

(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	マルホ株式会社	
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、酒皸・酒皸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）の酒皸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。酒皸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皸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 Suppl3: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)</p> <p>ガルデルマ株式会社は、2001年からロゼックスゲル0.75%の酒皸に対</p>

	<p>する開発を開始し、第 I 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った。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）を実施した。相談結果を総合的に判断した結果、ガルデルマ株式会社は日本での開発を中止した。</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl;">企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし（公知申請を希望）</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>マルホ株式会社は 2016 年 6 月 28 日付で Galderma Pharma S.A.（以下、ガルデルマ S.A.）と本剤の日本におけるライセンス契約を締結し、ガルデルマ S.A. から本剤の国内における開発及び販売権を許諾されることとなった。</p> <p>本邦では酒皰を効能・効果に持つ医療用医薬品として、イオウカンフルローション、ビタミン B₂ 製剤及び補酵素型ビタミン B₂ 製剤（注射、内服）がある。しかしながら、国内尋常性痤瘡治療ガイドラインでは、イオウカンフルローションの酒皰患者に対する臨床試験の報告はないとされ、ビタミン B₂ 製剤についても酒皰患者に関する記述はなく、いずれも酒皰に対するエビデンスは乏しい。一方、海外では酒皰に対する標準的治療薬として使用されている薬剤があるが、本邦ではいずれも承認されていない。</p> <p>本剤は酒皰に対する標準治療薬として海外で広く使用されている薬剤で、1988 年に米国で初めて承認され、欧米等 6 カ国を含めて 70 カ国以上で『酒皰』又は『酒皰の炎症性丘疹、膿疱並びに紅斑』等を効能・効果として承認されている。本剤の酒皰に対する国内開発については 2001 年から進められ、第 I 相試験終了後に初回治験相談を実施したが、相談結果を総合的に判断し、ガルデルマ社としては本邦での開発を中止している。</p> <p>マルホ株式会社としては、当該要望に対し、現時点では以下の安全性情報を中心とした国内外の臨床知見が集積されていることから、公知申請が可能であると考え。すなわち、①本剤は海外では酒皰の適応で 27 年以上使用され、市販後安全性情報の集積から、長期投与による安全性上の特段の問題は認められていないこと、②フィンランド、ノルウェー、スウェーデンでは OTC 化されていること、③米国、ドイツ及びカナダの酒皰診療ガイドラインでは有用な治療選択肢の一つに位置づけられていること、④本剤は本邦でも「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の適応で 2014 年に承認され国内がん患者に使用されているが、これまでの市販後の定期安全性報告で安全性上の特段の問題は認められていないこと、⑤国内尋常性痤瘡治療ガイドラインでは丘疹膿疱型酒皰</p>

	<p>に対してメトロナダゾールの外用が記載されていること、⑥国内酒皰患者に対するメトロナダゾール外用剤（自家製剤）の使用成績が報告されていること、⑦その他、国内外の公表文献、総説、教科書等の参照可能な情報があるためである。</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><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>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><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>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>「酒皰」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><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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><input checked="" type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>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「酒皰」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「酒皰」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、外用メトロナダゾール製剤は、欧米等6カ国を含めて70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、メトロナダゾールの他に、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。</p>

	<p>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。そのために酒皰は、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>
	米国	<p>販売名 (企業名) 1. MetroGel[®] Topical Gel, 0.75% (Galderma Labs LP)</p> <p>2. Metronidazole 0.75% gel (Fougera Pharms)</p> <p>3. Metronidazole 0.75% gel (G and W Labs Inc)</p> <p>4. Metronidazole 0.75% gel (Taro)</p> <p>5. Metronidazole 0.75% gel (Tolmar)</p>
		<p>効能・効果 <u>METROGEL[®] Topical Gel は酒皰の炎症性皮疹及び膿疱に適用する。</u></p>
		<p>用法・用量 <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。</u>METROGEL[®] (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。</p>
	備考	
	英国	<p>販売名 (企業名) 1. Rozex 0.75% w/w Gel (Galderma (UK.) Limited)</p>

		<p>効能・効果</p> <p><u>Rozex Gel は酒皰の炎症性皮疹、膿疱及び紅班に適用する。</u></p>
		<p>用法・用量</p> <p>用法・用量 外用にのみ使用すること。 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皰の治療は最長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 <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(Galen Pharma)</p>
		<p>効能・効果</p> <p><u>外用の酒皰治療薬</u></p>
		<p>用法・用量</p> <p>用法・用量 <u>1 日朝晩 2 回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。</u> 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>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 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皰の治療は最長 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 患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。 Metrogel®の塗布前に患部を刺激の少ない洗淨料で洗うこと。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>
	効能・効果	<p><u>外用の酒皰治療薬</u></p> <p>抗生物質の適正使用後に係る公式なガイドラインを考慮すること。</p>
	用法・用量	<p><u>患部を刺激の少ない洗淨料で洗った後、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 カ月である。これ</p>

		<p>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のベネフィットが明らかである場合には、症状の程度等応じて、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。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>
	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、膿疱及び紅班に適用する。</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METROGEL1%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。</p> <p>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 0.75%、METROCREAM 0.75%及びMETROLOTION 0.75%：<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>明らかな臨床上の改善は通常治療開始後3週間程度で認められる。臨床試験は9週間に亘る治療効果の持続が確認された。長期投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</p>

			いない) 皮膚に吸収されなければならない。
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	ROZEX GEL(metronidazole 7.5mg/g) (Galderma Australia)
		効能・効果	酒皰の炎症性皮疹、膿疱及び紅斑に適用する。
		用法・用量	成人：患部を洗淨後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる。 高齢者：高齢者における用量は成人のそれと同じである。 小児：推奨されない。 塗布後に患部を洗淨すること。本剤の塗布後、化粧を施すことができる。 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。
	備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (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記載する。)	<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)	
		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. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(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11月2日

検索結果：計43報から21報（表1,）^{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) 外用メトロナゾールによる酒皸寛解の維持¹³⁾

背景：酒皸は、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ナゾールによって酒皸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：外用メトロナゾールゲル（Metrogel）の使用によって、中等度から重度の酒皸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ナゾールゲルを併用投与し、酒皸を治療した（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%外用メトロナゾールゲル（実薬）または外用メトロナゾール基剤ゲル（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カ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ナ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%メトロナ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ナ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、外用メトロナゾールの使用は、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、メトロナゾールゲル群は39例中9例（23%）であった（ $P<0.05$ ）。6ヵ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、酒皰治療における 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。酒皰を、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皰を呈する患者 51 例が本試験に参加した。酒皰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、酒皰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) 酒皰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、酒皰患者 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皸を有する患者計 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ニ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、酒皸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、メトロニ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、メトロニダゾールゲル群は 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ニ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、酒皸の主要な徴候（炎症性病変および紅斑）の改善に関して 0.75%メトロニ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（酒皸に対する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:MTZ 0.75%ゲル 片顔にAまたはBを1日2回 6週間塗布	ABともに炎症性皮疹数、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～中等度の酒皰患者 30例 (女、18歳以上)	A: RTS (Rosacea Treatment System: クレンジー、MTZ0.75%ゲル、hydrating complexion corrector, sunscreen) B: RTS-M(MTZがないRTS) C: M+SSC (MTZ 0.75%ゲル標準的スキンケア(クレンジー+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%, C67% 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	丘疹膿疱型酒皰患者 49例 (男女、18歳以上)	A: pimecrolimus1%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	酒皰患者 24例 (男女、42～61歳)	A: アゼライン酸 20%クリーム B: MTZ 0.75%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	中等度酒皰患者 (丘疹・膿疱 8-50個 囊腫 2個以下)、160例 (男女、31-78歳)	A: MTZ 1%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	中等度酒皰患者 (丘疹・膿疱 8-50個 囊腫 2個以下)、40例 (男女、18歳以上)	A: MTZ 1%ローション 1日 1回 +ドキシサイクリン 20mg 1日 2回 B: MTZ 1% 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	酒皰患者 (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よりも炎症性皮疹及び紅斑 の減少率は有意に高かった (炎症性皮疹: A 80%, B72%、 紅斑: A 69%, B45%)。 AはBよりも、Global improvement 成功率が有意に高かった (A 79%, B59%)。 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、 A85%、B97%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: MTZ 0.75%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: MTZ 0.75%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、紅斑重症度の改善は、 AはBよりも有意に高かった (総皮疹減少数: A -129, B-107, 炎症性皮疹数減少率: A-72.7%, B-55.8%、 紅斑重症度の改善率: A56%, B42%)。 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 MTZ 1%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: ベルメトリン 5%クリーム 23例 B: MTZ 0.75%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。	ベルメトリン、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・膿疱型酒皸患者 (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:MTZ 0.75%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	ABともに炎症性皮疹を減少させたが両群に差はなかった。ABともにPhysician rating of global improvementを減少し、AはBより有意に低かった。酒皸の症状(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～重症酒皸患者(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カ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:MTZ 0.75%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:A74%, B55%)	有害事象による中止症例は認められなかった。
14	US	中等度酒皸患者 139例 (男女、27-82歳)	A:MTZ 1%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・膿疱型酒皸患者 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:MTZ 0.75%ゲル 片顔に、1日 2回 7-10週塗布	AB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・膿疱型酒皸患者 (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:MTZ 0.75%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。	ABともに忍容性は低く、乾燥が発現した。
17	US	丘疹・膿疱型酒皸患者(中等度、重度) 40例 (男16女24、 30-70歳)	A:MTZ 0.75%ゲル B:基剤 1日 2回 12週間塗布	12週後、 炎症性皮疹の減少率: A 48.1%、B 12.8%、 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・膿疱型酒皸患者 (丘疹・膿疱1個以上) 75例 (男女、22-90歳)	A:MTZ 1%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: MTZ 1%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 用は観察されなかつ た。
20	Sweden	81名の酒皸患者 (男女、26-87歳)	A: MTZ 1%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)。
企29	US	60名の酒皸患者 (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11月2日

検索結果 : 計7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つ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、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ー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皸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ツ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、酒皸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*酒皸*無作為化比較試験

検索日：2016年11月2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*酒皸*薬物動態

検索日：2016年11月2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) 酒皸に対する介入(The Cochrane database of systematic reviews 4)³⁰⁾

【背景】

酒皸は、顔に発現する一般的な慢性皮膚疾患であり、潮紅、発赤、丘疹、膿疱および血管拡張を特徴とする。しばしば眼に症状が現れることがあり、一部の

患者では特に鼻に肥大を伴う皮膚肥厚（鼻瘤）を生じることがある。多様な治療選択肢があるが、どの治療が最も有効であるかは明らかではない。

目的：

酒皰治療の有効性および安全性の評価

【検索方法】

2014年7月に、コクランライブラリの Cochrane Skin Group Specialised Register 及び CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials : 臨床試験)、MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index での検索を更新した。また、5つの実施中の臨床試験登録システムを調査し、さらに関連する試験の参照リストを確認した。

【選択基準】

中等症から重症の酒皰患者を対象とした無作為化比較試験

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及び解析は、2名の著者が独立して実施した。

【主な結果】

106試験、13,631例を組み入れた。30～100の症例数で2～3カ月の試験期間が最も多かった。男性よりも女性が多く組み入れられており、平均年齢は48.6歳、大多数は丘疹膿疱型酒皰で、続いて紅斑末梢血管拡張型酒皰であった。幅広い範囲で比較を行っている試験（67試験）を評価したところ、局所治療介入は、メトロニダゾール、アゼライン酸、イベルメクチン、ブリモニジン又はその他の外用治療であった。全身治療介入は、経口抗菌薬、外用治療またはその他の全身治療（イソトレチノイン等）との併用療法であった。幾つかの試験ではレーザーまたは光線療法が評価された。

以下に続く主な結果は、メトロニダゾールに関する記載のみ抜粋した。

複数の試験結果が蓄積されているのは、外用メトロニダゾールとアゼライン酸であった。両剤ともに、丘疹膿疱型酒皰に対しプラセボよりも有効であった（メトロニダゾールでは中程度の質のエビデンス、アゼライン酸では質の高いエビデンス）。医師評価による3試験のデータから、メトロニダゾールはプラセボに対してより効果的であった（risk ratio (RR) 1.98、95%信頼区間 (CI) 1.29～3.02）。患者評価による4試験では、アゼライン酸がプラセボよりも効果的であった（RR 1.46、95%CI 1.30～1.63）。これらの2剤による治療のどちらが最も有効であるかについて、3試験の結果は矛盾していた。

【著者の結論】

酒皰に対して外用アゼライン酸、外用イベルメクチン、ブリモニジン、ドキシサイクリン及びイソトレチノインの有効性を示す質の高いエビデンスが存在した。外用メトロニダゾールと経口テトラサイクリンには、中程度の質のエビデンスが存在した。低用量ミノサイクリン、レーザー・インテンスパルスライト、及び眼型酒皰に対するシクロスポリン点眼剤については、質の低いエビデンスが存在した。

より厳密な有害事象の報告とともに、効果発現までに要する時間や奏功期間は、明確になるように検討しなければならない。眼型酒皸の治療に対するさらなる試験が実施されるべきである。

2) 酒皸に対する介入：GRADE判定（推奨度の判定、開発、評価の格付け）を含む更新されたコクラン・システマティック・レビューの要約²⁹⁾

酒皸に対する治療介入²⁹⁾と重複する部分は割愛する。

この酒皸に対する治療介入のコクランレビュー更新版は、GRADE ワーキンググループの判定を含む、現在使用可能な治療の効果に関するエビデンスの要約である。今回のレビューには 13,631 例で構成される RCT 106 試験を含むが、直近の 2011 年更新版^{23),24)}から 80%以上も増加した。外用メトロニダゾールとアゼライン酸に対する幾つかの結果がデータ蓄積に適し、両剤ともにプラセボよりも有効であることが確認された（メトロニダゾールは中等度の質のエビデンス、アゼライン酸は質の高いエビデンス）。2 試験で外用イベルメクチンはプラセボよりも有効であり（質の高いエビデンス）、1 試験でメトロニダゾールよりもわずかに有効であった。

既知のトピックス：眼型酒皸に対して外用メトロニダゾール、アゼライン酸及び経口ドキシサイクリン 40mg は、外用シクロスポリンと同様に有効である。

(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⁾

丘疹膿疱型酒皸：MTZ1%クリーム of 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 VerlagAG, Bremen (Kurfürstenallee 130, D-28211 Bremen, Germany 独国)²⁸⁾

酒皸：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）は酒皸の症状を寛解し、維持療法として投与することができる。耐性の発生の危険性はない。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2 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>

1)「標準皮膚科学第10版、2013年」

MTZの記載なし

2)「皮膚科臨床アセット8 変貌する痤瘡マネジメント」(2012年)⁴⁰⁾

丘疹・膿疱型に対する外用薬にメトロニダゾール(1%フラジール®軟膏、院内製剤)が挙げられている。

3)「あたらしい皮膚科学第2版、2011年」

MTZの記載なし

4)「最新皮膚科学大系第17巻 付属器・口腔粘膜の疾患」(2002年)⁴¹⁾

外用メトロニダゾールに関する記載はないが、経口メトロニダゾールについて、他剤で治療が奏功しない場合に用いられるべきと記載されている。

(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)、43)}

FDA-承認外用薬：MTZ 0.75%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。

安全性に関して、局所忍容性に係わる主な副作用について、特段問題となるような安全性シグナルは認められていない。また、丘疹膿疱型酒皰の長期管理維持療法に関して6か月以上の長期投与が評価されている。

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、外用剤は 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。

3) National Rosacea Society Expert Committee (NRSEC) ^{㊦33)、㊦34)}

NRS は、米国の 1,600 万人酒皰患者の改善に貢献するため 1992 年に米国で発足した世界最大の組織である。NRS により酒皰の標準治療が示されている。

パート 1：ほとんどの患者で、薬物療法を用いて小結節、斑、又は病変周囲の紅斑と同様に酒皰の丘疹及び膿疱は効果的に治療可能である。薬物療法には、大規模臨床試験が実施され米国 FDA で酒皰を適応に承認されている外用メトロニダゾール、外用アゼライン酸、経口徐放性ドキシサクリン 40mg は全て酒皰の炎症性皮疹の治療に対して承認されている。

パート 2：丘疹膿疱型の病型 この病型は、一過性の顔面丘疹・膿疱または持続性の顔面中央の紅斑、またはその両症状を特徴とする病型である。これらの患者では、外用療法または経口抗菌薬が処方される。しかし、作用機序は確立していない。FDA に承認された酒皰の外用療法（メトロニダゾール、アゼライン酸、スルファセタミドナトリウム・イオウ製剤）は、治療初期または治療期間で必要な時点で単独もしくは経口療法との併用で使用される。

4) Canadian Dermatology Association (カナダ) ^{㊦35)}

外用メトロニダゾールは、酒皰に伴う紅斑に対して、選択肢の一つとして推奨されている。メトロニダゾールは、6 つの試験で、患者及び医師評価により統計学的かつ臨床的に紅斑を有意に改善し、プラセボよりも高い有効性を示した。有害事象の発現頻度は、プラセボと同様であった。副反応は軽度であり、痒み、皮膚刺激感、乾燥がみられた。メトロニダゾールは、幾つかの個人保険制度と同様に多くの地域処方医薬品集で使用可能であり、酒皰患者での安全使用についても長期の使用経験がある。

外用メトロニダゾールは、丘疹膿疱型酒皰に対して、選択肢の一つとして推奨されている。メトロニダゾールが皮疹数を減少することが示された中等度の質のエビデンスがあるが、歪曲された不適切な報告である。1%と 0.75%の濃度で比較した一報では、有効性に有意差はなかった。安全性とその他の情報については、紅斑に関する記載を参照すること。

外用メトロニダゾールの維持療法については、外用メトロニダゾールと経口テトラサイクリンの併用療法の臨床試験の延長として評価されている。6 カ月間の盲検試験で、炎症性皮疹が少なくとも 70%減少した症例が維持療法として外用メトロニダゾール群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。酒皰の症状の再燃は、メトロニダゾール群で 23%、コントロール群で 42%に認められた。

中等症から重症の丘疹膿疱型酒皰患者を対象に、イベルメクチン 1%クリーム

1日1回またはメトロニダゾール0.75%1日2回の16週間治療後の寛解維持について検討された。clearance/almost clearanceを達成した患者の寛解維持期間は、メトロニダゾール0.75%クリーム治療群に比べ、イベルメクチン治療群で有意に延長された。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本皮膚科学会『尋常性痤瘡治療ガイドライン2016』^{企36)}

酒皰の外用治療について、以下の通り記載されている。

丘疹膿疱型酒皰に、メトロニダゾールを外用してもよいが、推奨はしない。また、使用にあたっては保険適用外であることや、基剤や濃度に配慮する必要がある。

メトロニダゾールの酒皰の病態への作用機序は不明であるが、海外で行われた12件のRCTのシステマティックレビューで、丘疹膿疱型酒皰の炎症性皮疹の減少に有効であることが示されている。メトロニダゾール外用では1%と0.75%の2つの濃度間、クリームとゲルの基剤間での比較も行われているが、その有効性に有意差はない。外用メトロニダゾールは丘疹膿疱型酒皰の寛解の維持にも有効である。本邦で行われた自家製剤による臨床試験は2件あり、親水ワセリンを基剤とした1%メトロニダゾール軟膏では74%、マクロゴール軟膏を基剤とした0.8%メトロニダゾール軟膏では58.8%の症例で有効以上の効果が得られた。ただし、本邦ではメトロニダゾール0.8%ゲルに酒皰の適応はなく、使用報告もない。

(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

以下の通り、酒皰に対するメトロニダゾール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。

10例以上の症例集積研究が3報あり、うち2報^{企38)}、^{企39)}は日本皮膚科学会による尋常性痤瘡治療ガイドラインにおいて、メトロニダゾールの自家製剤を用いた酒皰の臨床エビデンスとして引用されている。残る1報^{企37)}は、2015年に菅らによって報告されたもので、酒皰患者35例を対象にメトロニダゾール1%製剤を外用した時の有効性・安全性が検討された。

データベース：JMEDPlus(1981-)

検索式：「メトロニダゾール or Metronidazole」*「酒さ」

検索日：2016年11月2日

検索結果：計45報

総説、症例報告を除き、10例以上の症例集積研究3報(表3)^{企37-39)}を選定した。

表3 メトロニダゾール外用薬を用いた症例集積研究

文献 No	対象患者 (平均年齢)	被験薬/対照薬 用法・用量	有効性	安全性
企 37	35名の酒皰患者 (単独群：59.5歳) (併用群：51.9歳)	単独群： MTZ 1%軟膏 1日1回12週間 併用群： MTZ 1%軟膏 1日1回12週間＋ 抗生剤	I度の奏効率： 単独群 83.3% 併用群 85.7% II度の奏効率： 単独群 50% 併用群 83.3% 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。
企 38*	17名の酒皰患者 (66.6歳)	MTZ 0.8%軟膏 1日2回3カ月	17例中10例で有効以上の効果を得た。	有害事象発現による中止が2例であった。 内訳は、外用後の痛み、しみる感じ、かゆみであった。
企 39*	27名の酒皰患者 I度：18例 II度：9例	MTZ 1%軟膏 1日1～2回	I度の奏効率：33% II度の奏効率：67%	副作用は2例に認められた。 1例は刺激症状 1例は乾燥感

MTZ：メトロニダゾール

：尋常性痤瘡治療ガイドライン2016の根拠文献(企38：ガイドライン引用文献番号289、企39*：ガイドライン引用文献番号288)

(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>

本剤の欧米等6カ国での効能・効果は統一されていない。海外の酒皰に対するガイドラインでは、炎症に起因した丘疹膿疱型酒皰に対する推奨が多く、紅斑毛細血管拡張型酒皰に対しては、カナダでのみ推奨されている^{企35)}。

本邦の尋常性痤瘡治療ガイドライン^{企36)}では、酒皰の病型の一つである丘疹膿疱型酒皰に対して使用してもよいと記載されており、丘疹膿疱型酒皰の炎症性皮疹の減少に対しては有効であると解説されている。一方、紅斑毛細血管拡張型酒皰に対しては触れられていないことから、本邦における効能・効果については『丘疹膿疱型酒皰』又は『酒皰の炎症性皮疹』が適切と考える。

<要望用法・用量について>

要望されている本剤の用法・用量は、『患部を洗淨後、1日朝晩2回患部に適量を塗布し、薄く塗り広げる』であり、欧米等6カ国での酒皰に対する用法・用量である『(患部を洗淨後、)1日朝晩2回患部に塗布し、薄く広げる』の範囲内と考える。

有効性に関しては、国内の尋常性痤瘡治療ガイドライン^{企36)}でも、本剤の海外

の濃度であるメトロニダゾール 0.75%と 1%との濃度間での有効性に有意差がなく、丘疹膿疱型酒皸の寛解の維持にも有効であるとされている。酒皸に対する外用メトロニダゾール（自家製剤）の症例を集積した国内報告^{④37),④38)}でも、0.8%と 1%では有効であると記載されていることから、要望された用法・用量は妥当であると判断される。

安全性に関しては、メトロニダゾールは IARC : International Agency for Research on Cancer で、「ヒトに対する発がん性は明らかでないが、動物に対し発がん性を示す成績は十分な化学物質」に分類されている。しかしながら、メトロニダゾール外用剤の海外における長年にわたる臨床使用において発がんリスクの問題は提起されておらず、要望された用法・用法の安全性は許容されるものと考えられる。

以上のことから、酒皸に対して要望された用法・用量は妥当であると判断される。

<臨床的位置づけについて>

海外では、酒皸に対する標準治療^{26-28),④32-35)}として、外用療法ではメトロニダゾール、アゼライン酸、ブリモニジン酒石酸塩、イベルメクチン等、全身療法では低用量抗菌薬が用いられており、本剤は標準治療薬の一つである。一方、本邦で酒皸の適応を有する医療用医薬品はイオウカンフルローション、ビタミンB₂製剤及び補酵素型ビタミンB₂製剤のみであり、酒皸に対する標準的治療薬として海外で使用されている薬剤はいずれも承認されていない。

酒皸の病型には、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、鼻瘤、眼型があり、酒皸患者ではこれらの症状が単独で、または混在して認められる。丘疹膿疱型酒皸に対しては、メトロニダゾールの自家製剤が使用されているケースや、本剤が『がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減』の適応で承認されて以降は、適応外使用されるケースがあると推察される。また、日本皮膚科学会による尋常性痤瘡治療ガイドライン^{④36)}の中でも、丘疹膿疱型酒皸の外用療法としてメトロニダゾールが挙げられている。

これらのことから、本剤は国内外において酒皸の標準治療薬に位置づけられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

企業としての開発意思に記載したとおり、公知申請は可能であると考えられる。

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) Tobok 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.
- 企 29)Aronson IK, et al. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987 Apr;21(4):346-51.
- 企 30)van Zuuren EJ, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD003262.
- 企 31)van Zuuren EJ, et al. Interventions for Rosacea: Abridged Updated Cochrane Systematic Review Including GRADE Assessments. *Br J Dermatol* 2015;173(3):651-662
- 企 32)Del Rosso JQ, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis.* 2014 ;93(3):134-8
- 企 33)Richard Odom, et al. Standard management options for rosacea, part 1:

overview and broad spectrum of care *Cutis*. 2009 ;84:43-47

企 34)Richard Odom, et al. Standard management options for rosacea, part 2: options according to subtype. 2009 ;84:97-104

企 35)Asai Y, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016:1-14

企 36)林 伸和他、尋常性痤瘡治療ガイドライン 2016、日皮会誌 126(6),1045-1086,2016

企 37)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

企 38)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

企 39)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

企 40)古江増隆,林 伸和, 2012, 皮膚科臨床アセット 8 変貌する痤瘡マネージメント, 中山書店

企 41)玉置 邦彦, 2002, 最新皮膚科学大系第 17 巻 附属器・口腔粘膜の疾患, 中山書店