

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ガルデルマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV - 12
	成分名 (一般名)	メトロニダゾール Metronidazole (JAN) [日局]
	販売名	ロゼックス® ゲル 0.75%
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	酒皸の炎症性皮疹並びに紅斑
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	患部を洗浄後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる
	備考	(特記事項等)
希少疾病用医薬品の 該当性(推定対象 患者数、推定方法につ いても記載する。)	約 1 - 12 万人 <推定方法> 1. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断識別全国調査(日皮会誌:119(9), 1795-1809, 2009 平成21年)において、2007年5月, 8月, 11月, および2008年2月の各月の第2週目を目安に, その週のい	

	<p>ずれか1日を調査日と定め、1年間を通じ4回の受診患者調査を行った。全国の病院・診療所を含む皮膚科標榜190施設（うち170施設が四季を通じて調査完了）で71,251名の患者が登録された中で、酒皰・酒さ様皮膚炎と診断された患者は受診患者の0.22%であった。$0.22\% \times 71251 = 157$名の患者が190施設で4日間のうちに受診したことになる。</p> <p>2. 平成25年（2013）ガルデルマ株式会社で実施した調査では、皮膚科標榜診療所・病院皮膚科399施設での外来患者数162,345人/週の内、Grade3以上（中等度以上）の酒さによる赤ら顔の患者数は737人/週（0.45%）であった（未公開資料）。</p> <p>3. 平成19年（2007）医療施設（動態）調査・病院報告の概況・結果の概要によると、全国の医療施設は176,192施設で、皮膚科を有する病院は8,862施設中3044施設であった。上記の結果を踏まえると、1) $157 \times 3044 / 190 = 2515$名/4日間、2) $737 \times 3044 / 399 = 5,623$名/5日間となる。年間診療日を200日として日皮会調査の50倍、ガルデルマ調査の40倍くらいをのべ患者と考え、平均一ヶ月に一回再診したとしてこの1/12と計算すると、日皮会では$2515 \times 50 \times 1 / 12 = 10479$名、ガルデルマでは$5623 \times 40 \times 1 / 12 = 18743$名が推定患者数と考えられる。1)の数字には皮膚科標榜診療所は勘案されていない。酒皰に対する有効な治療法がなく、患者の病態認識も低いと考えられるため、この数字は適切な治療方法が提供されるようになれば、増えることが予測される。以上より、最低1-2万名を想定した。</p> <p>4. 欧米やアジアで得られた酒皰患者の統計報告では、発生頻度は0.5-20%まで幅広く報告されおり、アジア人での発生頻度も低くないことが予測される（Acta Derm Venereol 1989;69:419-23, Ann Dermatol Venereol. 2011 Nov;138 Suppl 3:S179-83）。日本人での統計結果の報告はないが、控えめに0.1%程度（1000人に一人）の頻度を想定すると1.2億人の日本では、12万人と見積もられる。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし }</p> <p>（特記事項等） 当社は、2001年からロゼックス®ゲル0.75%の酒さに対する開発を開</p>

	<p>始し、第1相試験（パッチテスト）において本剤の刺激性及び光毒性の評価を行いました。その後、2001年8月31日に初回治験相談「治験相談」（受付日・番号：平成13年6月13日・#898）を実施しました。その相談結果を受けて総合的に判断し、日本での開発を中止しました。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■あり □なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>ただし、ガルデルマ海外本社（Galderma Pharma S.A.、本社：スイスローザンヌ）とマルホ株式会社（本社：大阪府）はぎ瘡や酒さ治療などの皮膚科向け医療用医薬品の国内での開発および販売に係る包括的提携について合意いたしました。に伴い、ロゼックス®ゲル0.75%の効能追加に係る開発につきましても提携先企業へ検討を依頼中です。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>□ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>「酒皸」は、顔面のびまん性発赤、血管拡張の持続や痤瘡様の丘疹、膿疱を繰り返し出現することを特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。特に、顔面に持続する赤みや繰り返す発疹は患者本人にとり、対人関係を避けたいほどの症状であることが多い。また寒暖差などの外界刺激により、ひりひりした刺激感や火照り感を伴うため、外出等の日常生活活動を制限したり、鬱傾向となる患者も少なくない。結果、日常の社会生活を送る上で著しい障害となり、QOLを低下させる皮膚疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>現在、本邦で「酒皸」を効能効果に持つ医薬品は、ビタミンB製剤の注射、内服並びに外用イオウ・カンフルローションに限られており、いずれも、発売年月は1970年代となっている。これらの薬剤の「酒皸」に対する有効性、安全性を客観的に検証したデータは乏しく、実臨床上</p>

	<p>では刺激感などの問題からほとんど用いられない。適切な治療薬がない結果として、酒皰を増悪させるステロイド外用剤を酒皰と気づかずに使われていることもあり、患者の不利益となっている。</p> <p>一方、外用メトロニダゾール製剤は、欧米等 6 カ国を含めて 80 カ国以上において、既に「酒皰、酒皰に伴う炎症性皮疹」などを効能効果として承認されている。酒皰の治療ガイドラインのある米国並びに独国においては、推奨度の高い標準的治療として位置づけられている。</p> <p>さらに海外では、酒皰用治療薬として、メトロニダゾールの他に、ブリモニジン酒石酸塩、イベルメクチンの外用剤が既に承認・販売されている。これの国々では複数の酒皰用治療薬が市販化されることで、酒皰患者はその恩恵を受けている。</p> <p>なお、日本において酒皰治療薬が存在しないことで、「酒皰」という皮膚疾患への病識が一般社会に未だ普及していない。そのために皰は、皮膚科などの医療機関で治療する意識の乏しい皮膚疾患であり、症状を改善したい患者が適切な処置を享受できていない場合もある。適切な治療を実施するためにも、海外で標準的治療として位置づけられている薬剤の承認、市販化が重要である。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p>						
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>						
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1503 762 1832">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1503 1374 1832"> <ol style="list-style-type: none"> 1. MetroGel® Topical Gel, 0.75% (Galderma Labs LP) 2. Metronidazole 0.75% gel (Fougera Pharms) 3. Metronidazole 0.75% gel (G and W Labs Inc) 4. Metronidazole 0.75% gel (Taro) 5. Metronidazole 0.75% gel (Tolmar) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1832 762 1928">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1832 1374 1928"> <p><u>METROGEL® Topical Gel は酒皰の炎症性皮疹及び膿疱に適用する。</u></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1928 762 2004">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1928 1374 2004"> <p><u>患部を洗浄後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。METROGEL®</u></p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MetroGel® Topical Gel, 0.75% (Galderma Labs LP) 2. Metronidazole 0.75% gel (Fougera Pharms) 3. Metronidazole 0.75% gel (G and W Labs Inc) 4. Metronidazole 0.75% gel (Taro) 5. Metronidazole 0.75% gel (Tolmar) 	効能・効果	<p><u>METROGEL® Topical Gel は酒皰の炎症性皮疹及び膿疱に適用する。</u></p>	用法・用量
販売名 (企業名)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MetroGel® Topical Gel, 0.75% (Galderma Labs LP) 2. Metronidazole 0.75% gel (Fougera Pharms) 3. Metronidazole 0.75% gel (G and W Labs Inc) 4. Metronidazole 0.75% gel (Taro) 5. Metronidazole 0.75% gel (Tolmar) 						
効能・効果	<p><u>METROGEL® Topical Gel は酒皰の炎症性皮疹及び膿疱に適用する。</u></p>						
用法・用量	<p><u>患部を洗浄後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。METROGEL®</u></p>						

		(metronidazole topical gel) Topical Gel の塗布前に患部を洗浄すること。METROGEL® Topical Gel の塗布後、化粧を施すことができる。
	備考	
英国	販売名（企業名）	1. Rozex 0.75% w/w Gel (Galderma (UK.) Limited)
	効能・効果	<u>Rozex Gel は酒皸の炎症性皮疹、膿疱及び紅斑に適用する。</u>
	用法・用量	<p>用法・用量</p> <p>外用にのみ使用すること。</p> <p>平均的な治療期間は3～4ヵ月である。これを超えることは推奨されないが、継続治療による臨床上のベネフィットが明らかである場合には、症状の程度等に応じて、医師の判断により、更に3～4ヵ月の継続投与を考慮することもできる。臨床試験においては、メトロニダゾールの外用による酒皸の治療は最長2年間まで継続された。明らかな臨床上の改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p> <p>高齢者への投与：高齢者における用量は成人のそれと同じである。</p> <p>小児等への投与：小児患者における安全性及び有効性は確立されていないため、小児への投与は推奨されない。</p> <p>適用方法</p> <p><u>1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。Rozex Gel の塗布前に患部を刺激の少ない洗浄料で洗うこと。Rozex Gel の塗布後、化粧を施すことができる（ノンcomedogenicかつ収斂作用のないもの）。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	<p>1. Metrogel® 0.75% (Galderma Laboratorium GmbH)</p> <p>2. MetroGalen Gel 0.75% (Galen Pharma)</p>

		<p>効能・効果</p> <p>外用の酒皸治療薬</p>
		<p>用法・用量</p> <p>用法・用量</p> <p><u>1 日朝晩 2 回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</u></p> <p>平均的な治療期間は 12 週間である。この間に明らかな臨床上的改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p> <p>12 週間を超えて治療を続けることは推奨されないが、継続治療による臨床上的ベネフィットが明らかである場合には、症状の程度等に応じて、医師の判断により、更に 3~4 カ月の継続投与を考慮することもできる。臨床試験においては、メトロニダゾールの外用による酒皸の治療は最長 2 年間まで継続された。</p> <p>高齢者への投与：成人に対する用量を調節する必要はない。</p> <p>小児等への投与：小児患者における安全性及び有効性は確立されていないため、小児及び青年への投与は推奨されない。</p> <p>適用方法</p> <p>患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</p> <p>Metrogel®の塗布前に患部を刺激の少ない洗剤で洗うこと。Metrogel®の塗布後、化粧を施すことができる（ノンcomedogenicかつ収斂作用のないもの）。</p>
		備考
仏国	販売名（企業名）	<p>1. Rozex 0.75% Gel (GALDERMA INTERNATIONAL)</p> <p>2. Rozagel (Bailleul Biorga)</p>
		<p>効能・効果</p> <p>外用の酒皸治療薬</p> <p>抗生物質の適正使用に係る公式なガイドラインを考慮すること。</p>
		<p>用法・用量</p> <p><u>患部を刺激の少ない洗剤で洗った後、1 日朝晩 2 回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</u>塗布後は手を洗うこと。ノンcomedogenic</p>

		<p>ニックかつ収斂作用のない化粧品を使用すること。高齢者において用量を調節する必要はない。小児患者における安全性及び有効性は確立されていないため、小児及び青年への Rozex の投与は推奨されない。</p> <p>平均的な治療期間は 3～4 ヶ月である。これを超えて治療を続けることは推奨されないが、継続治療による臨床上的ベネフィットが明らかである場合には、症状の程度等に応じて、医師の判断により、更に 3～4 ヶ月の継続投与を考慮することもできる。臨床試験においては、メトロニダゾールの外用による酒皸の治療は最長 2 年間まで継続された。明らかな臨床上的改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	1. METROGEL® 0.75% (GALDERMA CANADA INC.)
	効能・効果	<p><u>酒皸の炎症性皮疹、膿疱及び紅斑に適用する。</u>乾燥肌または敏感肌の患者にはクリーム剤またはローション剤も使用可能である。</p> <p>高齢者（65歳以上）への投与：高齢者を対象とした特別な臨床試験は実施されていないが、65歳以上の患者66例にMETROGEL 1%を10週間に亘って投与した試験では、安全性及び有効性は一般の成人患者と同様であった。小児：小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。</p>
	用法・用量	<p>推奨される用法・用量</p> <p>METROGEL 1%：1日1回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</p> <p><u>METROGEL 0.75%、METROCREAM 0.75%及びMETROLOTION 0.75%：1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</u></p> <p>明らかな臨床上的改善は通常治療開始後3週間程度で認められる。臨床試験では9週間に亘る治療効果の持続が確認された。長期投</p>

			<p>与時の推奨用量は不明である。</p> <p>適用方法</p> <p>METROGEL、METROCREAM又はMETROLOTIONの塗布前に患部を洗浄し、水を拭き取ること。</p> <p>METROGEL、METROCREAM 又はMETROLOTION の塗布後、化粧を施すことができる。薬剤は化粧品の使用前に（濡れていない）皮膚に吸収されなければならない。</p>
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	ROZEX GEL (metronidazole 7.5 mg/g) (Galderma Australia)
		効能・効果	<u>酒皰の炎症性皮疹、膿疱及び紅斑に適用する。</u>
		用法・用量	<p>成人：患部を洗浄後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</p> <p>高齢者：高齢者における用量は成人のそれと同じである。</p> <p>小児：推奨されない。</p> <p>塗布前に患部を洗浄すること。本剤の塗布後、化粧を施すことができる。</p> <p>明らかな臨床上的改善は通常治療開始後3週間程度で認められる。臨床試験では9週間に亘る治療効果の持続が確認された。明らかな臨床上的改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p>
	備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

記載する。)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	

	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. Publications/texts in Japan/foreign countries about the requests

要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) Reported status of publications of randomized comparative study, pharmacokinetic study, and others

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由

の概略等>

酒皰に対するメトロニダゾール (MTZ) の臨床試験の文献検索を海外、国内のデータベースで実施した。

<海外における臨床試験等 (無作為化比較試験) >

データベース: MEDLINE (1946年~)

検索式: METRONIDAZOLE and ROSACEA and "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"

検索日: 2016年4月4日

検索結果: 計32報から21報 (表1, 文献No.: 1-20, 29) を選定した。主に他剤を評価した文献、健常人を対象とした累積刺激試験、眼型酒皰への使用試験、Community-base 研究は除外した。

1) 外用メトロニダゾールによる酒皰寛解の維持¹³⁾

背景: 酒皰は、長期的な治療を必要とする慢性皮膚疾患である。経口抗菌薬および外用メトロニダゾールによって酒皰を適切に治療することができる。全身性抗菌薬の長期的な投与は全身合併症および副作用のリスクを伴うため、局所治療が望ましい。目的: 外用メトロニダゾールゲル (Metrogel) の使用によって、中等度から重度の酒皰の再発を予防できるか否かを判定する。デザイン: 被験者113例に対して経口テトラサイクリンおよび外用メトロニダゾールゲルを併用投与し、酒皰を治療した (本試験の非盲検部分)。治療に成功した被験者 (n=88) を無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に組み入れ、0.75%外用メトロニダゾールゲル (実薬) または外用メトロニダゾール基剤ゲル (プラセボ) のいずれかの1日2回塗布に割り付けた (本試験の盲検部分)。設定: 大都市に所在する大規模な医療機関の関連施設6ヵ所において被験者を登録した。被験者: 6個以上の炎症性丘疹および膿疱を有し、中等度から重度の顔の紅斑および毛細血管拡張症を呈する被験者113例が本試験の非盲検期間に参加した。炎症性病変の数の70%以上減少を奏効と判定したところ、全身性テトラサイクリンおよび外用メトロニダゾールゲルを投与した被験者88例が奏効に達した。これらの被験者を無作為化し、0.75%メトロニダゾールゲルまたはプラセボゲルのいずれかの投与に割り付けた。介入: 被験者を月1回、最長6ヵ月間にわたって評価し、再発率を測定した。主要評価項目: 各回の来院時に炎症性丘疹および膿疱の数を計測した。再発は、丘疹および膿疱の数が臨床的に有意に増加した外観をもとに判断した。顕著な毛細血管拡張症および乾燥 (肌荒れおよび落屑) も観察した。結果: 非盲検期間において、テトラサイクリンおよびメトロニダゾールゲルの投与によって被験者67例 (59%) のすべての丘疹および膿疱が消失した。被験者104例 (92%) の顔で投与後に丘疹および膿疱の減少が認められ、82例 (73%) で紅斑の軽減がみられた。無作為化二重盲検期間においては、外用メトロニダゾールの使用は、基剤対照の被験者よりも有意に無病期間を延長し、再発を最小限に抑えた。再発した被験者は、基剤群が43例中18例 (42%) であったのに対して、メトロニダゾールゲル群は39例中9例 (23%) であった

($P<0.05$)。6 ヶ月間の投与後における丘疹および／または膿疱の数は、メトロナゾールゲル群のほうが少なかった ($P<0.01$)。紅斑の再発頻度もメトロナゾールゲル群のほうが低かった (74%対 55%)。結論：評価した被験者の大部分において、経口テトラサイクリンおよび外用メトロナゾールゲルの投与によって誘導した中等度から重度の酒皸の寛解は、メトロナゾールゲル単剤の継続的な投与によって維持されることが認められた。

2) 酒皸の治療において 0.75%メトロナゾールゲルと基剤 (プラセボ) を比較する二重盲検試験¹⁶⁾

緒言：慢性かつ再発性の疾患である酒皸の治療において、テトラサイクリンおよびメトロナゾール経口投与の有効性が立証されている。しかし、長期的な治療では重要な望ましくない作用が認められるため、この有効性を完全に発揮できない。本試験の目的は、酒皸治療における 0.75%メトロナゾールゲルの有効性を検証することであった。患者および方法：本試験には次の 2 つの患者群を組み入れた：1) メトロナゾールゲルを投与する群、および 2) プラセボとしてゲル基剤を投与する群。パリ地域で勤務する皮膚科の個人開業医 18 名によって、多施設共同無作為化試験が二重盲検的に実施された。酒皸を、紅斑および／または毛細血管拡張症を伴う 4 個以上の膿疱性丘疹と定義し、3 ヶ月超にわたって酒皸を呈する患者 51 例が本試験に参加した。酒皸に対して一定の活性を示した実績がある局所治療および全身治療について、それぞれ 15 日間および 2 ヶ月中断した。午前および午後に乾いた顔全体に実薬 (またはプラセボ) を塗布し、0、21 および 42 日目に患者を診察した。臨床的な評価における、主要な判断基準は 0 日目から 42 日目までの間における膿疱性丘疹の数の変化とした。結果：メトロナゾールゲルは、0 日目から 42 日目までに膿疱性丘疹の数を減少させ、この減少は基剤単独の場合よりも有意に大きかった。実薬は、3 週目に有効性を示し始め、その後 3 週間にわたって有効性を維持した。メトロナゾールゲルおよびその基剤はいずれも、忍容性が不良と認められ、皮膚乾燥の訴えが頻繁にみられたが、メトロナゾール群の女性 5 例では保湿液の塗布によって乾燥が軽減した。結論：本試験は、酒皸の膿疱性丘疹要素の治療において、0.75%メトロナゾールゲルが有効であることを立証した。

3) 酒皸に対する外用メトロナゾール療法¹⁷⁾

無作為化、スプリットフェイス、二重盲検、一対比較試験において、酒皸患者 40 例に対し 0.75%メトロナゾールゲルを局所投与した。1 日 2 回の塗布によりメトロナゾールを投与した側の顔面では、3、6、および 9 週時に丘疹および膿疱の総数がベースライン時よりもそれぞれ平均 36.7%、48.5%、および 65.1%減少した。基剤のみの投与では、9 週時に最大で平均 14.9%減少した。紅斑に関しても奏効が認められたが、9 週間の投与完了時までの改善の程度はより小さかった。実薬投与およびプラセボ投与の両面で毛細血管拡張症の軽度の悪化が認められた。ゲルの局所的な忍容性は良好であった。患者 40 例のうち、2

例のみが酒皰の再燃（1例は2日目、もう1例は5週時）のため本試験を完了できなかった。全身症状はみられず、臨床検査結果（血液学的検査、生化学的検査、および尿検査）でも共通的な異常は認められなかった。外用メトロナダゾールゲル療法は、中等度から重度の酒皰に対して安全かつ有効な治療法であるとみられる。

4) 丘疹膿疱性酒皰の局所治療における 15%アゼライン酸ゲルと 0.75%メトロナダゾールゲルとの比較：無作為化試験の結果⁹⁾

目的：顔の中等度の丘疹膿疱性酒皰に対する局所療法として、15%アゼライン酸ゲルの新しい製剤（Finacea；Berlex Laboratories, Inc、米国ニュージャージー州モントビル）および 0.75%メトロナダゾールゲル（MetroGel；Galderma Laboratories LP、米国テキサス州フォートワース）の有効性および安全性を比較する。デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験。設定：米国の医療機関 13カ所。患者：持続性紅斑および毛細血管拡張症を伴う丘疹膿疱性酒皰を有する患者計 251 例。介入：患者を無作為化し、アゼライン酸ゲルまたはメトロナダゾールゲルのいずれかを 15 週間、1 日 2 回投与に割り付けた。主要評価項目：炎症性病変の数の変化量および変化率、紅斑および毛細血管拡張症の重症度評価の変化、酒皰に関する治験責任医師の包括的評価、ならびに治験責任医師および患者の全般的改善の評価。結果：アゼライン酸ゲルは、メトロナダゾールゲルと比較して、炎症性病変の数の平均減少量（それぞれ、-12.9 対 -10.7）（ $P=0.003$ ）および平均減少率（それぞれ、-72.7%対 -55.8%）（ $P<0.001$ ）のいずれについても優れていた。紅斑重症度が改善したと評価した患者の割合は、アゼライン酸ゲル群が 56%であったのに対して、メトロナダゾールゲル群は 42%であった（ $P=0.02$ ）。8 週を過ぎると、これらの評価項目に対するメトロナダゾールゲルの有効性が頭打ちになるようにみられたのに対して、アゼライン酸ゲルは 15 週時まで漸進的な改善を示した。いずれの治療薬についても、毛細血管拡張症に対する臨床的に認識しうる効果は認められなかった。治験責任医師の包括的評価（ $P=0.02$ ）および全般的改善の評価（ $P=0.005$ ）はいずれも、アゼライン酸ゲルが有意な治療上の優位性を有することを示した。アゼライン酸ゲルは、有効性に関する患者の全般的評価においてもより高いスコアを得た。両治療薬は美容上の受容性が高いと評価された。いずれの投与群においても、治療と関連する重篤な有害事象または全身性の有害事象は報告されなかった。結論：15%アゼライン酸ゲルを 1 日 2 回、15 週間にわたって使用した場合、酒皰の主要な徴候（炎症性病変および紅斑）の改善に関して 0.75%メトロナダゾールゲルよりも有意に優れていることが認められた。

表 1 海外・無作為化比較試験（酒皰に対する MTZ による臨床試験）

文献 No	国	対象患者	被験薬/対照薬 用法・用量	有効性	安全性
----------	---	------	------------------	-----	-----

1	Turkey	中等度～重度の酒皸患者 12 例 (男女、29-63 歳)	A: MTZ 0.75%を含有するマイクロエマルジョン B: MTZ0.75%ゲル 片顔に A または B を 1 日 2 回 6 週間塗布	A, B ともに炎症性皮膚数、紅斑スコアをいずれも減少させたが、A の方は有意に効果が高かった。A は毛細血管拡張も有意に抑制した。	全ての症例が試験を終了し、薬剤に関連する有害事象は認められなかった。
2	US	軽度～中等度の酒皸患者 30 例 (女、18 歳以上)	A: RTS (Rosacea Treatment System: クレンザー, MTZ0.75%ゲル, hydrating complexion corrector, sunscreen) B: RTS-M (MTZ がない RTS) C: M+SSC (MTZ0.75%ゲル, 標準的スキンケア(クレンザー+保湿剤/サンスクリーン)) 各群 10 例 顔面頬に 28 日間塗布	Global improvement: A 90%, B 60%, C 67% 紅斑スコア: 14 日以降 A 群で有意に低かったが、C 群では変化はなかった。	皮膚刺激感: A 40%, B 70%, 89%
3	Turkey	丘疹膿疱型酒皸患者 49 例 (男女、18 歳以上)	A: pimecrolimus 1% クリーム 24 例 B: MTZ 1% クリーム 25 例 1 日 2 回 12 週間塗布	AB ともに炎症性皮膚疹を減少させた。炎症性皮膚疹、紅斑スコア、Physician's Global Assessment において、両群で有意差はなかった。いずれの群も毛細血管拡張への効果はなかった。	両群とも忍容性は高く、重度または全身性の有害事象は発現しなかった。
4	Egypt	酒皸患者 24 例 (男女、42~61 歳)	A: アゼライン酸 20% クリーム B: MTZ0.75% クリーム C: ペルメトリン 5% クリーム 24 症例の片顔 48 カ所を各 16 カ所ずつランダムに割り付け、1 日 2 回 15 週間塗布	A は炎症性皮膚疹を BC より有意に減少させたが、紅斑に関しては有意差はなかった。	副作用は群間の有意差はなかった。
5	US	中等度酒皸患者 (丘疹・膿疱 8-50 個 囊腫 2 個以下)、160 例 (男女、31-78 歳)	A: MTZ1%ゲル 1 日 1 回 82 例 B: アゼライン酸 15%ゲル 1 日 2 回 78 例 15 週間塗布	炎症性皮膚疹減少率: A 77%, B 80% グローバル重症度での成功率: A 53.7%, B 56.4% 紅斑: A 42.7%, B 42.3% 両群の有効性は同じであった。	MTZ 及びアゼライン酸の忍容性評価は同程度であった。また、それらは有害事象評価でも同等であることが確認された。
6	US	中等度酒皸患者 (丘疹・膿疱 8-50 個 囊腫 2 個以下)、40 例 (男女、18 歳以上)	A: MTZ1%ローション 1 日 1 回 +ドキシサイクリン 20mg 1 日 2 回 B: MTZ1%ローション 1 日 1 回 +プラセボ 1 日 2 回 各 20 例 16 週間塗布 (12 週まで MTZ を併用し、その後 4 週はドキシサイクリン (A) またはプラセボ (B) を継続投与)	両群とも 4 週以降炎症性皮膚疹は有意に減少した (皮膚疹の減少数: A 15, B 6)。16 週では A は寛解維持された。Clinical Global Severity Score は 12 週で A が B より有意に低かった。	両群とも忍容性が高く、群間で差はなかった。
7	US	酒皸患者 (丘疹・膿疱 10-39 個 紅斑: 中等度、Investigator Global Severity: 中等度)、152 例 (男女、16 歳以上)	A: sodium sulfacetamide 10% +sulfur 5% クリーム (サンスクリーン含有) 75 例 B: MTZ0.75% クリーム 77 例 1 日 2 回 12 週間塗布	A は B よりも炎症性皮膚疹及び紅斑の減少率は有意に高かった (炎症性皮膚疹: A 80%, B 72%、紅斑: A 69%, B 45%)。A は B よりも、Global improvement 成功率が有意に高かった (A 79%, B 59%)。Investigator global severity の改善は両群で差がなかった。	忍容性で good または excellent の割合は、A 85%、B 97% であった。A 群では 7 症例で低い忍容性となり、その原因は以降に対するアレルギーと推測される。

8	Turkey	丘疹・膿疱型酒皰患者(丘疹・膿疱 10 個以上) 52 例 (男女、23-75 歳)	A: アダパレン 0.1%ゲル 27 例 B: MTZ0.75%ゲル 25 例 1 日 2 回 12 週間塗布	両群とも炎症性皮疹を有意に減少したが、12 週では丘疹減少数は A の方が有意に高く、膿疱は両群で差はなかった。紅斑は B は A より減少していた。毛細血管拡張に関しては両群とも変化はなかった。	両群とも忍容性が高く、副作用は受容可能であった。
9	US	中等度丘疹・膿疱型酒皰患者 251 例 (男女、23-83 歳)	A: アゼライン酸 15%ゲル 124 例 B: MTZ0.75%ゲル 127 例 1 日 2 回 15 週間塗布	総皮疹減少数、炎症性皮疹数減少率、紅斑重症度の改善率は、A は B よりも有意に高かった(総皮疹減少数: A -12.9, B -10.7, 炎症性皮疹数減少率: A -72.7%, B -55.8%、紅斑重症度の改善率: A 56%, B 42%)。毛細血管拡張に対しては両群とも効果はなかった。Investigator's global assessment と overall assessment of improvement は A は有意に治療的に有利という結果だった。	両群とも重度または全身性の副作用発現はなかった。
10	Canada	中等度～重症酒皰患者 120 例 (男女、27-85 歳)	A: サンスクリーン(SPF15)含有 MTZ1%クリーム 61 例 B: プラセボ 59 例 1 日 2 回 12 週間塗布	炎症性皮疹数、紅斑、毛細血管拡張スコア、investigator と患者による global assessment score において、A は B より有意に改善した。	有害事象は塗布部位に軽度のみられ、可逆的な反応であった(安全性プロファイルにおいて両群で差はなかった)。
11	Turkey	丘疹・膿疱型酒皰患者(丘疹・膿疱 10 個以上) 63 例 (男女、20-80 歳)	A: ペルメトリン 5%クリーム 23 例 B: MTZ0.75%ゲル 20 例 C: プラセボ 20 例 1 日 2 回 2 ヶ月塗布	紅斑、丘疹、膿疱、ニキビダニに関して、A は C より有意に減少させた。紅斑、ニキビダニに関して、B は C より有意に減少させ、丘疹、膿疱の減少傾向を示した。膿疱、ニキビダニに関して、A は B よりも有意に減少させた。	ペルメトリン、MTZ 及びプラセボ投与による局所に異常所見は認められなかった。
12	Canada	丘疹・膿疱型酒皰患者(丘疹・膿疱 10 個以上、頬に持続性紅斑) 40 例 (男女、26-75 歳)	A: アゼライン酸 20%クリーム B: MTZ0.75%クリーム それぞれの被験薬を片顔に、1 日 2 回 15 週間塗布	A, B ともに炎症性皮疹を減少させたが両群に差はなかった。A, B ともに Physician rating of global improvement を減少し、A は B より有意に低かった。酒皰の症状(乾燥、熱感、毛細血管拡張、そう痒)の改善は両群で同じであった。紅斑減少は A の方が優れていた(15 週目)。	A で塗布部位にわずかな刺激感が発生したが、両群とも脱落例はなかった。
13	US	中等度～重症酒皰患者(顔面に紅斑、丘疹) 113 例 (男女、20-74 歳)を経口テトラサイクリンと MTZ 外用を 4 ヶ月投与し有意に改善された 88 症例を 2 群にランダム割り付け	A: MTZ0.75%ゲル 44 例 B: ゲル基剤(プラセボ) 44 例 1 日 2 回 6 ヶ月塗布	寛解維持に関して、A は B より、症状がない期間を有意に伸ばし、再発を最小化した(再発率: A 23%, B 42%)。6 ヶ月後、A の丘疹・膿疱数は B より有意に少なかった。紅斑の再発は A は B より低かった(紅斑がない、または軽度の割合: A 74%, B 55%)	有害事象による中止症例は認められなかった。
14	US	中等度酒皰患者 139 例(男女、27-82 歳)	A: MTZ1%クリーム 89 例 B: クリーム基剤(プラセボ) 50 例 1 日 1 回 10 週間塗布	A は B より有意に、皮疹を減少し、紅斑と physician's global rosacea score を改善した。	皮膚に関連した有害事象の発生率は低かった。

15	US	丘疹・膿疱型酒皰患者 6 例(男女、28-67 歳)だったが、5 人のみ試験を終了	A:ペルメトリン 5%クリーム B:MTZ0.75%ゲル 片顔に、1 日 2 回 7-10 週塗布	A,B ともに中等度の改善が観られた。	有害事象は最小だった。
16	France	丘疹・膿疱型酒皰患者(丘疹・膿疱 4 個以上、紅斑または毛細血管拡張を伴う) 51 例	A:MTZ0.75%ゲル B:ゲル基剤(プラセボ) 1 日 2 回 42 日塗布	A は B より、丘疹、膿疱数を有意に減少させた。その効果は 3 週目で発現し、その後 3 週維持した。	A,B ともに忍容性は低く、乾燥が発現した。
17	US	丘疹・膿疱型酒皰患者(中等度、重度) 40 例(男 16 女 24、30-70 歳)	A: MTZ0.75%ゲル B:基剤 1 日 2 回 12 週間塗布	12 週後、炎症性皮膚の減少率: A 48.1%、B12.8%、紅斑に対する効果(重症度グレード):A 0.6、B 0.2	両群ともに良好な忍容性。
18	Denmark	丘疹・膿疱型酒皰患者(丘疹・膿疱 1 個以上) 75 例(男女、22-90 歳)	A:MTZ1%クリーム: 38 例 B:内服テトラサイクリン 250mg 34 例 1 日 2 回 8 週間投与	8 週で両群ともに丘疹、膿疱数を減少させた。群間で有意差はなかった。B は丘疹、膿疱が 100% 減少した。両群とも紅斑を有意に減少させたが、群間での有意差はなかった。	皮膚刺激:各群で 4 例、乾燥:A 1 例、B 5 例、皮膚刺激感:各群で 2 例
19	Sweden	丘疹・膿疱型、51 名(男女、平均年齢 44 歳)	A:MTZ1%クリームとプラセボ錠 25 例 B:プラセボクリームとオキテトラサイクリン 250mg 錠(1 日 2 回) 23 例 2 か月投与	臨床所見、写真判定において、両群間で有意差はなかった。両群において、丘疹、膿疱、紅斑の減少があった。	両群においても、副作用は観察されなかった。
20	Sweden	81 名の酒皰患者(男女、26-87 歳)	A:MTZ1%クリーム B:基剤 1 日 1 回 2 か月間投与	A が B に比し、紅斑、丘疹、膿疱を有意に改善した。	アレルギー性、皮膚刺激性の皮膚反応は認められなかったが、乾燥作用が認められた(基剤の影響)。
29	US	60 名の酒皰患者(男女、25-74 歳)	split-face 試験 A:MTZ 0.75%ゲル 1 日 2 回 9 週間 B:プラセボゲル 1 日 2 回 9 週間	3, 6, 9 週時に、炎症部位、紅斑、investigator global assessment に関して有意差が認められたが、毛細血管拡張は認められなかった。	薬剤と関連のある有害事象は認められなかった。低用量 MTZ 塗布における MTZ 血清中濃度も低いことから、本治療の安全性プロファイルが高いことが示された。

<海外における臨床試験等(薬物動態試験)>

データベース: MEDLINE (1946 年~)

検索式: METRONIDAZOLE and ROSACEA and "Pharmacokinetics"

検索日: 2016 年 4 月 4 日

検索結果: 計 5 報から 2 報を選定した。総説、試験法の研究、ざ瘡原因菌を対象とした試験は除外した。

1) 共焦点ラマン顕微分光法によるヒト摘出皮膚の薬物透過に関する追跡調査²¹⁾

皮膚は、人体の表面を覆うとともに、外因物質に対するバリア機能発揮によって表面を保護する多層器官である。一方で、複数の外用剤の有効性は、皮膚バリアに対するその透過と直接的に関連する。このような薬物の透過の割合、スピードおよび深さを評価するために、一般的に複数の手法が使用されているが、その中でもリアルタイムで結果が判明するものはほとんどない。それゆえに、非破壊的であり、かつ構造的に有益な情報が得られる手法は、顕微鏡スケールでの皮膚透過に関する研究における真のブレイクスルーを可能にする。共焦点ラマン顕微分光法は、非破壊的かつ迅速な手法であり、皮膚表面下の深層からの情報入手を通じて、皮膚層の薬物をリアルタイムで追跡することができる。薬物の特異的なラマンサインによって、皮膚における薬物の同定が可能になる。本試験では、ガルデルマが製造した酒皰治療薬であるメトロニダゾールについて、皮膚透過の追跡を試みた。最初のステップとして、皮膚におけるメトロニダゾールのスペクトル特性を明らかにした後、マイクロ軸プロファイルを評価し、ヒト摘出皮膚試料の表層における薬物透過を追跡した。より正確な情報を得るべく、皮膚から横断面を切り取ってスペクトル画像を撮影し、深さ数ミリメートルまでの情報を入手した。さらに、入手したスペクトルに基づき、皮膚成分のスペクトルサイン変化の評価を通じて、メトロニダゾールによって皮膚に誘発された構造変性を追跡することができる。

2) *in vitro* ヒト屍体皮膚モデルにおけるメトロニダゾール外用剤の経皮的吸収動態²²⁾

同一の活性薬剤を含有する外用剤が多様な基剤および濃度によって提供されているが、その結果として経皮的吸収に影響を及ぼす可能性がある。本試験の目的は、6種類の外用剤の活性薬剤として、異なる基剤および濃度のメトロニダゾールの *in vitro* における経皮的吸収の薬物動態を評価することであった。屍体皮膚ドナー3例から採取した切片に外用剤を塗布し、有限用量法およびフランチ拡散セルを用いて試験期間 48 時間にわたってメトロニダゾールの経皮的吸収を測定した。メトロニダゾールはヒト屍体皮膚に浸透し、これを透過する。データは、濃度が同程度のメトロニダゾールの送達に関して、基剤別の一般的な順位がクリーム>ローション>ゲルであることを示している。一方、ヒト屍体皮膚モデルにおける 48 時間のメトロニダゾールの浸透は、クリーム製剤が最大、ゲル製剤が最小であった。これらの結果は、メトロニダゾールの皮膚浸透にとって基剤の選択が重要であることを示している。真皮は炎症が発生する部位であることから、酒皰における適切な標的ゾーンは真皮である。適切な標的ゾーンにおけるメトロニダゾールの吸収、および吸収と有効性との相関関係を評価するためには、更なる試験が必要である。

<日本における臨床試験等（無作為化比較試験）＊>

データベース：JMEDPlus（1981年～）

検索式：メトロニダゾール*酒皰*無作為化比較試験

検索日：2016年4月4日

検索結果：計 0 報

<日本における臨床試験等（薬物動態試験）※>

データベース：JMEDPlus（1981年～）

検索式：メトロニダゾール*酒皰*薬物動態

検索日：2016年4月4日

検索結果：計 0 報

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 酒皰に対する介入(The Cochrane database of systematic reviews 3) ²³⁾

背景：酒皰は、顔に発現する一般的な慢性皮膚疾患であり、潮紅、発赤、ざ瘡、膿疱および血管拡張を特徴とする。眼に症状が現れることが多く、一部の患者では腫大（皮膚腫瘍、特に鼻）を伴う皮膚肥厚を生じることがある。多様な治療選択肢が利用可能であるが、どの選択肢が最も有効であるかは不明である。目的：酒皰の治療法の有効性および安全性に関するエビデンスを評価する。検索戦略：2011年2月に、Cochrane Skin Group Specialised Register、コクランライブラリの Cochrane Central Register of Controlled Trials（臨床試験）、MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index、および実施中の臨床試験登録を対象に最新の検索を実施した。選択基準：中等度から重度の酒皰患者を対象とした無作為化対照試験。データ収集および解析：試験の選択、データの抽出、バイアスのリスク評価および解析は、レビュー著者 2 名がそれぞれ単独で実施した。主要な結果：オリジナルのレビューに由来する 27 件を含め、被験者 6633 例を対象とする試験 58 件を本最新レビューに組み入れた。介入は、外用メトロニダゾール、経口抗菌薬、外用アゼライン酸クリームまたはゲル、外用過酸化ベンゾイルおよび／または外用抗菌薬との併用、スルファセタミド／硫黄、およびその他であった。我々の主要アウトカムである「生活の質」を評価した試験は 2 件のみであった。試験 3 件の医師の評価に基づく統合データは、メトロニダゾールがプラセボよりも有効である一定のエビデンスを示した（RR：1.95、95% CI：1.48–2.56）。試験 3 件は、被験者の評価に基づき、アゼライン酸がプラセボよりも有効であるというデータを示した（RR：1.52、95% CI 1.32–1.76）。試験 2 件における医師の評価によると、ドキシサイクリンがプラセボよりも有意に有効であると思われた（RR：1.59、95% CI：1.02–2.47 および RR：2.37、95% CI：1.12–4.99）。ドキシサイクリン 100 mg と同 40 mg との間に有効性の統計学的な有意差は認められなかったが、低用量の場合に副作用がより少ないエビデンスが存在した（RR：0.25、95% CI：0.11–0.54）。試験 1 件は、眼酒皰の治療に対して、シクロスポリン乳濁点眼液が人工涙液よりも（すべてのアウトカムに関して）有意に有効であることを報告した。著者の結論：組み入れた試験の大半はバイアスのリスクが高い、または不明と評価されたとはいえ、中等度から重度の酒皰の治療に対する外用メトロニダゾール、アゼライン酸およびドキシ

サイクリン（40 mg）の有効性、ならびに眼酒皰に対するシクロスポリン 0.5%乳濁点眼液の有効性を裏付ける一定のエビデンスが存在した。適切にデザインされ、十分な検出力を備えた無作為化対照試験の更なる実施が必要である。

2) 酒皰に対するエビデンスベースの有効な管理戦略：コクラン・システマティック・レビューの要約²⁴⁾

酒皰は、顔に発現する一般的な慢性皮膚疾患である。多数の治療選択肢が存在するが、どの選択肢が最も有効であるかは不明である。本レビューの目的は、酒皰の治療法の有効性および安全性に関するエビデンスを評価することであった。検索対象は、Cochrane Skin Group Specialised Register、コクランライブラリの Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index、および実施中の臨床試験登録（2011年2月更新）であった。中等度から重度の酒皰患者を対象とした無作為化対照試験を組み入れた。オリジナルのレビューに由来する 27 件を含め、被験者 6633 例を対象とする試験 58 件を本最新レビューに組み入れた。介入は、外用メトロニダゾール、経口抗菌薬、外用アゼライン酸クリームまたはゲル、外用過酸化ベンゾイルおよび／または外用抗菌薬との併用、スルファセタミド／硫黄、およびその他であった。外用メトロニダゾールおよびアゼライン酸がプラセボよりも有効である一定のエビデンスが認められた。試験 2 件は、ドキシサイクリン 40 mg がプラセボよりも有効であることを示した。ドキシサイクリン 40 mg と同 100 mg との間には有効性の統計学的な有意差は認められなかったが、副作用はより少なかった。試験 1 件は、眼酒皰の治療に対して、シクロスポリン乳濁点眼液が人工涙液よりも有意に有効であることを報告した。組み入れた試験の大半はバイアスのリスクが高い、または不明と評価されたとはいえ、中等度から重度の酒皰の治療に対する外用メトロニダゾール、アゼライン酸およびドキシサイクリン（40 mg）の有効性、ならびに眼酒皰に対するシクロスポリン 0.05%乳濁点眼液の有効性を裏付ける一定のエビデンスが存在した。適切にデザインされ、十分な検出力を備えた無作為化対照試験の更なる実施が必要である。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Textbook of dermatology (Rook)²⁵⁾

丘疹膿疱型酒皰：MTZ1%クリームは局所投与は有効である。MTZ0.75%ゲルも患者によっては役に立つし、好ましい。

2) Rosazea – Klinik, Differentialdiagnostik und aktuelle Therapie. 編者 Martin Schaller, 出版UNI-MED Verlag AG, Bremen (Kurfürstenallee 130, D-28211 Bremen, Germany 独国)²⁸⁾

酒皰：臨床、鑑別診断と最新の治療：MTZ はニトロイミダゾール系の抗菌薬

で、経口投与後に嫌気性条件下で嫌気性細菌および原虫の核酸合成を阻害する。抗酸化作用があり皮膚で抗炎症効果を示す。0.75%製剤（クリーム、ジェル、ローション）は酒皰の症状を寛解し、維持療法として投与することができる。耐性の発生の陰性はない。メトロニダゾール IV 型感作の報告がある。局所投与のための水・油マイクロエマルジョンは、現在開発段階にある。このマイクロエマルジョンは従来のゲルに比べて毛細血管拡張と紅斑を効果的に減少する可能性がある。

表：酒皰の治療と個々の症状に及ぼす影響

	紅斑	丘疹	膿疱
ブリモニジン	++	-	-
イベルメクチン	-	++	++
アゼライン酸	-	+	+
メトロニダゾール	-	+	+
アダパレン	-	+	+
ペルメトリン	-	+	+

記号： - なし、+良い効果、++非常に良好な活性

<日本における教科書等>

「標準皮膚科学第9版、2010年」、「あたらしい皮膚科学第2版、2011年」とともにMTZの記載なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American Acne & Rosacea Society (米国) 26)

FDA-承認外用薬：MTZ0.75%ゲル、クリーム、ローション（1日2回塗布）、MTZ1%ゲル、クリーム（1日1回塗布）、アゼライン酸15%ゲル（1日2回塗布）は、丘疹膿疱型酒皰患者を対象に実施された重要な第II相、第III相試験にて酒皰の炎症性皮疹に対する治療でFDAに承認された。両剤の有効性と安全性は丘疹膿疱型酒皰患者を対象として実施された複数の良好にコントロールされた盲検試験にて支持されている。

2) Deutsche Dermatologische Gesellschaft u. a. (独国) 27)

酒皰 S1 ガイドライン：メトロニダゾールは酒皰治療に国際的に最も汎用されている外用薬である。作用機序は完全には判明していないが、抗炎症作用、または免疫抑制作用と考えられている。その有効性は様々なプラセボコントロール試験にて証明され、コクランレビューで要約された。1日1回の使用で、本薬は紅斑、丘疹、膿疱に対して有効性を示した（1%、0.75%製剤）。ドイツでは、外用薬は0.75%MTZ（クリーム、ゲル、ローション、エマルジョン）が

使用できる。基剤による有効性の差は大きくはない。アゼライン酸と MTZ との比較試験では効果は同等と示された。患者と医師間で有効性評価にわずかな差があったが、臨床的な関連性はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

日本皮膚科学会の「尋常性ざ瘡治療ガイドライン」の 2016 年改訂版において、「酒皸」について言及する予定とのことである。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

酒さに対するメトロニダゾール (MTZ) の臨床試験の文献検索を国内のデータベースで実施した。

データベース：JAPIC（医薬文献 DB）

検索式：「酒さ」*「メトロニダゾール」

検索日：2016 年 3 月 23 日

検索結果：計 32 報

総説、症例報告を除き、10 例以上の集積症例報告 3 報（表 2，文献 No.: 30 - 32）を選定した。

表 2 メトロニダゾール外用剤を使用した集積報告

文献 No	対象患者	被験薬/対照薬 用法・用量	有効性	安全性
30	35 名の酒皸患者 (単独群平均 59.5 歳、併用群平均 51.9 歳)	A (単独群)：MTZ 1%軟膏 1 日 1 回 12 週間 B (併用群)：MTZ 1%軟膏 1 日 1 回 12 週間+ 抗生剤	I 度の奏効率は 83.3%、併用群は 85.7%、II 度の奏効率は 50%、併用群は 83.3%であった。併用群では、抗生剤の使用を減量、中止できる症例が 41.2%あり、抗生剤の減量効果も期待できる。	刺激感 6 例、発赤 4 例が認められたが、概ね忍容性は高いと考えた。
31	17 名の酒皸患者 (平均 66.6 歳)	A：MTZ 0.8%軟膏 1 日 2 回 3 か月	17 例中 10 例の症例で有効以上の効果を得た。	有害事象発現により中止が 2 例であった。有害事象の内訳は、外用後の痛み、しみる感じ、かゆみであった。
32	27 名の酒皸患者(I 度 18 例、II 度 9 例)	A：MTZ 1%軟膏 1 日 1~2 回	I 度の奏効率は 33%、II 度の奏効率は 67%であった。	副作用は 2 例にみられ、1 例は刺激症状、他のもう 1 例は乾燥感であった。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 「酒皸の炎症性皮疹並びに紅斑」

下記の欧米 6 か国での効能・効果を参考に丘疹、膿疱を「炎症性皮疹」として、設定した。

米国：酒皰の炎症性皮疹及び膿疱
英国：酒皰の炎症性皮疹、膿疱及び紅斑
独国：酒皰
仏国：酒皰
加国：酒皰の炎症性丘疹、膿疱及び紅斑
豪国：酒皰の炎症性丘疹、膿疱及び紅斑

<要望用法・用量について>

- 1) 「患部を洗浄後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。」
0.75%製剤が承認されている欧米等6か国での承認用法・用量に倣った。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 酒皰（1度から2度）に伴う炎症性皮疹並びに紅斑に対する標準的治療として、海外で定義されている薬剤（メトロニダゾール、アゼライン酸、ブリモニジン、イベルメクチン等）は、国内では承認されていない。これら皮膚外用剤の中で既に日本国内で承認されている医薬品はメトロニダゾールのみであり、酒皰への適応が承認されることで、海外の標準的治療の一つが国内で使用できることとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 該当無し

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Figen T, et al. Preparation and evaluation of topical microemulsion system containing metronidazole for remission in rosacea. *Chem Pharm Bull* 2012;60(5):583-592.
- 2) Leyden JJ. Efficacy of a novel rosacea treatment system: an investigator-blind, randomized, parallel-group study. *J Drugs Dermatol* 2011;10(10):1179-1185.
- 3) Koca R, et al. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(3):251-256.
- 4) Mostafa FF, et al. Comparative study of some treatment modalities of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(1):22-28.
- 5) Wolf JE Jr, et al. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis* 2006;77(4 Suppl):3-11.

- 6) Sanchez J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5):791-797.
- 7) Torok HM, et al. Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. *Cutis* 2005;75(6):357-363.
- 8) Cevdet Altinyazar H, et al. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 2005;44(3):252-255.
- 9) Elewski BE, et al. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: Results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003;139(11):1444-1450.
- 10) Tan JKL, et al. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg* 2002;6(6):529-534.
- 11) M Kocak et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002;205(3):265-270.
- 12) Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(6):961-965.
- 13) Dahl MV, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134(6):679-683.
- 14) Breneman DL, et al. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. *Cutis* 1998;61(1):44-47.
- 15) Signore RJ. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis* 1995;56(3):177-179.
- 16) Espagne E, et al. Double-blind study versus excipient of 0.75% metronidazole gel in the treatment of rosacea. Alternate title: Etude en double insu contre excipient du metronidazole gel a 0.75 p. 100 dans le traitement de la rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120(2):129-133.
- 17) Bleicher PA, et al. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol* 1987;123(5):609-614.
- 18) Veien NK, et al. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 1986;38(3):209-210.
- 19) Nielsen PG. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983;109(1):63-65.
- 20) Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind

- study. *Br J Dermatol* 1983;108(3):327-332.
- 21) Tfayli Al, et al. Follow-up of drug permeation through excised human skin with confocal Raman microspectroscopy. *Eur Biophys J* 2007;36(8):1049-1058.
 - 22) Elewski BE. Percutaneous absorption kinetics of topical metronidazole formulations in vitro in the human cadaver skin model. *Adv Ther* 2007;24(2):239-246.
 - 23) van Zuuren EJ, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(3):CD003262.
 - 24) van Zuuren EJ, et al. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2011;165(4):760-781.
 - 25) J. Berth Jones. Chapter 43 Rosacea, Perioral Dermatitis and Similar Dermatoses, Flushing and Flushing syndrome. Edited by Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox and Christopher Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology, Eighth Edition (4 Volume Set)*. 2010:pp43.1-20.
 - 26) James Q, 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;92:277-284.
 - 27) Reinholz M, et al. Rosacea – S1 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(8):768-780.
 - 28) Schaller, Martin. Rosazea – Klinik, Differentialdiagnostik und aktuelle Therapie/Martin Schaller.-Auflage - Bremen: UNI-MED, 2015.
 - 29) Aronson IK, et al. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987 Apr;21(4):346-51.
 - 30) 菅 裕司他、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、日本皮膚科学会雑誌 Vol. 125 (2015) No. 3 p. 419-426
 - 31) 金子健彦他、酒さに対する 0.8%メトロニダゾール軟膏の使用経験、*Aesthetic Dermatol* 巻 : 18 号 : 306-310, 2008
 - 32) 今村貞夫他、Metronidazole 外用薬による酒皰の治療、*皮膚科紀要* 84(4),515-519,1989