

電子添文改訂のお知らせ

2022年5～7月

がん性皮膚潰瘍臭改善薬
酒さ治療薬

ロゼックス®ゲル0.75%

Rozex® Gel : メトロニダゾール ゲル

製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

この度、ロゼックス®ゲル0.75%につきまして、「酒さ」の効能・効果が追加になりました。これに伴い電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載内容を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。併せて電子添文の新記載要領に基づく記載整備も実施しました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(____ : 改訂箇所)

改訂後	改訂前
4. 効能・効果 <u>○がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減</u> <u>○酒さ</u>	〔効能・効果〕 がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減
6. 用法・用量 <u>〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉</u> 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。 <u>〈酒さ〉</u> <u>1日2回、患部を洗浄後、適量を塗布する。</u>	〔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。
7. 用法・用量に関連する注意 <u>〈酒さ〉</u> <u>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。</u>	(←追記)
8. 重要な基本的注意 <u>〈効能共通〉</u> 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。 <u>〈がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減〉</u> 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]	〔使用上の注意〕 2. 重要な基本的注意 (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。 (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。（後略）

改訂後	改訂前																																			
<p>(前頁からの続き)</p> <p>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]</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>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。(後略)</p>																																			
<p>11. 副作用 (省略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="150 443 778 1254"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>潰瘍部位からの出血 (9.5%) <small>注)</small></td> <td>接触皮膚炎、乾燥、そう痒、つっぱり感、皮脂欠乏症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td></td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>蕁麻疹、血管浮腫</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>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</small></p>		5%以上	5%未満	頻度不明	皮膚	潰瘍部位からの出血 (9.5%) <small>注)</small>	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	<p>4. 副作用 (省略)</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="810 443 1439 1111"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>潰瘍部位からの出血</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>蕁麻疹、血管浮腫</td> </tr> </tbody> </table>	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%以上	5%未満	頻度不明																																	
皮膚	潰瘍部位からの出血 (9.5%) <small>注)</small>	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																																	
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																																		
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>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〉</p> <p>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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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)</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>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。</p>																																			

改訂後	改訂前																	
<p>15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.2 経皮投与によるがん原性試験は実施していない。</p>	<p>(←追記)</p>																	
<p>16. 薬物動態 16.1 血中濃度 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)。</p>	<p>(←追記)</p>																	
<p>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。</p> <p style="text-align: center;">表 投与 12 週後の有効性</p> <table border="1" data-bbox="150 1700 782 2011"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有効性評価項目</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">被験者の割合 (例数)</th> <th colspan="2">プラセボ群との群間差^{a)}</th> </tr> <tr> <th>群間差 [両側 95%信頼区間]</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>本剤群</td> <td>72.3% (47/65)</td> <td>35.4% [17.9%~51.3%]</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>プラセボ群</td> <td>36.9% (24/65)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) カイ二乗検定</p> <p>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</p>	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)	—	—	<p>[臨床成績]</p> <p>がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者を対象に本剤を 14 日間投与した国内第Ⅲ相臨床試験において、改善率 (「においがいい」又は「においがいいが不快ではない」にまで改善をした割合) 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¹⁾。</p> <p>(←追記)</p>
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)	—	—														

改訂後	改訂前
<p>(前頁からの続き)</p> <p>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</p> <p>注2) 定義は以下のとおり。</p> <p>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</p>	
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>〈酒さ〉</p> <p>メトロナダゾールは、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^{17)、18)}。また、免疫細胞によるTNF-αの産生¹⁹⁾や貪食細胞の免疫能等²⁰⁾を抑制することで免疫抑制作用を示す。</p>	<p>(←追記)</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1)～6) (略)</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>9)～16) (略)</p> <p>17) Miyachi Y., et al. : Br. J. Dermatol. 1986; 114 (2) : 231-234 [20180517-6309]</p> <p>18) Akamatsu H., et al. : Arch. Dermatol. Res. 1990; 282 (7) : 449-454 [20180517-6312]</p> <p>19) Krehmeier U., et al. : J. Infect. Chemother. 2002; 8 (2) : 194-197 [20180517-6885]</p> <p>20) Fararjeh M., et al. : Int. Immunopharmacol. 2008; 8 (2) : 341-350 [20180517-6307]</p> <p>21) (略)</p>	<p>[主要文献]</p> <p>1)～16) (略)</p> <p>(←追記)</p>

【改訂理由】（効能・効果の一部変更承認に伴う改訂）

- 「4. 効能・効果」、「6. 用法・用量」の項
酒さの効能・効果追加に伴い、追記しました。
- 「7. 用法・用量に関連する注意」
酒さの効能・効果追加に伴い、追記しました。
酒さに対して本剤を漫然と投与することは推奨されないため、使用期間に関する注意喚起を追記しました。酒さに対する本剤の使用期間は通常12週間であるため、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、漫然と使用しないでください。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ます。なお、がん性皮膚潰瘍に伴う臭気を有する患者への使用期間について、電子添文の記載は変更しておりません。長期の使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合は使用の継続を慎重に判断してください。
- 「8. 重要な基本的注意」の項
酒さの効能・効果追加に伴い、効能共通及び効能ごとの注意喚起を分けて記載しました。従来「重要な基本的注意」に記載していたガーゼの交換等の処置や刺激感を伴う皮膚症状に関する注意については「14. 適用上の注意」に統合しております。

- 「11. 副作用」の項

酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の成績及び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相臨床試験の成績から集計した結果に基づき、副作用の頻度を追記しました。新たに追加となった副作用は、「つっぱり感」及び「皮脂欠乏症」です。

副作用発現頻度の一覧については、次頁の表をご参照ください。

副作用発現頻度一覧_国内第Ⅲ相臨床試験

	初回承認時の臨床試験	効能追加時の臨床試験
	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	酒さ
安全性評価対象例数	21	65
副作用発現例数 (%)	2 (9.5)	6 (9.2)
副作用の種類*1, 2	副作用の種類別発現症例数 (%)	
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）	2 (9.5)	0
皮膚新生物出血	2 (9.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.5)
適用部位乾燥	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	0	5 (7.7)
接触皮膚炎	0	2 (3.1)
そう痒症	0	1 (1.5)
皮膚のつっぱり感	0	1 (1.5)
皮脂欠乏症	0	1 (1.5)

*1 初回承認時の臨床試験の副作用の種類は、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. 16.0を用いて日本語に翻訳

*2 効能追加時の臨床試験の副作用の種類は、MedDRA/J Ver. 21.1の器管別大分類、基本語を使用

- 「14. 適用上の注意」の項

酒さの効能・効果追加に伴い、効能共通及び効能ごとの注意喚起を分けて記載しました。また、旧電子添文の「2. 重要な基本的注意」及び「8. 適用上の注意」のガーゼ等の交換時の注意について、「14.2 薬剤使用時の注意」として記載を統合しました。

- 「15. その他の注意」の項

酒さの効能・効果追加にあたり、経皮投与によるがん原性試験は実施していないため、追記しました。

- 「16. 薬物動態」、「17. 臨床成績」の項

酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の結果及び本試験で取得したメトロニダゾール血漿中濃度のデータを追記しました。また、本剤を局所投与した際の経口剤に対する相対的バイオアベイラビリティについて、外国人データを追記しました。

- 「18. 薬効薬理」の項

酒さに対するメトロニダゾールの作用機序を追記しました。

● 「23. 主要文献」

酒さに伴う炎症性皮疹（丘疹・膿疱）及び紅斑を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び酒さに対するメトロニダゾールの作用機序に関する文献を追記しました。

新記載要領の概要については、日本製薬工業協会（製薬協）作成の説明資料をご参照ください。
(<https://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/descriptions.html>)

医薬品安全対策情報（DSU）No. 309に掲載されますので、併せてご参照ください。

最新の電子添文は、下記方法や関連サイトにてご確認ください。

- 製品外箱等に記載のGS1バーコードを「添文ナビ（専用アプリケーション）」で読み取る。
- PMDAのホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から検索する。
- 弊社医療関係者向け情報サイト（<https://www.maruhco.jp/medical/check.html>）から検索する。

製品に関するお問い合わせ先：マルホ株式会社 製品情報センター

ひふにやさしい

 **0120-122834**

フリーダイヤルがご利用いただけない場合 06-6371-8898

受付時間／9:30～17:30 月～金（休日及び当社休業日を除く）

製品情報は弊社ホームページに掲載しております（<https://www.maruhco.jp/>）