゾール濃度は、バリデーション済みのHPLC法により測定した(定量限界：2ng/mL)。

結果：

においの改善率

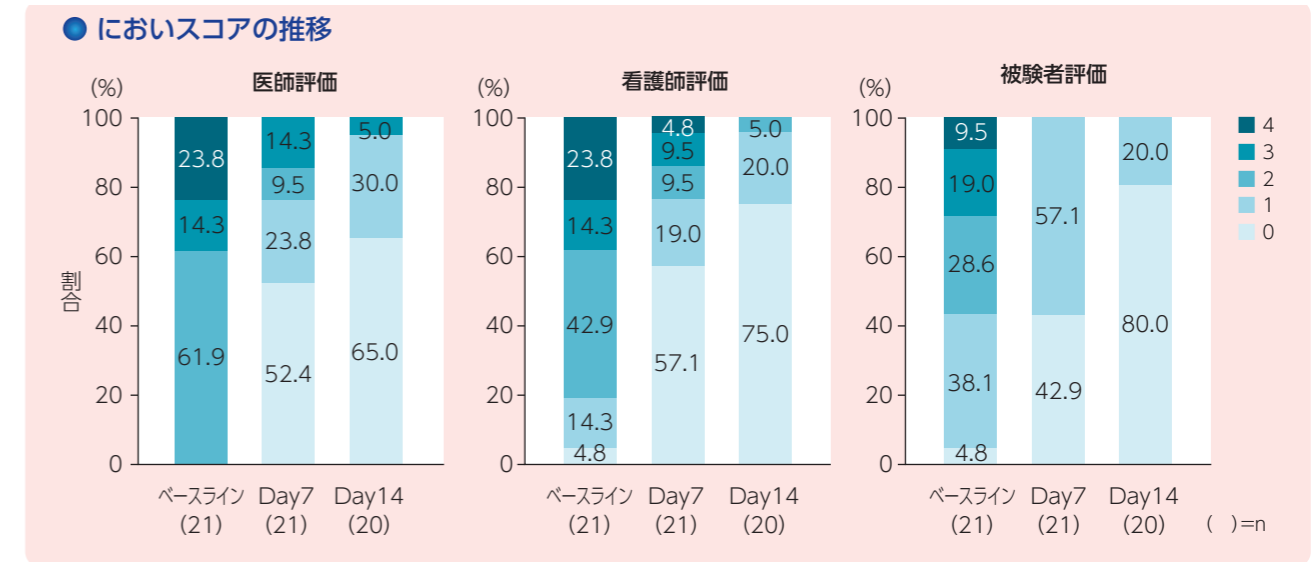
Day14又は試験中止時において、21例中13例が「においがない」、7例が「においがあるが不快ではない」と評価され、においの改善率*は95.2% (20/21例、90%信頼区間：79.3～99.8%、正確法)でした。

* 改善率：「においがない」又は「においがあるが不快ではない」と評価された割合



においスコアの推移

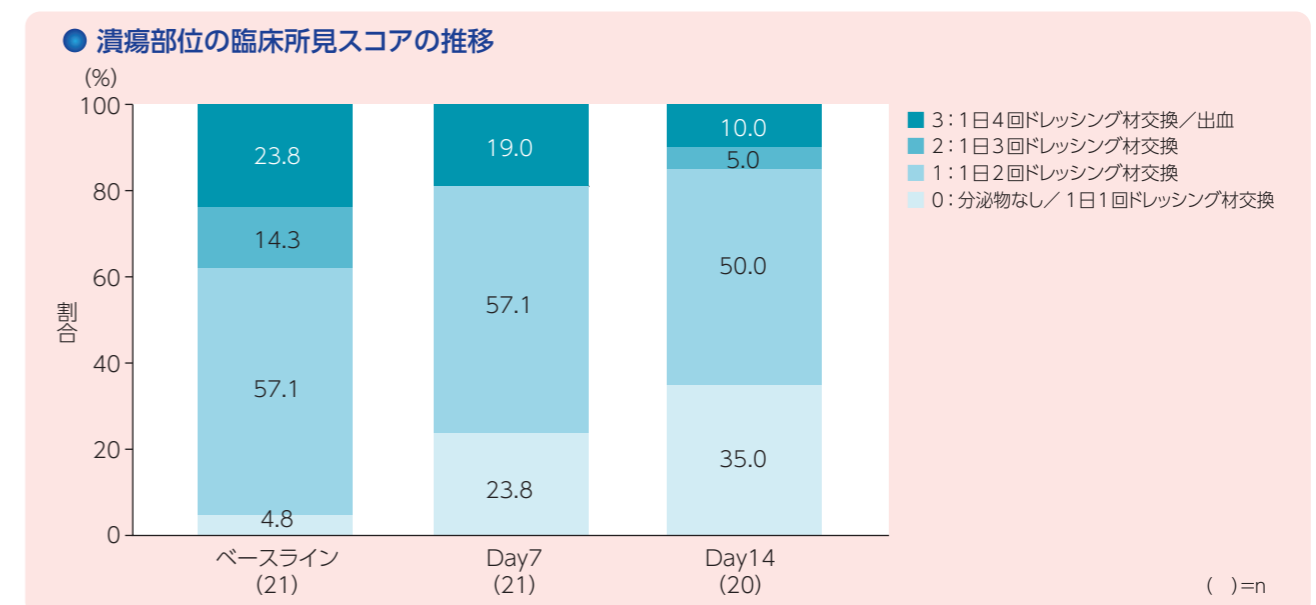
医師によるにおいスコアの平均値±標準偏差は、ベースライン 2.6 ± 0.9 から、Day7が 0.9 ± 1.1 、Day14が 0.5 ± 0.8 と低下し、看護師及び被験者による評価でも同様に低下しました(看護師：各 2.4 ± 1.2 、 0.9 ± 1.2 、 0.3 ± 0.6 、被験者：各 1.9 ± 1.1 、 0.6 ± 0.5 、 0.2 ± 0.4)。



潰瘍部位の臨床所見

潰瘍部位の臨床所見スコアの平均値±標準偏差は、ベースライン 1.6 ± 0.9 、Day7で 1.1 ± 1.0 、Day14では 0.9 ± 0.9 でした。

分泌物の性状は、ベースラインでは膿性が6例(28.6%)、漿液性+血液を含むが5例(23.8%)及び漿液性が4例(19.0%)であったのに比較し、Day7及びDay14では漿液性が多くの被験者で見られました(Day7で12例[57.1%]、Day14で10例[50.0%])。全体では膿性が減少し、漿液性が増加する傾向がありました。



疼痛

過去24時間の痛みについてVASで評価したところ、VASの平均値±標準偏差は、ベースライン28.3±29.1mm、Day7が25.9±27.1mm、Day14が22.2±25.3mmであり、ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、Day7が-2.4±21.8mm、Day14が-3.7±23.0mmでした。

細菌学的検査

ベースラインでは9例の検体から嫌気性菌が検出されましたが、Day14(又は試験中止時)にはこの9例から嫌気性菌は検出されませんでした。また、Day14(又は試験中止時)に1例の検体から新たに1種類の嫌気性菌が検出されました。

● 細菌学的検査のシフトテーブル

	(n=患者数)	Day14(又は試験中止時)	
		陽性(n)	陰性(n)
嫌気性菌			
ベースライン(Day0)	陽性 (9) 陰性 (12)	0 1	9 11
好気性菌			
ベースライン(Day0)	陽性 (20) 陰性 (1)	18 1	2 0

● 細菌学的検査の要約

カテゴリ 菌種	ベースライン(Day0) n(%)	Day14(又は試験中止時) n(%)
全被験者	21	21
好気性菌	20 (95.2)	19 (90.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	1	0
<i>Aeromonas</i> sp.	1	0
<i>Bacillus</i> sp.	2	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1
<i>Coagulase(-)staphylococcus</i>	2	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	7	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0
<i>Enterococcus durans</i>	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	7
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	8
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B)	3	2
<i>β-Streptococcus</i> (Group G)	0	1
好気性菌陰性	1	2
嫌気性菌	9 (42.9)	1 (4.8)
<i>Bacteroides caccae</i>	1	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	0
<i>Peptostrepto. asaccharolyticus</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	2	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0	1
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	2	0
<i>Prevotella intermedia</i>	2	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	0
嫌気性菌陰性	12	20

QOL全般改善度(被験者)

21例中15例(71.4%)で「著明改善」又は「改善」と評価されました。

● 被験者のQOLの全般改善度

カテゴリ	Day14(又は試験中止時) n(%)
全被験者	21
著明改善	9 (42.9)
改善	6 (28.6)
やや改善	5 (23.8)
不変	1 (4.8)
悪化	0

また、満足度質問票の結果では、臭気に対して「かなり効果があった」と回答した者は、被験者及び/又はその家族で6例(28.6%)、看護師又は医療従事者で7例(33.3%)、「非常に効果があった」と回答した者は、それぞれ9例(42.9%)、14例(66.7%)でした。

薬物動態

「薬物動態」の項参照。

安全性

安全性解析対象21例中、副作用は2例(9.5%)に認められました。いずれも潰瘍部位からの出血でした。

投与状況

皮膚潰瘍の大きさの平均値は68.6cm²(4~140cm²)、1日の平均投与量は22.6g/日(11~30g/日)、平均投与回数は1.46回/日(0.6~2.0回/日)であった。

● 皮膚潰瘍の大きさ、治験薬の投与期間及び投与量と回数、ドレッシング交換回数

	平均値±標準偏差	中央値	最小値, 最大値
皮膚潰瘍の大きさ (cm ²)	68.6 ± 35.4	75.0	4, 140
投与期間(日)	13.8 ± 1.6	14.0	8, 17
総投与量 (g)	311.7 ± 96.8	295.0	140, 465
1日投与量 (g/日)	22.6 ± 6.4	24.6	11, 30
投与回数 (回/日)	1.46 ± 0.41	1.64	0.6, 2.0
ドレッシング材の交換回数 (回/日)	2.00 ± 1.31	1.64	0.6, 5.1

(n=21)

2. 海外第Ⅲ相試験：Metrogel 037試験(海外データ)²⁾

一部承認外の成績が含まれていますが、本試験を承認申請時の臨床データパッケージに含め、参考資料として提出したため記載しました。

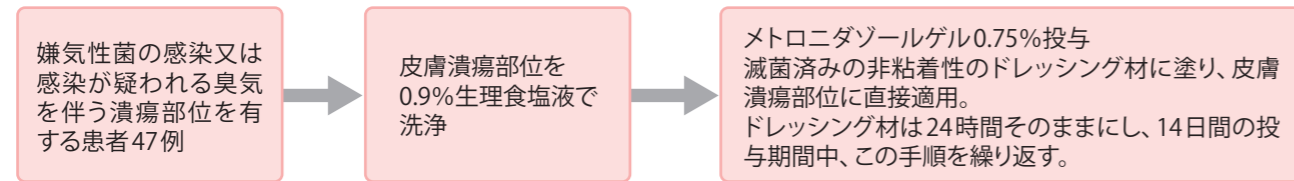
試験デザイン

目的：嫌気性菌感染による臭気を伴う皮膚潰瘍に対するメトロニダゾールゲル0.75% (Metrogel® [Bioglan]) の消臭効果を検討する。

対象：嫌気性菌の感染又は感染が疑われる臭気を伴う潰瘍部位を有する患者47例*

方法：多施設共同非盲検非対照試験

メトロニダゾールゲル0.75%を滅菌済みの非粘着性のドレッシング材に塗り、皮膚潰瘍部位に直接適用。ドレッシング材は24時間そのままにし、14日間の投与期間中、この手順を繰り返す。



*臭気を伴うがん性皮膚潰瘍(乳がん13例、口腔がん、細菌感染を伴う基底細胞がん、前立腺がん、悪性潰瘍、下肢肉腫、舌がん及び遠隔転移を伴うがん 各1例)20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例

主要評価項目 におい^{*1}

副次評価項目 潰瘍部位の臨床所見^{*2}、疼痛^{*3}、細菌学的検査

*1 おおい：ベースライン(Day0)、Day7及びDay14に、治験医師、看護師及び被験者の3名が以下の5段階で評価し、3名の合計を「においスコア」とした。

スコア	定義
0	においが無い
1	においはあるが不快ではない
2	軽度不快におい
3	中等度不快におい
4	非常に不快におい

*2 潰瘍部位の臨床所見：ベースライン(Day0)、Day7及びDay14に、治験医師が、潰瘍部位周囲の蜂巣炎及び滲出を以下の4段階で評価した。

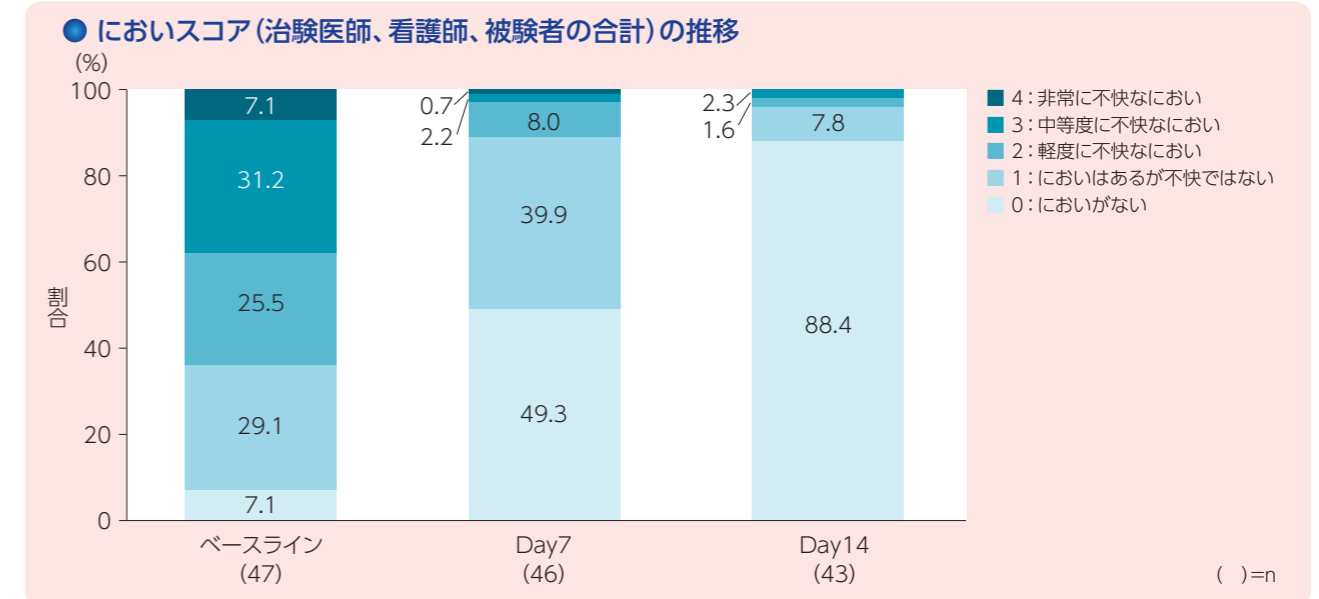
スコア	定義
0	なし
1	軽度
2	中等度
3	重度

*3 疼痛：ベースライン(Day0)、Day7及びDay14に、被験者が100mmのVASを用いて評価した。(0mm：痛みなし～100mm：最も強い痛み)

結果：

においスコア

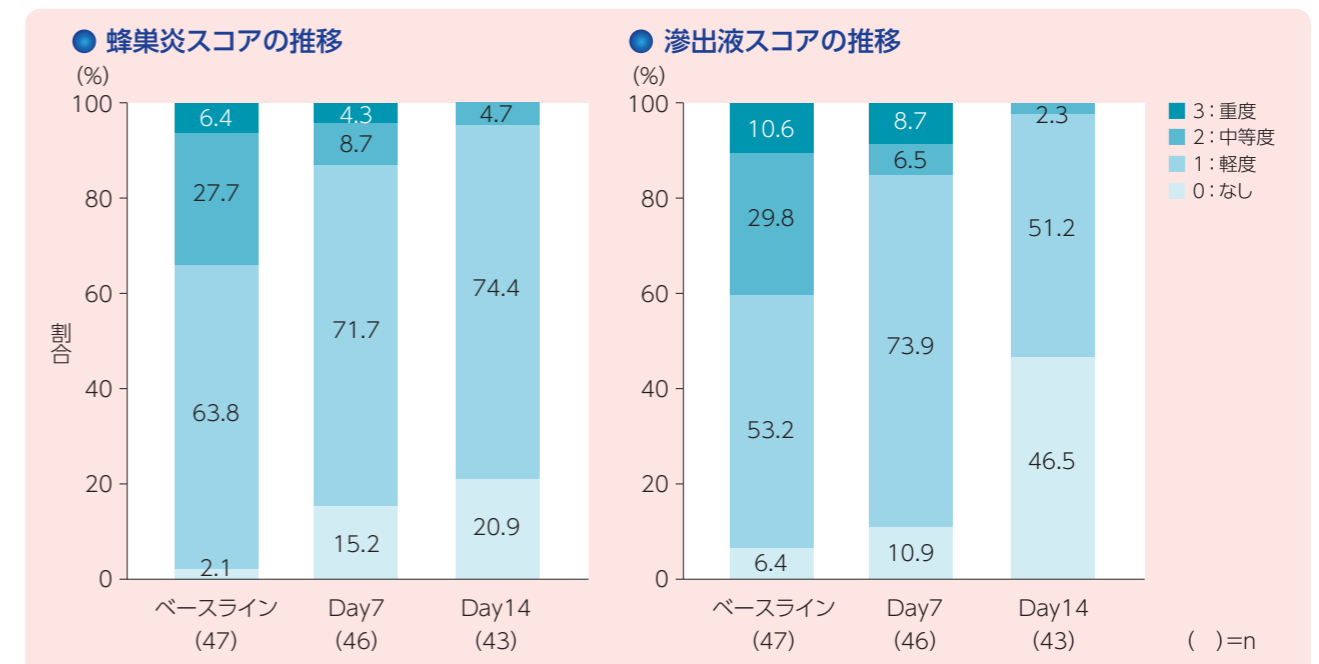
「においスコア 2以上」の症例は、ベースライン30例(64%)、Day7で15例(11%)、Day14で5例(4%)でした。



潰瘍部位の臨床所見

「蜂巣炎スコア 0」の症例は、ベースライン1例(2.1%)、Day7で7例(15.2%)、Day14で9例(20.4%)でした。

「滲出液スコア 0」の症例は、ベースライン3例(6.4%)、Day7で5例(10.9%)、Day14で20例(46.5%)でした。



ロゼックスの承認された効能・効果は以下の通りです。
「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」

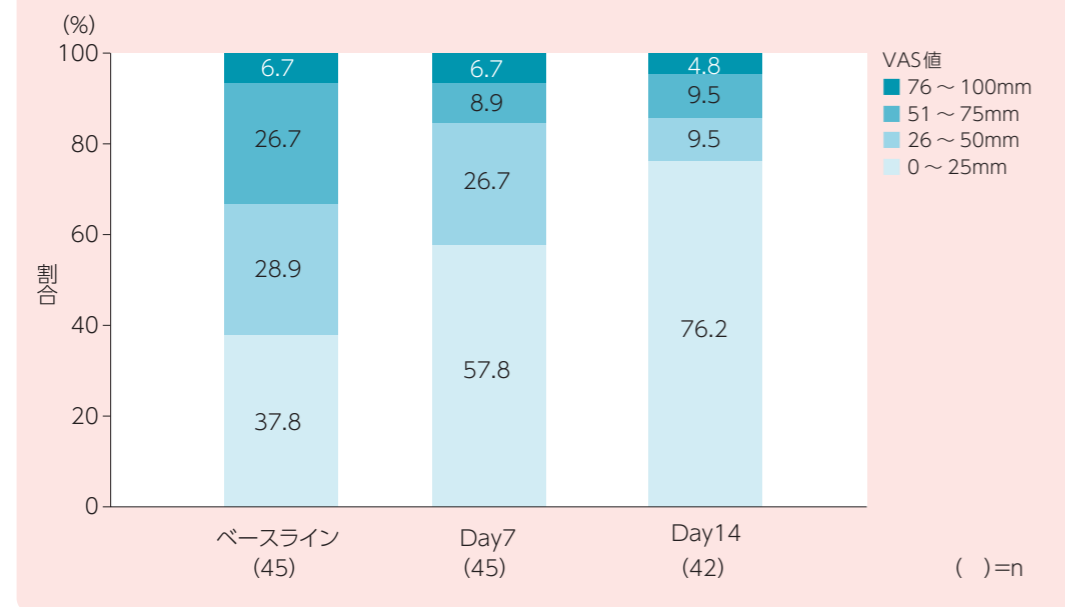
疼痛

「VAS値0～25mm」の症例は、ベースライン17例、Day14では32例、「VAS値26～50mm」は、各評価時点でそれぞれ13例、4例、「VAS値51～75mm」は12例、4例、「VAS値76～100mm」は3例、2例でした。

● VAS値のカテゴリ別例数

	0～25mm	26～50mm	51～75mm	76～100mm	被験者数
Day 0	17	13	12	3	45
Day 7	26	12	4	3	45
Day 14	32	4	4	2	42

● 疼痛グレードの推移



細菌学的検査

ほとんどの被験者において、病変由来の細菌としてグラム陽性菌及びグラム陰性菌が培養されました。Day0で嫌気性菌が検出された25例(53%)の内、2例が治験薬投与後の細菌学的検査を実施する前に試験を中止しました。21例は、治験薬14日間投与後に嫌気性菌の増殖は示されず、感染部位からのにおいも消失しました。1例は投与後も嫌気性菌の感染が認められ、においは改善しませんでした。別の1例は嫌気性菌は消失しましたが、においは改善しませんでした。Day0に嫌気性菌が検出されなかった1例では投与後に嫌気性菌の増殖が認められ、においは改善しませんでした。

安全性

安全性解析対象47例(がん性皮膚潰瘍患者20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例)中、副作用は4例(8.5%)に認められました。副作用の内訳は、皮膚灼熱感1例、刺痛感1例、潰瘍部位からの出血2例でした。

3. 副作用

国内第Ⅲ相試験における安全性評価対象症例21例において、副作用が2例(9.5%)に認められました。いずれも潰瘍部位からの出血でした。(承認時)

● 副作用の発現状況

安全性評価対象例数	21例				
副作用発現例数	2例				
副作用発現件数	2件				
副作用発現率	9.5%				
副作用名*	発現例数	発現率 (%)	重症度		
			軽度	中等度	重度
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) 皮膚新生物出血	2	9.5	1	1	0

* MedDRA Ver.15.0で基本語(PT)に読み替え、器管別大分類(SOC)に従って分類したものをMedDRA/J Ver.16を用いて日本語に翻訳

海外で実施した第Ⅲ相試験において、安全性評価対象症例47例(がん性皮膚潰瘍患者20例、非悪性の下腿潰瘍患者27例)において、副作用が4例(8.5%)に認められました。副作用の内訳は、皮膚灼熱感1例、刺痛感1例、潰瘍部位からの出血2例でした。

● 副作用の発現状況

安全性評価対象例数	47例	
副作用発現例数	4例	
副作用発現件数	4件	
副作用発現率	8.5%	
副作用名*	発現例数	発現率 (%)
刺痛感	1	2.1
潰瘍部位からの出血	2	4.3

* MedDRA/J Ver.16を用いて日本語に翻訳。完全一致するMedDRA用語(英語)がない場合には、単語の記載順の入れ替え等により最も近い用語(英語)に対応する日本語を採用

ロゼックスの承認された効能・効果は以下の通りです。
「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」

ロゼックスの承認された用法・用量は以下の通りです。
「症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。」

1. 血中濃度

反復投与時の血中濃度：国内第Ⅲ相試験¹⁾

日本人のがん性皮膚潰瘍臭を有する患者21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：136～2,872ng/mL)でした。また、トラフ濃度は投与7日目に380±281ng/mL、14日目に510±565ng/mLでした。

● 反復投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	評価日	n	平均値±標準偏差	中央値	最小値、最大値
C _{max} (ng/mL)	Day 7	20	852±697	725	136, 2,872
T _{max} (h)	Day 7	20	3.7±1.5	3.3	2.0, 7.2
部分的AUC (ng·h/mL)	Day 7	20	2,955±2,641	2,313	382, 8,373
C _{trough} (ng/mL)	Day 7	20	380±281	375	5, 975
C _{trough} (ng/mL)	Day 14	20	510±565	303	58, 2410

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：トラフ値、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2. 分布

(1) 組織分布(ラット、ウサギ、マウス：参考)^{3~6)}

メトロニダゾールをラット及びウサギに静脈内投与した後、又はマウス及びラット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値でした。投与24時間後に残存濃度が高かったのは、肝臓、消化管及び腎臓でした。

● ¹⁴C-メトロニダゾールをウサギに単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度^{a)}

組織	放射能濃度(μg eq./mL又はg組織湿重量)
全血	1.37 ± 0.29
血漿	1.54 ± 0.23
脳	1.12 ± 0.29
肝臓	14.84 ± 3.31
腎臓	7.35 ± 1.50
骨格筋	1.27 ± 0.27
脂肪	0.70 ± 0.18
心臓	1.31 ± 0.18
肺	1.78 ± 0.37
脾臓	1.65 ± 0.19
胃	1.86 ± 0.17
十二指腸	3.43 ± 0.41
盲腸	3.27 ± 0.33
膀胱	10.45 ± 0.46
副腎	1.57 ± 0.22
甲状腺	1.14 ± 0.12
唾液腺	2.22 ± 0.21
子宮	3.11 ± 0.64

a：値は平均値±標準誤差(n=4)。放射線濃度はメトロニダゾール未変化体当量として表示。

(2) 胎児への移行(外国人データ)⁷⁾

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ました。

(3) 母乳中への移行(外国人データ)⁸⁾

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ました。母乳中の平均濃度は4時間3.4μg/mL、8時間2.2μg/mL、12時間1.8μg/mLで母親の血中と同程度に移行しましたが、新生児の血中濃度は痕跡～0.4μg/mLと極めて微量でした(測定法：polarography)。

3. 代謝(外国人データ)⁹⁾

主として肝臓で代謝されて、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%を占めました。

4. 排泄(ラット、ウサギ、マウス：参考)^{3,4,9,10)}

メトロニダゾールをラット及びウサギに静脈内投与した後、又はマウス及びラット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ませんでした。

● マウス、ラット、ウサギにメトロニダゾールを経口投与又は静脈内投与したときの排泄経路

動物種	投与経路	投与量	排泄期間	尿中排泄率	糞中排泄率
マウス	経口	50mg/kg	24時間	55～65%	報告なし
ラット	経口	125mg/kg 250mg/kg	24時間	34% 24.5%	報告なし 報告なし
	経口	10mg/kg	4日間	58%	24%
	経口	10mg/kg	4時間	16%	21%
	静脈内	10mg/kg	24時間	57.6%	14.6%
ウサギ	静脈内	10mg/kg	6時間	44.7%	14.2%

ロゼックスの承認された効能・効果は以下の通りです。
「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」

ロゼックスの承認された用法・用量は以下の通りです。
「症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼ等にのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。」

1. 作用機序^{11~13)}

メトロニダゾールは嫌気性条件下で原虫又は菌体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します。このニトロソ化合物がDNAと結合してDNA合成を阻害し、抗原虫作用及び抗菌作用を示します。また、反応の途中で生成したヒドロキシルアミン付加体がDNA損傷を惹起します。

上記の作用機序によりメトロニダゾールは、皮膚潰瘍部で増殖し臭気物質(ブトレンシン、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結果、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を軽減します。

2. 効能・効果を裏付ける薬理作用

嫌気性菌株のメトロニダゾールに対する感受性^{11,14)}

メトロニダゾールは、バクテロイデス・フラジリス、フゾバクテリウム属、プレボテラ属、ガードネセラ・バジナリス、アクチノバチルス属、カンピロバクター・フィタス、ヘリコバクター・ピロリなど、複数のグラム陰性嫌気性菌に抗菌活性を示します。また、ペプトストレプトコッカス属、ウェルシュ菌、クロストリジウム・ディフィシルのグラム陽性嫌気性菌もメトロニダゾールに感受性を示します。

● MIC及びMIC₉₀(mg/L)の範囲で表した各種菌株のメトロニダゾール感受性

菌株	メトロニダゾール感受性 (MIC [mg/L])	MIC ₉₀ の範囲 (mg/L)
グラム陰性菌		
バクテロイデス・フラジリス <i>Bacteroides fragilis</i>	0.01~25	0.5~4
その他のバクテロイデス <i>Bacteroides</i> 属	0.25~≥256	0.5~6.2
フゾバクテリウム <i>Fuzobacterium</i> 属	0.0625~32	0.5~4
プレボテラ <i>Prevotella</i> 属	NA	4
ガードネセラ・バジナリス <i>Gardnerella vaginalis</i>	1.0~≥128	0.4~≥128
アクチノバチルス <i>Actinobacillus</i> 属	10~40	36
カンピロバクター・フィタス <i>Campylobacter fetus</i>	0.25~≥64	NA
ヘリコバクター・ピロリ <i>Helicobacter pylori</i>	0.5~2	NA
グラム陽性菌		
ペプトストレプトコッカス <i>Peptostreptococcus</i> 属	≤0.06~≥8	0.25~≥8
ウェルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	≤0.1~>128	0.5~4
クロストリジウム・ディフィシル <i>Clostridium difficile</i>	0.125~4	2~8

NA: データ未入手

(1) 単回投与毒性試験¹⁵⁾

SDラット雌雄各5匹に、メトロニダゾールゲル0.75%を用量5g/kg(メトロニダゾールとして37.5mg/kg)で単回強制経口投与したところ、特記すべき臨床徴候も死亡も認められず、体重はすべての動物で試験期間中順調に推移しました。LD₅₀は測定されませんでした。5g/kg(メトロニダゾールとして37.5mg/kg)を超える量と考えられました。

動物種	投与経路	非致死量(メトロニダゾールとして)
ラット	経口	>37.5mg/kg

(2) 反復投与毒性試験^{16,17)}

動物種	投与期間	投与経路	投与量(メトロニダゾールとして) (mg/kg/日)	主な結果	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4週間	経皮	15	<ul style="list-style-type: none"> 死亡、臨床徴候ともに認められず 体重増加と摂餌量は投与群と対照群で同様 皮膚刺激の徴候は観察されず 白血球数の有意な減少が認められたが、毒性学的意義のない変化と考えられた(雌) 肝重量が増加したが、相対重量は正常であった(雌) 	15
ウサギ	13週間	経皮	0.13、1.3、13	<ul style="list-style-type: none"> 投与に関連した皮膚所見は認められず 体重及び体重増加率は対照群と同等 血液学的及び血液化学的検査データ、最終的な体重及び臓器重量において薬物投与関連の影響は認められず 肉眼的、顕微鏡的病理所見にも薬物関連の変化は観察されず 	13

(3) その他の毒性試験

1) 皮膚一次刺激性試験¹⁸⁾

ニュージーランド白色ウサギの剃毛背部皮膚(正常皮膚及び擦過皮膚)に、メトニダゾールゲル0.75%を0.5mL塗布(閉塞塗布)しました。塗布24時間及び72時間後に紅斑と浮腫につきそれぞれ4段階の尺度でスコア化し、全スコアの合計を平均して皮膚一次刺激指数を算出しました。被験物質の指数が5以上のとき、皮膚一次刺激物に分類されます。メトニダゾールゲルとゲル基剤の皮膚一次刺激指数はそれぞれ0.50と0.43でした。また、メトニダゾールゲル0.75%の平均刺激スコアは正常皮膚、擦過皮膚とも1でした。ゲル基剤では正常皮膚0.7、擦過皮膚1であり、メトニダゾール0.75%製剤及びゲル基剤の平均刺激スコアは正常皮膚と擦過皮膚で非常に近い値でした。

同様の方法で実施した別の試験では、メトニダゾールゲルとゲル基剤の皮膚一次刺激指数はそれぞれ0.35と0.10でした。また、メトニダゾールゲル0.75%の平均刺激スコアは正常皮膚0.5、擦過皮膚0.9、ゲル基剤では正常皮膚、擦過皮膚ともに0.2でした。

以上2件の検討から、メトニダゾール0.75%製剤及びその基剤の皮膚一次刺激性は極めて軽度であることが示されました。

2) 眼一次刺激性試験¹⁹⁾

ウサギを用いて眼一次刺激性を評価しました。ニュージーランド白色ウサギ結膜嚢にメトニダゾールゲル0.75% 0.1mLを点眼し、1、24、48、72時間後に刺激反応を検査しました。その結果、いずれの動物でも疼痛反応(異常発声)は認められず、角膜や虹彩の刺激徴候も試験期間中どの動物でもみられませんでした。さらに、72時間時点でのフルオレセインナトリウム検査も全動物で陰性でした。点眼の1時間後に、3匹中1匹において通常とは異なる澄明な分泌物がみられました。

3) 皮膚感作性試験²⁰⁾

Hartley モルモット(雌雄各5匹/群)を用い、メトニダゾール1%含有ゲル製剤を皮内注射及び局所塗布の組み合わせで投与したときの皮膚感作性を評価しました。Maximization Test法で実施した皮膚感作性試験において、メトニダゾール1%含有ゲル製剤の原液での誘発処置後、皮膚反応は試験群及び対照群の全動物で0~0.5のスコアに限られており、皮膚反応の群平均スコアは、試験群と対照群で同様であったことより、被験製剤は非感作性物質と評価されました。

製剤の安定性

● ロゼックスゲル0.75%製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	39ヵ月*	アルミニウムチューブ	規格範囲内
中間的試験	30±2℃/75±5%RH	36ヵ月*	アルミニウムチューブ	規格範囲内
低温保存試験	5±3℃	36ヵ月*	アルミニウムチューブ	規格範囲内
加速試験	40±2℃/75±5%RH	6ヵ月	アルミニウムチューブ	規格範囲内
苛酷試験	凍結/解凍サイクル試験 (-18±3℃、25±2℃/60±5%RH) 冷却/加温サイクル試験 (5±3℃、40±2℃/75±5%RH)	2週間	アルミニウムチューブ	規格範囲内
光安定性試験	可視光120万lx・h 近紫外線200W・h・m ²	未包装(石英セルに充填) 直接照射	アルミニウムチューブ 直接照射	黄色化 わずかな分解物の増加 メトニダゾールの含量低下(規格内) 変化なし
		アルミホイルで遮光	アルミホイルで遮光	変化なし 変化なし

試験項目: 外観、色、pH、粘度、確認試験、定量、類縁物質、微生物学的試験、等
*12ヵ月まで完了

取扱い上の注意

規制区分: なし

貯 法: 室温保存

使用期限: 2年(外箱、容器に表示の使用期限内に使用すること)

ロゼックス®ゲル0.75%：50g(チューブ)

関連情報

承認番号：22600AMX01405000

承認年月：2014年12月

薬価基準収載年月：2015年2月

販売開始年月：2015年5月

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。

国際誕生年月：1959年7月

投薬期間制限医薬品に関する情報：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成28年2月末日までは投薬期間は1回14日分を限度とされている。

再審査期間：6年(2014年12月26日～2020年12月25日)

- 1) 社内資料(第Ⅲ相臨床試験)
- 2) Finlay, I.G. et al.: J. Pain Symptom Manage., 11, 158, 1996
- 3) Buttar, H.S. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., 245, 4, 1980
- 4) Buttar, H.S. : J. Toxicol. Environ. Health, 9, 305, 1982
- 5) Placidi, G.F. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn, 188, 168, 1970
- 6) Buttar, H.S. et al.: J. Pharm. Pharmacol., 31, 542, 1979
- 7) Scott, G.M. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 68, 723, 1961
- 8) Scott, G.M. et al. : Br. J. Vener. Dis., 37, 278, 1961
- 9) Stambaugh, J.E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 161, 373, 1968
- 10) Ings, R.M.J. et al.: Xenobiotica, 5, 223, 1975
- 11) Freeman, C.D. et al.: Drugs, 54, 679, 1997
- 12) Bendesky, A. et al.: Mut. Res., 511, 133, 2002
- 13) Paul, J.C. et al.: Ostomy Wound Manage., 54, 18, 2008
- 14) De Francesco V, et al.: World J. Gastrointest. Pathophysiol., 15, 35, 2011
- 15) 社内資料(ラット単回投与毒性)
- 16) 社内資料(ラット反復投与毒性)
- 17) 社内資料(ウサギ反復投与毒性)
- 18) 社内資料(ウサギ皮膚一次刺激試験)
- 19) 社内資料(ウサギ眼一次刺激性試験)
- 20) 社内資料(モルモット皮膚感作性試験)

製造販売業者の名称及び住所(資料請求先を含む)

ガルデルマ株式会社
〒160-6134
東京都新宿区西新宿八丁目17番1号

資料請求先

ガルデルマ株式会社 お客様相談室
TEL：0120-590-112
FAX：0120-112-719
<http://www.galderma.jp/>