

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

貯 法：室温保存
 有効期間：36箇月

承認番号	22600AMX01405000
販売開始	2015年 5 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。 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

- がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
 ○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
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	ワルファリンの抗凝固血作用を増強し、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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^{s3)}、⁴⁾、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが^{s5)}、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(「においがいい」又は「においがいいが不快ではない」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

17.2 製造販売後調査等

〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉

17.2.1 国内使用成績調査

有効性解析対象症例において、最終観察時(本剤使用開始から最大3ヵ月後)のにおい改善率(医師の評価が「ににおいがいい」又は「ににおいはあるが不快でない」となった症例の割合)は80.2%(203/253例)であった。
 安全性解析対象症例301例中10例(3.3%)に副作用が認められた。その内訳は適用部位出血6例(2.0%)、適用部位疼痛3例(1.0%)、適用部位乾燥、滲出液が各1例(0.3%)であった¹⁵⁾。

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^{16)、17)}。

〈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^{18)、19)}。また、免疫細胞によるTNF- α の産生²⁰⁾や貪食細胞の免疫能等²¹⁾を抑制することで免疫抑制作用を示す。

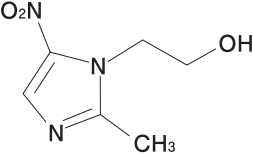
18.2 抗菌作用

メトロニダゾールは、皮膚潰瘍部位において臭気物質(ブツレシン、カダペリン)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²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：メトロニダゾール(Metronidazole) (JAN)
 化 学 名：2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol
 分 子 式：C₆H₉N₃O₃
 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(2022年5月26日承認、CTD2.7.6.3) [20220422-1001]
 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) 社内資料：製造販売後調査結果概要[20220414-1001]
 16) Freeman C.D., et al. : Drugs 1997; 54(5): 679-708[11111112-9962]
 17) Bendesky A., et al. : Mutat. Res. 2002; 511: 133-144[11111112-9963]
 18) Miyachi Y., et al. : Br. J. Dermatol. 1986; 114(2): 231-234 [20180517-6309]
 19) Akamatsu H., et al. : Arch. Dermatol. Res. 1990; 282(7): 449-454[20180517-6312]
 20) Krehmeier U., et al. : J. Infect. Chemother. 2002; 8(2): 194-197[20180517-6885]
 21) Fararjeh M., et al. : Int. Immunopharmacol. 2008; 8(2): 341-350[20180517-6307]
 22) 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

®：ロゼックスは登録商標です。