

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本呼吸器学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>6 位 (全 6 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メトロニタゾール</p>
	<p>販売名</p>	<p>フラジール®内服錠 250mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>塩野義製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本化学療法学会 日本感染症学会 (選定理由) 日本感染症学会および日本化学療法学会は、感染症や抗菌化学療法に関する国内最大の学術団体であり、欧米のこれらの領域に関するガイドライン作成に主要な役割を果たし、研究論文も多数発表されている米国感染症学会 (IDSA) や国際化学療法学会 (ISC) との交流が深いため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>誤嚥性肺炎、嫌気性菌性肺炎</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>250-500mg 1日 3-4回 内服</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考え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 (致死的な疾患)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 肺炎は重症化するが、適切な抗菌薬治療で治癒が望めるため。</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 欧米等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 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 国内では肺炎への適応はないが、国際的に嫌気性菌感染症、誤嚥をはじめとする肺炎にも標準治療とされており、その効果が期待できるから。</p>
<p>備考</p>	

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><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1339 1380 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1384 507 1480"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1384 1380 1480"> <p>販売名 (企業名) Metronidazole Oral, USP RTU® (Baxter Healthcare Corporation)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1480 507 2022"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="507 1480 1380 2022"> <p>嫌気性菌感染症 本剤に感性的嫌気性菌による重篤な感染症の治療に使用する。本剤による治療に併せて適切な外科的処置を行うこと。好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合、本剤に加えて好気性菌に有効な適切な抗菌薬を使用すること。本剤はクリンダマイシン・クロラムフェニコール・ペニシリン耐性 <i>B. fragilis</i> に有効である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Eubacterium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 腹腔内感染症 (腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍を含む) • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属による 皮膚・皮膚組織感染症 • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 婦人科領域感染症 (子宮内膜炎, 子宮内膜筋層炎, 卵管 </td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) Metronidazole Oral, USP RTU® (Baxter Healthcare Corporation)</p>	<p>効能・効果</p>	<p>嫌気性菌感染症 本剤に感性的嫌気性菌による重篤な感染症の治療に使用する。本剤による治療に併せて適切な外科的処置を行うこと。好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合、本剤に加えて好気性菌に有効な適切な抗菌薬を使用すること。本剤はクリンダマイシン・クロラムフェニコール・ペニシリン耐性 <i>B. fragilis</i> に有効である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Eubacterium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 腹腔内感染症 (腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍を含む) • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属による 皮膚・皮膚組織感染症 • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 婦人科領域感染症 (子宮内膜炎, 子宮内膜筋層炎, 卵管
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)							
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名) Metronidazole Oral, USP RTU® (Baxter Healthcare Corporation)</p>						
<p>効能・効果</p>	<p>嫌気性菌感染症 本剤に感性的嫌気性菌による重篤な感染症の治療に使用する。本剤による治療に併せて適切な外科的処置を行うこと。好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合、本剤に加えて好気性菌に有効な適切な抗菌薬を使用すること。本剤はクリンダマイシン・クロラムフェニコール・ペニシリン耐性 <i>B. fragilis</i> に有効である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Eubacterium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 腹腔内感染症 (腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍を含む) • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属による 皮膚・皮膚組織感染症 • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属による 婦人科領域感染症 (子宮内膜炎, 子宮内膜筋層炎, 卵管 						

		<p>卵巣膿瘍，膣田蓋術後感染症を含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属による細菌性敗血症 • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属による骨・関節感染症の補助療法 • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属による中枢神経系感染症 (髄膜炎，脳膿瘍を含む) • <i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属による下気道感染症 (肺炎，膿胸，肺膿瘍を含む) <p><i>B. fragilis</i> group を含む <i>Bacteroides</i> 属による心内膜炎</p>
	用法・用量	<p>嫌気性菌感染症</p> <p>成人</p> <p>1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Flagyl™ (Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd)
	効能・効果	<p>本剤は嫌気性菌による感染症の治療および予防に使用される。本剤は広範囲の病原性微生物，特に，<i>Bacteroides</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Eubacterium</i> 属, 嫌気性球菌, <i>Gardnerella vaginalis</i> に有効である。</p> <p>敗血症，菌血症，腹膜炎，脳膿瘍，壊死性肺炎，骨髄炎，産褥敗血症，骨盤膿瘍，骨盤蜂巣炎，術後創感染 (感染部位から病原性嫌気性菌が同定されている場合)</p>
	用法・用量	<p>成人</p> <p>1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	Metronidazole B. Braun (B BRAUN)
	効能・効果	<p>メトロニダゾールに感性の細菌 (主に嫌気性菌) による感染症の治療と予防に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中枢神経系感染症 (脳膿瘍，髄膜炎) • 呼吸器感染症 (壊死性肺炎，誤嚥性肺炎，肺炎) • 心内膜炎 • 消化管感染症 (腹膜炎，肝膿瘍，結腸直腸術後感染症，腹部骨盤部化膿性疾患) • 婦人科感染症 (子宮摘出後の子宮内膜炎，帝王切開，敗血症性流産，産褥熱) • 耳鼻科および歯科口腔領域感染症 (プロウ・ワンサン アンギーナ) • 骨・関節感染症 (骨髄炎) • ガス壊疽 • 敗血症性血柱静脈炎
	用法・用量	<p>成人</p> <p>1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服</p>
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	FLAGYL® (Sanofi-Aventis France)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 腸管または肝臓の重症アメーバ症 • 本剤に感性の嫌気性菌による内科および外科感染症の治療
	用法・用量	成人

			1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服	
		備考		
	加国	販売名 (企業名)	METRONIDAZOLE (Baxter Corporation)	
		効能・効果	細菌性感染症 ・ 本剤に感性の嫌気性菌 (<i>B. fragilis</i> (他の <i>Bacteroides</i> 属を含む), <i>Clostridium</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属) による 重症腹腔内感染症 ・ 本剤は, 嫌気性菌による膿瘍を有する 脳感染症 および 肺感染症 にも使用される 好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合, 本剤に加えて好気性菌に有効な適切な抗菌薬を使用すること	
		用法・用量	成人 1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服	
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)	METRONIDAZOLE (Pfizer Australia Pty Ltd)	
		効能・効果	嫌気性菌感染症	
		用法・用量	成人 1回 250-500mg を 1日 3-4回 内服	
		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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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>

1) 下記の検索方法により、嫌気性菌感染症：誤嚥性肺炎，肺炎，膿胸，肺膿瘍に対するメトロニダゾールの臨床報告について検索した。

【検索方法 1】

データベース： OVID MEDLINE(R) 1946-present & OVID MEDLINE(R) In-Process, BIOSIS Previews 1969 to 2011 Week 38, CAB Abstracts 1973 to 2011 Week 34, Embase Daily Alerts 2011/07/04-2011/08/31, Embase 1974 to 2011 August 31

検索実施日：2011年8月31日

検索対象年：1946年以降

検索式：

1. ((metronidazole and anaerobic and (aspiration pneumonia or pneumonia or empyema or lung abscess)).af.
2. limit 1 to randomized controlled trial [Limit not valid in BIOSIS Previews, CAB Abstracts; records were retained]

検索結果： 81 報

[検索方法 2]

データベース：医中誌 Web(Ver.5)

検索実施日：2011年8月31日

検索対象年：1983年以降

検索式：(誤嚥性肺炎/AL or (肺炎/TH or 肺炎/AL) or (肺膿瘍/TH or 肺膿瘍/AL) or 膿胸/AL) and (嫌気性細菌/TH or 嫌気性菌/AL) and (Metronidazole/TH or メトロニダゾール/AL)

検索結果：3報

<海外における臨床試験等>

OVID MEDLINE 等のデータベースを検索した結果、81報が見出された (BIOSIS Previews, CAB Abstracts を含む)。要望内容を確認できる無作為化試験の文献は見出せなかった。誤嚥性肺炎、肺炎、膿胸、肺膿瘍に対するメトロニダゾール(但し注射薬)の臨床試験報告は2報であった。

- ・ George WL. (1982) らの報告¹⁾：
嫌気性菌感染症（肺膿瘍，誤嚥性肺炎，膿胸，肺炎など）20例の患者に対してメトロニダゾールを点滴静注した。メトロニダゾールは嫌気性菌感染症の治療に有効であった。メトロニダゾールは通性菌および好気性菌に対して抗菌力がないため，嫌気性・好気性菌混合感染症に対しては適切な抗菌薬との併用投与が必要である。
- ・ Melo JC. (1980) らの報告²⁾：
Bacteroides fragilis 感染症（肺膿瘍，膿胸など）7例の患者に対してメトロニダゾールを静注および/または経口投与した。メトロニダゾールは *Bacteroides fragilis* 感染症の治療薬として有効かつ安全な抗菌薬と考えられた。

<日本における臨床試験等>

医中誌で検索した結果、3報が見出されたが、要望内容を確認できる臨床試験、症例報告等の文献はなかった。

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

1) 1) Chung G. (2000) らの報告³⁾：

- ・ 胸膜肺感染症において嫌気性菌が分離された場合の抗菌薬治療として、メトロニダゾール、クリンダマイシン、βラクタム系薬/βラクタマーゼ阻害剤の合剤、カルバペネム系抗生剤の使用を推奨している。

2) 比嘉太 (2010) の報告⁴⁾：

誤嚥性肺炎の empiric therapy については、嫌気性菌の関与をどのように考えるかによって大きく異なっている。Bartlett は誤嚥性肺炎に対してクリンダマイシン、ペニシリンと

ペリシリナーゼ阻害剤の合剤, ペニシリンとメトロニダゾールを第一選択としてあげている。

(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>

<海外における教科書等>

1) サンフォード 感染症治療ガイド 2011 (第 41 版) ⁵⁾.

抗生物質療法の第一選択に対する臨床的アプローチ

解剖学的部位/診断	原因 (菌)	考えられる処方：第二選択薬
誤嚥性肺炎 ±肺膿瘍	90 例の経胸腔吸引物の培養では, 全分離菌のうち嫌気性菌 34%, グラム陽性球菌 26%, <i>S.millieri</i> 16%, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 25%, <i>Nocardia</i> 3%.	セフトリアキソン 1g 静注 24 時間ごと + メトロニダゾール 500 mg 静注 6 時間ごと, または 1g 静注 12 時間ごと

2) Harrison's™ PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE Eighteenth Edition. 2011. (Harrison's Online) ⁶⁾

嫌気性菌を含む複数菌混合感染症

- ・ 抗菌薬療法と耐性：メトロニダゾールは *B.fragilis* グループを含むグラム陰性嫌気性菌に抗菌力があり, グラム陰性嫌気性菌のメトロニダゾール耐性についての報告はまれである。
- ・ 嫌気性グラム陰性桿菌による重症感染症による治療薬：メトロニダゾールは第一選択薬のひとつであり, 500 mg を 6 時間毎に経静脈的に投与する。なお, メトロニダゾールは好気性菌と通性菌に対して抗菌力のある薬剤とともに使用すべきである。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011 年版 ⁷⁾.

嫌気性菌および好気性菌の両者に効果があるものとして, βラクタマーゼ阻害薬配合 βラクタム系薬, セファマイシン系薬, カルバペネム系薬などがあげられる。主に嫌気性菌に効果を有するものに, クリンダマイシン, メトロニダゾールがある。

(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 thoracic society . Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. 2001⁸⁾

- ・ 市中肺炎に対する抗菌薬の治療について, 外来・入院患者ともに嫌気性菌が分離された, あるいは肺膿瘍が認められた場合には, 治療レジメンにクリンダマイシンまたはメトロニダゾールを併用すべきである。

<日本におけるガイドライン等>

1) 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007⁹⁾.

- ・ 嫌気性菌呼吸器感染症について，臨床的に重要な嫌気性グラム陰性桿菌に対するメトロニダゾールの耐性率はスルバクタム／アンピシリンなどとともに低い。メトロニダゾールは好気性菌をカバーする抗菌薬とともに投与する必要がある。

2) ガイドラインをふまえた 嫌気性菌成人市中肺炎の実際. 2001¹⁰⁾

嫌気性菌肺炎の治療

嫌気性菌の抗菌薬感受性：近年，カルバペネム耐性 *B. fragilis*（メタロβ-ラクタマーゼ産生）の出現が散発性にみられている。*B. fragilis* グループに対する抗菌力の成績は，メトロニダゾールとイミペネム，β-ラクタマーゼ阻害剤配合β-ラクタム系薬が最も優れ，クリンダマイシン耐性株の増加が報告されている。

(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

1) 調査中

(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) 効果が期待される。

<要望用法・用量について>

1) 妥当と思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) 第一選択薬として期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 検討中

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) George WL., Kirby BD, Sutter VL., et al. Intravenous Metronidazole for Treatment of Infections Involving Anaerobic Bacteria. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1982;

- 21(3):441-9.
- 2) Melo JC, Raff MJ, Wunderlich HF, et al. Metronidazole treatment of *Bacteroides fragilis* infections. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1980; 280(3):143-9.
 - 3) Chung G, Goetz MB. Anaerobic Infections of the Lung. *Current Infectious Disease Reports* 2000; 2(3): 238-44.
 - 4) 比嘉 太. 誤嚥性肺炎. *ICU と CCU* 2010; 34(1): 51-7.
 - 5) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GE, et al. サンプルード 感染症治療ガイド 2011 (第 41 版).
 - 6) Kasper DL, Cohen-Paradosu R. Chapter 164. Infections Due to Mixed Anaerobic Organisms. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al (Eds). *Harrison's™ PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE* Eighteenth Edition. 2011. (Harrison's Online)
 - 7) 菅沼明彦. 第 3 章 感染症 無芽胞嫌気性菌感染症. In:山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢 (総編集) 今日の治療指針 2011 年版, 医学書院.
 - 8) AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163(7): 1730-54.
 - 9) 日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会 (編集). 呼吸器感染症. In: 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画.
 - 10) 那須 勝. 原因菌確定時の治療, 嫌気性菌. In: 河野 茂 (編集), ガイドラインをふまえた 嫌気性菌成人市中肺炎の実際, 医学書院, 2001:204-8.