

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 メトロニダゾール
 小児用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メトロニダゾール		
	販売名：アネメトロ点滴静注液 500 mg		
	会社名：ファイザー株式会社		
要望者名	日本小児感染症学会		
要望内容	効能・効果	<p>1. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属</p> <p><適応症></p> <ul style="list-style-type: none"> • 敗血症 • 深在性皮膚感染症 • 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 • 骨髄炎 • 肺炎、肺膿瘍、膿胸 • 骨盤内炎症性疾患 • 腹膜炎、腹腔内膿瘍 • 胆嚢炎、肝膿瘍 • 化膿性髄膜炎 • 脳膿瘍 <p>2. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</p> <p><適応症> 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</p> <p>3. アメーバ赤痢</p>	
	用法・用量	7.5 mg/kg を 8 時間おきに 20 分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。	
	効能・効果及び用法・用量以外	なし	

	の要望内容(剤形追加等)	
備考	小児に関する要望	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>本要望は、要望品目の既承認効能・効果について、小児用量の追加を要望するものである。要望品目の既承認効能・効果のうち、嫌気性菌による敗血症、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、化膿性髄膜炎、脳膿瘍等は、適応可能な場合はドレナージ等による外科的治療を併用した上で、抗菌薬を投与しなければ致命的な転帰をたどる可能性が高い疾患であることから、「ア：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>本要望品目は英国、独国、仏国及び豪州において、小児の嫌気性菌感染症に対して承認されており、英国ではクロストリジウム属が適応菌種として明示されている。また、仏国において、小児のアメーバ症に対して承認されている。</p> <p>米国では、小児の嫌気性菌感染症に対する承認はされていないものの、米国感染症学会（IDSA）のガイドラインにおいて、嫌気性菌による小児の腹腔内感染症に対する使用が推奨されている。</p> <p>本邦においても、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、脳膿瘍及び感染性腸炎等で小児に対する使用実績が一定数報告されている。</p> <p>また、日本感染症学会・日本化学療法学会の JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 において、赤痢アメーバ腸炎のうち、重症の腸炎又は肝膿瘍において、小児でメトロニダゾールの静脈内投与が推奨されている。</p> <p>以上より、「ウ：欧米において標準的療法に位置付けられており、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」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または米国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2025年2月現在）。
備考	

2) 英国：Metronidazole 500mg/100ml Solution for Infusion (B. Braun Melsungen AG) ¹⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>メトロニダゾール（以下、「本薬」）は、成人及び小児における本薬に感性の嫌気性菌が同定された又は疑われる感染症の治療及び予防に使用される。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 術後感染症の予防 2. 菌血症、腹膜炎、脳膿瘍、壊死性肺炎、骨髓炎、産褥敗血症、骨盤膿瘍、術後創感染の治療
<p>用法・用量</p>	<p><成人及び青少年></p> <p><u>治療</u></p> <p>500 mg（100 mL）を8時間ごとに投与する。あるいは、1000 mg～1500 mgを1日1回投与することもできる。治療期間は治療効果に応じて決定する。ほとんどの場合、治療期間は7日間で十分である。臨床的に必要であれば、7日間を超えて治療を継続してもよいが、通常は10日間を超えるべきではない。</p> <p><u>予防</u></p> <p>500 mgを手術の約1時間前に投与する。手術の8時間後と16時間後に投与を繰り返す。</p> <p><小児></p> <p><u>治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8週齢超12歳以下： 通常、1日量を20～30 mg/kgとして、単回投与又は7.5 mg/kgを8時間ごとに分割投与する。感染症の重症度に応じて、1日量を40 mg/kgまで増量することができる。 • 新生児及び8週齢未満の幼児： 15 mg/kgを1日1回単回投与又は7.5 mg/kgを12時間ごとに分割投与する。 • 在胎週数40週未満の新生児では、生後1週間以内はメトロニダゾールの蓄積が起こる可能性があるため、数日間の投与後に血中本薬濃度をモニターすることが望ましい。 <p>通常、投与期間は7日間である。</p> <p><u>予防</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12歳未満： 20～30 mg/kgを手術の1～2時間前に単回投与する。

	<ul style="list-style-type: none"> 在胎週数 40 週未満： 10 mg/kg を手術前に単回投与する。
承認年月（または英国における開発の有無）	初回承認は 2004 年 3 月 26 日（小児用量の承認年月日は不明）
備考	<p>本薬に感性の嫌気性菌として、以下が提示されている。</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Clostridium difficile</i>、<i>Clostridium perfringens</i>、<i>Eubacterium</i>、<i>Fusobacterium</i> spp.、<i>Peptoniphilus</i> spp.、<i>Peptostreptococcus</i> spp.、<i>Porphyromonas</i> spp.、<i>Prevotella</i> spp.、<i>Veillonella</i> spp.</p>
3）独国：Metronidazole B. Braun 5 mg/ml solution for infusion（B. Braun Melsungen AG） ²⁾	
効能・効果	<p>本薬感性の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（例：脳膿瘍・髄膜炎） 呼吸器感染症（例：壊死性肺炎、誤嚥性肺炎、肺炎） 心内膜炎 消化管感染症（例：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（例：子宮摘出後の子宮内膜炎、帝王切開、敗血症性流産、産褥熱） 耳鼻科及び歯科口腔領域感染症（例：プラウ・ワンサンアンギーナ） 骨・関節感染症（例：骨髄炎） ガス壊疽 敗血症性血栓静脈炎
用法・用量	<p><成人及び青少年></p> <p><u>治療</u></p> <p>通常、初日に 1500 mg の単回投与後、翌日以降は 1000 mg を単回投与する。あるいは、500 mg を 8 時間ごとに投与することもできる。必要に応じて 15 mg/kg から開始することもできる。</p> <p>投与期間は治療効果に応じて決定する。ほとんどの場合、投与期間は 7 日間で十分だが、必要に応じてこの期間を超えて投与できる。</p> <p><u>予防</u></p> <p>手術の 1 時間前までに 500 mg、手術後 8 時間後及び 16 時間後にそれぞれ 500 mg を投与する。</p> <p><小児></p> <p><u>治療</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 8 週齢超 12 歳以下 通常、1 日量を 20～30 mg/kg として、単回投与又は 7.5 mg/kg を 8 時間ごとに分割投与する。感染症の重症度に応じて、1 日量を 40 mg/kg まで増量することができる。 • 8 週齢未満 15 mg/kg を 1 日 1 回単回投与又は 7.5 mg/kg を 12 時間ごとに分割投与する。 • 在胎週数 40 週以下の新生児では、生後 1 週間以内はメトロニダゾールの蓄積が起こる可能性があるため、数日間の投与後に血中本薬濃度をモニターすることが望ましい。 <p>通常、投与期間は 7 日間である。</p> <p><u>予防</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 歳未満： 20～30 mg/kg を手術の 1～2 時間前に単回投与する。 • 在胎週数 40 週未満： 10 mg/kg を手術前に単回投与する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	初回承認は 1984 年 12 月（小児用量の承認年月日は不明）
備考	<p>本薬に感性の嫌気性菌として、以下が提示されている。</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Clostridium difficile</i>、<i>Clostridium perfringens</i>、<i>Fusobacterium</i> spp.、<i>Peptostreptococcus</i> spp.、<i>Porphyromonas</i> spp.、<i>Prevotella</i> spp.、<i>Veillonella</i> spp.</p>
4) 仏国：FLAGYL 0.5 PERCENT, solution for injection (SANOFI WINTHROP INDUSTRY) 3)	
効能・効果	<p>本薬に感性の以下の感染症に限り使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腸管又は肝臓における重症のアメーバ症の治療 • 本薬に感性の嫌気性菌による外科感染症の治療 • 消化器又は肛門外科手術時における、本薬に感性の嫌気性菌による術後感染症の予防（好気性菌に有効な抗菌薬と併用する）
用法・用量	<p><アメーバ症の治療></p> <p>成人 1 日 1.5 g (500 mg を 1 日 3 回)</p> <p>小児 1 日 30～40 mg/kg</p> <p><嫌気菌感染症の治療></p> <p>成人 1 日 1～1.5 g を 2～3 回に分割して点滴静注する。</p>

	<p>小児 1日 20～30 mg/kg を2～3回に分割して点滴静注する。</p> <p><嫌気性菌による術後感染症の予防></p> <p>成人 手術開始 30 分前に 1 g を単回投与</p> <p>小児 手術開始 30 分前に 20～40 mg/kg を単回投与</p> <p>抗生物質による予防効果は短期間であり、通常は手術中に限られ、24 時間効果がある場合もあるが、48 時間を超えない。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	初回承認は 1983 年 10 月（小児用量の承認年月日は不明）
備考	<p>本薬に感性の嫌気性菌として、以下が提示されている。</p> <p><i>Helicobacter pylori</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Bifidobacterium</i>、<i>Bilophila</i>、<i>Clostridium</i>、<i>Clostridium difficile</i>、<i>Clostridium perfringens</i>、<i>Eubacterium</i>、<i>Fusobacterium</i>、<i>Peptostreptococcus</i>、<i>Porphyromonas</i>、<i>Prevotella</i>、<i>Veillonella</i></p>
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2025 年 2 月現在）。
備考	
6) 豪州：METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION（Pfizer Australia Pty Ltd） ⁴⁾	
効能・効果	<p>本薬注射剤は経口治療が不可能・禁忌、又は緊急治療が必要な重症嫌気性菌感染症の治療に使用される。</p> <p>本薬は、嫌気性菌に汚染された、または汚染される可能性のある手術部位の感染を予防するために予防的に使用することができる。このような事態が想定される手術には、盲腸切除術、結腸手術、膣式子宮摘出術、腹腔内に嫌気性菌が存在する場合の腹部手術、嫌気性菌敗血症が存在する場合の手術等がある。</p>
用法・用量	<p>24 時間での投与量が 4 g を超えないこと。</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児 500 mg を 8 時間毎に点滴静注する。</p> <p>12 才未満の小児 7.5 mg/kg を 8 時間毎に点滴静注する。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	初回承認は 1991 年 8 月（小児用量の承認年月日は不明）

無)	
備考	本薬に感性の嫌気性菌として、 <i>Bacteroides fragilis</i> をはじめとするバクテロイデス属、フゾバクテリウム属、ユーバクテリウム属、クロストリジウム属、嫌気性レンサ球菌が特記されている。

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>X. WHAT ARE APPROPRIATE ANTIMICROBIAL REGIMENS FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED INTRA-ABDOMINAL INFECTION?</p> <p>64. 発熱と腹痛があり、複雑性虫垂炎やその他の急性腹腔内感染症の可能性が低いすべての小児に対しては、広域スペクトルの薬剤を日常的に使用しない。(エビデンスレベル：Ⅲ、推奨度：B)</p> <p>65. 小児の複雑性腹腔内感染症(以下、「cIAI」)患者に対する抗菌薬療法の選択は、感染源(市中感染か医療感染か)、重症度及び特定の小児の年齢層における抗菌薬の安全性を考慮して行うべきである。(エビデンスレベル：Ⅱ、推奨度：A)</p> <p>66. cIAIの小児患者に対する許容可能な広域抗菌薬レジメンには、アミノグリコシド系レジメン、カルバペネム系レジメン(イミペネム、メロペネム、エルタペネム)、β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤(ピペラシリン-タゾバクタム、チカルシリン-クラブラン酸塩)又は次世代セファロスポリン(セフォタキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム)及びメトロニダゾールとの併用がある。(エビデンスレベル：Ⅱ、推奨度：B)</p> <p>67. β-ラクタム系抗生物質に重篤な反応を示すcIAIの小児患者には、シプロフロキサシンとメトロニダゾールの併用又はアミノグリコシド系抗菌薬をベースとしたレジメンが推奨される。(エビデンスレベル：Ⅲ、推奨度：B)</p> <p>68. 新生児の壊死性腸炎は、輸液蘇生、広域抗生物質(抗真菌薬を含む可能性あり)の静脈内投与、腸管減圧により管理する。腸穿孔の証拠がある場合は、開腹術又は経皮的ドレナージからなる緊急手術介入を行うべきである。手術中にグラム染色と培養を行うべきである。(エビデンスレベル：Ⅲ、推奨度：B)</p> <p>69. cIAIの新生児患者に有用な広域スペクトル抗生物質には、アンピ</p>

	<p>シリン+ゲンタマイシン+メトロニダゾールの併用、アンピシリン+セフトキシム+メトロニダゾールの併用又はメロペネムがある。MRSA 又はアンピシリン耐性腸球菌感染が疑われる場合は、アンピシリンの代わりにバンコマイシンを使用してもよい。手術時に得られた検体のグラム染色又は培養が真菌感染と一致する場合は、フルコナゾール又はアムホテリシン B を使用すべきである。(エビデンスレベル : II、推奨度 : B)</p>																																																																								
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Table 5. Initial Intravenous Pediatric Dosages of Antibiotics for Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection</p> <table border="1" data-bbox="496 595 1385 1451"> <thead> <tr> <th>Antibiotic, age range</th> <th>Dosage ^a</th> <th>Frequency of dosing</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amikacin ^b</td> <td>15–22.5 mg/kg/day</td> <td>Every 8–24 h</td> </tr> <tr> <td>Ampicillin sodium ^c</td> <td>200 mg/kg/day</td> <td>Every 6 h</td> </tr> <tr> <td>Ampicillin-sulbactam ^c</td> <td>200 mg/kg/day of ampicillin component</td> <td>Every 6 h</td> </tr> <tr> <td>Aztreonam ^c</td> <td>90–120 mg/kg/day</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> <tr> <td>Cefepime ^c</td> <td>100 mg/kg/day</td> <td>Every 12 h</td> </tr> <tr> <td>Cefotaxime ^c</td> <td>150–200 mg/kg/day</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> <tr> <td>Cefotetan ^c</td> <td>40–80 mg/kg/day</td> <td>Every 12 h</td> </tr> <tr> <td>Cefoxitin ^c</td> <td>160 mg/kg/day</td> <td>Every 4–6 h</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidime ^c</td> <td>150 mg/kg/day</td> <td>Every 8 h</td> </tr> <tr> <td>Ceftriaxone ^c</td> <td>50–75 mg/kg/day</td> <td>Every 12–24 h</td> </tr> <tr> <td>Cefuroxime ^c</td> <td>150 mg/kg/day</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> <tr> <td>Ciprofloxacin</td> <td>20–30 mg/kg/day</td> <td>Every 12 h</td> </tr> <tr> <td>Clindamycin</td> <td>20–40 mg/kg/day</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> <tr> <td>Ertapenem (3 months to 12 years)</td> <td>15 mg/kg twice daily (not to exceed 1 g/day)</td> <td>Every 12 h</td> </tr> <tr> <td>Ertapenem (≥ 13 years)</td> <td>1 g/day</td> <td>Every 24 h</td> </tr> <tr> <td>Gentamicin ^b</td> <td>3–7.5 mg/kg/day</td> <td>Every 2–4 h</td> </tr> <tr> <td>Imipenem-cilastatin ^c</td> <td>60–100 mg/kg/day</td> <td>Every 6 h</td> </tr> <tr> <td>Meropenem ^c</td> <td>60 mg/kg/day</td> <td>Every 8 h</td> </tr> <tr> <td><u>Metronidazole</u></td> <td><u>30–40 mg/kg/day</u></td> <td><u>Every 8 h</u></td> </tr> <tr> <td>Piperacillin-tazobactam ^c</td> <td>200–300 mg/kg/day of piperacillin component,</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> <tr> <td>Ticarcillin-clavulanate ^c</td> <td>200–300 mg/kg/day of ticarcillin component</td> <td>Every 4–6 h</td> </tr> <tr> <td>Tobramycin ^b</td> <td>3.0–7.5 mg/kg/day</td> <td>Every 8–24 h</td> </tr> <tr> <td>Vancomycin ^b</td> <td>40 mg/kg/day as 1 h infusion</td> <td>Every 6–8 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Dosages are based on normal renal and hepatic function. Dose in mg/kg should be based on total body weight. Further information on pediatric dosing can be obtained elsewhere. ^b Antibiotic serum concentrations and renal function should be monitored. ^c β-Lactam antibiotic dosages should be maximized if undrained intra-abdominal abscesses may be present.</p>	Antibiotic, age range	Dosage ^a	Frequency of dosing	Amikacin ^b	15–22.5 mg/kg/day	Every 8–24 h	Ampicillin sodium ^c	200 mg/kg/day	Every 6 h	Ampicillin-sulbactam ^c	200 mg/kg/day of ampicillin component	Every 6 h	Aztreonam ^c	90–120 mg/kg/day	Every 6–8 h	Cefepime ^c	100 mg/kg/day	Every 12 h	Cefotaxime ^c	150–200 mg/kg/day	Every 6–8 h	Cefotetan ^c	40–80 mg/kg/day	Every 12 h	Cefoxitin ^c	160 mg/kg/day	Every 4–6 h	Ceftazidime ^c	150 mg/kg/day	Every 8 h	Ceftriaxone ^c	50–75 mg/kg/day	Every 12–24 h	Cefuroxime ^c	150 mg/kg/day	Every 6–8 h	Ciprofloxacin	20–30 mg/kg/day	Every 12 h	Clindamycin	20–40 mg/kg/day	Every 6–8 h	Ertapenem (3 months to 12 years)	15 mg/kg twice daily (not to exceed 1 g/day)	Every 12 h	Ertapenem (≥ 13 years)	1 g/day	Every 24 h	Gentamicin ^b	3–7.5 mg/kg/day	Every 2–4 h	Imipenem-cilastatin ^c	60–100 mg/kg/day	Every 6 h	Meropenem ^c	60 mg/kg/day	Every 8 h	<u>Metronidazole</u>	<u>30–40 mg/kg/day</u>	<u>Every 8 h</u>	Piperacillin-tazobactam ^c	200–300 mg/kg/day of piperacillin component,	Every 6–8 h	Ticarcillin-clavulanate ^c	200–300 mg/kg/day of ticarcillin component	Every 4–6 h	Tobramycin ^b	3.0–7.5 mg/kg/day	Every 8–24 h	Vancomycin ^b	40 mg/kg/day as 1 h infusion	Every 6–8 h
Antibiotic, age range	Dosage ^a	Frequency of dosing																																																																							
Amikacin ^b	15–22.5 mg/kg/day	Every 8–24 h																																																																							
Ampicillin sodium ^c	200 mg/kg/day	Every 6 h																																																																							
Ampicillin-sulbactam ^c	200 mg/kg/day of ampicillin component	Every 6 h																																																																							
Aztreonam ^c	90–120 mg/kg/day	Every 6–8 h																																																																							
Cefepime ^c	100 mg/kg/day	Every 12 h																																																																							
Cefotaxime ^c	150–200 mg/kg/day	Every 6–8 h																																																																							
Cefotetan ^c	40–80 mg/kg/day	Every 12 h																																																																							
Cefoxitin ^c	160 mg/kg/day	Every 4–6 h																																																																							
Ceftazidime ^c	150 mg/kg/day	Every 8 h																																																																							
Ceftriaxone ^c	50–75 mg/kg/day	Every 12–24 h																																																																							
Cefuroxime ^c	150 mg/kg/day	Every 6–8 h																																																																							
Ciprofloxacin	20–30 mg/kg/day	Every 12 h																																																																							
Clindamycin	20–40 mg/kg/day	Every 6–8 h																																																																							
Ertapenem (3 months to 12 years)	15 mg/kg twice daily (not to exceed 1 g/day)	Every 12 h																																																																							
Ertapenem (≥ 13 years)	1 g/day	Every 24 h																																																																							
Gentamicin ^b	3–7.5 mg/kg/day	Every 2–4 h																																																																							
Imipenem-cilastatin ^c	60–100 mg/kg/day	Every 6 h																																																																							
Meropenem ^c	60 mg/kg/day	Every 8 h																																																																							
<u>Metronidazole</u>	<u>30–40 mg/kg/day</u>	<u>Every 8 h</u>																																																																							
Piperacillin-tazobactam ^c	200–300 mg/kg/day of piperacillin component,	Every 6–8 h																																																																							
Ticarcillin-clavulanate ^c	200–300 mg/kg/day of ticarcillin component	Every 4–6 h																																																																							
Tobramycin ^b	3.0–7.5 mg/kg/day	Every 8–24 h																																																																							
Vancomycin ^b	40 mg/kg/day as 1 h infusion	Every 6–8 h																																																																							
<p>ガイドラインの根拠論文</p>																																																																									
<p>備考</p>																																																																									
<p>2) 英国</p>																																																																									
<p>ガイドライン名</p>	<p>—</p>																																																																								
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>																																																																									
<p>用法・用量</p>																																																																									

(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) 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	
4) 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	
5) 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	

論文	
備考	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業（ファイザー社）により実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選択理由の概略等>
国内外の公表文献を、以下の①及び②の方法で検索した。

①データベース：PubMed

検索日：2024年11月3日

検索式：((((metronidazole) AND Pediatric) AND infection)) NOT Helicobacter pylori

検索結果：497件

選定文献：497件のうち、小児患者を対象とした本薬注射剤の海外臨床試験に係る報告5報及び海外症例報告22報を選定し、以下に示す。

②データベース：医中誌

検索日：2024年11月3日

検索式：(((((((小児/TH or 小児/AL)) and (((Metronidazole/TH or MNZ/AL)) or ((Metronidazole/TH or メトロニダゾール/AL)))) not ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL)))))) and (CK=新生児,乳児(1~23カ月),幼児(2~5),小児(6~12)) and (PT=会議録除く)

検索結果：85件

選定文献：85件のうち、小児患者を対象とした本薬注射剤の国内臨床試験に係る報告はなかったが、国内症例報告が5報補足された。(6.(2)参照)

<海外における臨床試験>

- 1) H. C. Maltezou et al、Piperacillin/Tazobactam Versus Cefotaxime Plus Metronidazole for Treatment of Children with Intra-Abdominal Infections Requiring Surgery、Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 643-6⁶⁾

腹腔内感染症が疑われ、手術を要する 0～14 歳の小児患者^{*1}を対象に、本薬+セフトキシム（以下、「CTX」）併用又はピペラシリン（以下、「PIPC」）/タゾバクタム（以下、「TAZ」）投与時の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 7.5 mg/kg+CTX 50 mg/kg 又は PIPC 100 mg/kg/TAZ 12.5 mg/kg を 8 時間毎に 5～14 日間静脈内投与することとされた。

無作為化された 70 例（本薬+CTX 群：35 例、PIPC/TAZ 群：35 例）のうち、アレルギー性皮膚反応のため投与中止に至った 1 例（本薬+CTX 群）を除いた 69 例で臨床効果が評価され、そのうち、感染部位からの病原体分離ができなかった 8 例を除いた 61 例（本薬+CTX 群：31 例、PIPC/TAZ 群：30 例）で微生物学的効果が評価された。

有効性について、臨床効果の有効率は、本薬+CTX 群 100%（34/34 例）及び PIPC/TAZ 群 100%（35/35 例）、微生物学的効果の有効率は、本薬+CTX 群 100%（31/31 例）及び PIPC/TAZ 群 97%（29/30 例）であった。

安全性について、本薬+CTX 群の 1 例において、試験薬との因果関係ありと判断された中等度のアレルギー性皮膚反応により投与中止に至ったが、その他の被験者の忍容性は良好であった。

※1 実際に組入れられた患者の年齢範囲は 2.5～14 歳であった。

- 2) Carl-Christian A. Jackson et al、Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole Versus Meropenem From a Phase 2, Randomized Clinical Trial in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection、Pediatr Infect Dis J 2023; 42: 557-62⁷⁾

複雑性腹腔内感染症（以下、「cIAI」）と診断され、手術を要する生後 7 日齢以上 18 歳未満の小児患者を対象に、セフトロザン（以下、「CTLZ」）/TAZ+本薬併用又はメロペネム（以下、「MEPM」）投与時の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、表 1 のとおりとされた。

表 1 年齢区分別の CTLZ/TAZ、本薬及び MEPM の用法・用量

年齢	CTLZ/TAZ+本薬	MEPM
12 歳以上 18 歳未満	CTLZ 1 g/TAZ 0.5 g+本薬 10 mg/kg を 8 時間毎に 5～14 日間、静脈内投与	MEPM 20 mg/kg を 8 時間毎に 5～14 日間、静脈内投与
6 歳以上 12 歳未満	CTLZ 20 mg/kg/TAZ 10 mg/kg+本薬 10 mg/kg を 8 時間毎に 5～14 日間、静脈内投与	
2 歳以上 6 歳未満		
3 カ月齢以上 2 歳未満		
7 日齢以上 3 カ月齢未満	CTLZ 20 mg/kg/TAZ 10 mg/kg+本薬 10～15 mg/kg を 8 時間毎に 5～14 日間、静脈内投与	

無作為化された 94 例（CTLZ/TAZ+本薬群：71 例、MEPM 群：23 例）のうち、91 例（CTLZ/TAZ+本薬群：70 例、MEPM 群：21 例）が MITT 集団^{※2}とされ、77 例（CTLZ/TAZ+本薬群：58 例、MEPM 群：19 例）が CE 集団^{※3}とされた。

有効性について、治療判定時の臨床的治癒率は、MITT 集団では CTLZ/TAZ+本薬併用群で 80.0%（56/70 例）^{※4}及び MEPM 群で 100%（21/21 例）、CE 集団では CTLZ/TAZ+本薬併用群で 89.7%（52/58 例）及び MEPM 群で 100%（19/19 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用は、CTLZ/TAZ+本薬群でそれぞれ 80.0%（56/70 例）及び 18.6%（13/70 例）、MEPM 群でそれぞれ 61.9%（13/21 例）及び 14.3%（3/21 例）に認められ、主な有害事象及び副作用は表 2 のとおりであった。

表 2 主な有害事象及び副作用

	CTLZ/TAZ+本薬群（70 例）	MEPM 群（21 例）
有害事象		
下痢	17.1（12）	23.8（5）
発熱	12.9（9）	14.3（3）
嘔吐	10.0（7）	4.8（1）
背部痛	10.0（7）	0
上咽頭炎	4.3（3）	14.3（3）
副作用		
下痢	5.7（4）	4.8（1）
ALT 増加	4.3（3）	4.8（1）
AST 増加	5.7（4）	4.8（1）
血中 ALP 増加	2.9（2）	0
外陰膺真菌感染症	0	4.8（1）
味覚不全	2.9（2）	0

%（例数）

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、MEPM 群では認められず、CTLZ/TAZ+本薬群でそれぞれ 11.4%（8/70 例）及び 2.9%（2/70 例）に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。死亡例はいずれの群においても認められなかった。

※2 ITT 集団のうち、試験薬の投与を 1 回以上受けた集団。

※3 MITT 集団のうち、試験手順を遵守し、目的の来院時に臨床評価が行われた集団。

※4 CTLZ/TAZ+本薬群における治療判定時に治癒失敗と判定された 14 件のうち 6 件は、臨床的失敗が観察されたのではなく、臨床的反応が不確定または欠落していた。

3) John S. Bradley et al, Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection:

Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial, *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 816-24⁸⁾

cIAI と診断され、手術を要する生後 3 カ月齢以上 18 歳未満の小児患者を対象に、セフトアジジム（以下、「CAZ」）/アビバクタム（以下、「AVI」）+本薬併用又は MEPM 投与時の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、MEPM は 20 mg/kg を 8 時間毎、本薬は 10 mg/kg を 8 時間毎、CAZ/AVI は表 3 の用量を 8 時間毎に 7~15 日間静脈内投与とされた。

表3 CAZ/AVIの用量

年齢	体重	クレアチニンクリアランス (mL/min)	
		50 以上	30 以上 50 未満
12 歳以上 18 歳未満	40 kg 以上	2000 mg/500 mg	1000 mg/250 mg
	40 kg 未満	50 mg/kg/12.5 mg/kg	25 mg/kg/6.25 mg/kg
6 歳以上 12 歳未満	40 kg 以上	2000 mg/500 mg	1000 mg/250 mg
	40 kg 未満	50 mg/kg/12.5 mg/kg	25 mg/kg/6.25 mg/kg
2 歳以上 6 歳未満	体重規定なし	50 mg/kg/12.5 mg/kg	25 mg/kg/6.25 mg/kg
1 歳以上 2 歳未満		50 mg/kg/12.5 mg/kg	25 mg/kg/6.25 mg/kg
6 カ月齢以上 1 歳未満		50 mg/kg/12.5 mg/kg	25 mg/kg/6.25 mg/kg
3 カ月齢以上 6 カ月齢未満		40 mg/kg/10 mg/kg	20 mg/kg/5 mg/kg

無作為化された 83 例 (CAZ/AVI+本薬群:61 例、MEPM 群:22 例)のうち、69 例 (CAZ/AVI+本薬群 50 例、MEPM 群:19 例)が micro-ITT 集団^{※5}、76 例 (CAZ/AVI+本薬群 56 例、MEPM 群:20 例)が CE 集団^{※6}とされた。

有効性について、治癒判定時の臨床学的治癒率は、micro-ITT 集団では CAZ/AVI+本薬群で 90.0% (45/50 例) 及び MEPM 群で 94.7% (18/19 例)、CE 集団では CAZ/AVI+本薬群で 92.9% (52/56 例) 及び MEPM 群で 95.0% (19/20 例)であった。

安全性について、有害事象は CAZ/AVI+本薬群 52.5% (32/61 例) 及び MEPM 群 59.1% (13/22 例) で認められ、主な有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた有害事象

	CAZ/AVI+本薬群 (61 例)	MEPM 群 (22 例)
嘔吐	14.8 (9)	9.1 (2)
注射部位静脈炎	6.6 (4)	0
漿液腫	4.9 (3)	0
発熱	3.3 (2)	0
ウイルス性呼吸器感染症	3.3 (2)	0
低カリウム血症	3.3 (2)	0
咳嗽	1.6 (1)	9.1 (2)
腹痛	0	9.1 (2)

% (例数)

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は CAZ/AVI+本薬群の 8.2% (5/61 例:イレウス及び大腸穿孔、腸閉塞、術後イレウス、腎疝痛、尿道狭窄) 及び MEPM 群の 4.5% (1/22 例:イレウス) に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

※5 ITT 集団のうち、ベースライン時に cIAI の原因菌が確認されている集団。

※6 ITT 集団のうち、cIAI と確定診断され、評価可能な臨床的失敗又は治癒が判定されるようにそれぞれ 48 時間以上 (6 回投与) 又は 72 時間以上 (9 回投与) 試験薬を静脈内投与され、関連する試験来院時に不確定以外の臨床反応があり、有効性評価に影響する重要なプロトコル逸脱がない集団。

4) Michael J. Smith et al、Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants with Complicated Intra-Abdominal Infections、Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 550-5⁹⁾

cIAI と診断され、手術を要する在胎期間が 33 週以下かつ生後 121 日未満の小児患者を対象に、アンピシリン (以下、「ABPC」) +ゲンタマイシン (以下、「GM」) +本薬、ABPC

+GM+クリンダマイシン（以下、「CLDM」）又は PIPC/TAZ+GM 投与時の有効性及び安全性を検討するための無作為化非盲検試験が実施された。

ABPC は生後 7 日以下では 50 mg/kg を 12 時間間隔、生後 7 日超 28 日以下では 75 mg を 8 時間間隔、生後 28 日超では 50 mg/kg を 8 時間間隔で投与され、GM の用法・用量は各試験施設における規定に従うこととされた。本薬、CLDM 及び PIPC/TAZ の用法・用量は、最終月経後年齢に応じて表 5 のとおりとされた。

表 5 本薬、CLDM 及び PIPC/TAZ の用法・用量

	最終月経後年齢 (週)	負荷用量 (mg/kg)	維持用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
本薬	<34	15	7.5	12
	≥34-≤40	15	7.5	8
	>40	15	7.5	6
CLDM	≤32	none	5	8
	>32-≤40	none	7	8
	>40-≤60	none	9	8
PIPC/TAZ	≤30	none	100	8
	>30	none	80	6

試験薬が 1 回以上投与された 178 例（ABPC+GM+本薬群：62 例、ABPC+GM+CLDM 群：46 例、PIPC/TAZ+GM 群：70 例）^{※7}が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、治療終了 30 日後の治療成功^{※8}の達成率は、ABPC+GM+本薬群 81%（50/62 例）、ABPC+GM+CLDM 群 87%（40/46 例）及び PIPC/TAZ+GM 群 80%（56/70 例）であった。

安全性について、有害事象^{※9}は ABPC+GM+本薬群 56.5%（35/62 例）、ABPC+GM+CLDM 群 50.0%（23/46 例）及び PIPC/TAZ+GM 群 52.9%（37/70 例）に認められ、そのうち、ABPC+GM+本薬群 1 例（血中尿素の増加）、ABPC+GM+CLDM 群 1 例（注射部位滲出）及び PIPC/TAZ+GM 群 1 例（血管確保部位合併症）は試験薬との因果関係ありと判断された。重篤な有害事象^{※10}は、ABPC+GM+本薬群 22.6%（14/62 例）、ABPC+GM+CLDM 群 17.4%（8/46 例）及び PIPC/TAZ+GM 群 15.7%（11/70 例）に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

※7 登録遅延のため、試験開始から 18 カ月後のプロトコル修正により、標準治療として同様の抗生物質を投与されている乳児も無作為化せずに登録可能になった。そのため、178 例のうち、127 例（ABPC+GM+本薬群：45 例、ABPC+GM+CLDM 群：40 例、PIPC/TAZ+GM：42 例）は無作為化されたが、51 例（ABPC+GM+本薬群：17 例、ABPC+GM+CLDM 群：6 例、PIPC/TAZ+GM：28 例）は無作為化されなかった。

※8 以下のすべての基準を満たす場合に治療成功とされた。

1) 生存、2) 無菌部位からの細菌および真菌の血液培養が陰性、3) SNAP II の基準に基づく臨床的治癒スコア>4

※9 有害事象は、試験薬投与終了後 3 日目までの事象が記録された。

※10 重篤な有害事象は、試験薬投与終了後 30 日目までの事象が記録された。

5) Sarah Jane Commander et al, Safety of Metronidazole in Late Preterm and Term Infants with Complicated Intraabdominal Infections, *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e245-8¹⁰⁾

cIAI と診断された、生後 121 日齢未満の小児患者（55 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検単群試験が実施された。

用法・用量は、負荷用量として本薬 15 mg/kg、維持用量として本薬 7.5 mg/kg を 8 時間毎（在胎週数 40 週以下）又は 6 時間毎（在胎週数 40 週超）に最大 10 日間静脈内投与とされた。また、追加の抗菌薬治療を含む本薬以外の治療は、各医療機関の標準的治療が行われた^{※11}。

有効性について、試験薬投与終了後 30 日における治癒成功^{※12}の達成割合は 53/55 例（96%）であった。

安全性について、有害事象は 18/55 例（33%）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は貧血及び低カリウム血症であった。重篤な有害事象は 3 例（心肺不全、乳児無呼吸症、網膜剥離）に認められ、死亡に至った有害事象が 1 例（心肺不全）に認められたが、いずれも試験薬との因果関係はなしと判断された。

※11 追加の抗菌薬治療としてよく使用されたものは、GEN（24%）、PIPC/TAZ（11%）及び ABPC（7%）であった。

※12 以下のすべての基準を満たす場合に治療成功とされた。

- 1) 生存、2) 細菌血液培養が陰性、3) SNAP II の基準に基づく臨床的治癒スコア > 4

<海外における症例報告>

要望内容に係る本薬注射剤の海外症例報告は表 6 のとおりであった。

表 6 要望内容に係る本薬注射剤の海外症例報告

文献番号	対象疾患・患者	原因菌	治療内容及び MNZ の用法・用量	有効性	安全性
敗血症					
11	敗血症 23 カ月齢	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<治療内容> MTZ、CP+ABPC、penicillin <MNZ 用法・用量> 初回用量：15 mg/kg 維持用量：7.5 mg/kg、6 時間毎	回復	記載なし
12	腹腔内敗血症、 細菌性髄膜炎 年齢不明	<i>Bacteroides fragilis</i>	<治療内容> MNZ + ABPC + oxacillin + TOB、 CP <MNZ 用法・用量> 30 mg/kg/日	回復	記載なし
13	敗血症 2 歳	<i>Clostridium symbiosum</i>	<治療内容> MEPM + LZD → CTX/SBT + MNZ <MNZ 用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし
深在性皮膚感染症					
14	筋壊死 14 歳	<i>Clostridium septicum</i>	<治療内容> CAZ → CAZ + MNZ + 外科的デブ リードマン → PCG + 外科的デブ リードマン → PIPC/TAZ <MNZ 用法・用量> 30 mg/kg/日	好中球数が回復し、その後の抗菌薬の変更及び外科的処置により回復	記載なし
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染					
15	術後感染症 11 歳	<i>Streptococcus constellatus</i> 、 <i>Prevotella buccae</i> 、 <i>Prevotella denticola</i> 、 <i>Eikenella corrodens</i> 、 <i>Staphylococcus</i>	<治療内容> 鼻腔及び前頭頭頂部の洗浄 + デブ リードマン → VCM + CTRX + MNZ → LZD + CTRX + MNZ <MNZ 用法・用量> 500 mg を 8 時間毎（30.5 mg/kg/	退院	LZD + CTRX + MNZ 併用で、末梢神経障害が発現（治療終了後 7～8 週で回

		<i>epidermidis</i>	日)		復)
骨髄炎					
16	頸胸-腰部脊髄炎、脊髄膿瘍、皮膚洞感染 16カ月齢	<i>Prevotella oralis</i> 、 <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	<治療内容> VCM-CTX+MNZ→MNZ+CTX <MNZ用法・用量> 30 mg/kg/日	回復	記載なし
17	脊髄膿瘍 18カ月齢	<i>K.pneumoniae</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<治療内容> CTX + VCM + MCIPC → CTX + 外科的処置 → CTX + MNZ → cefixime <MNZ用法・用量> 150 mg を 8 時間毎	回復	記載なし
肺炎・肺膿瘍・膿胸					
18	胸部放線菌症 12歳	<i>Actinomyces</i> 、 <i>Bacteroides</i>	<治療内容> MNZ+高用量 PCG→経口 PCG <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし
19	肺炎及び膿胸患者1:8歳 患者2:13歳 患者3:11歳 患者4:9歳	<i>Porphyromonas (n=4)</i> 、 <i>Parvimonas micra (n=3)</i> 、 <i>Fusobacterium (n=2)</i> 、 <i>Streptococcus (n=2)</i> 、 <i>Pyramidobacter piscolens (n=1)</i> 、 <i>Peptostreptococcus stomatis (n=1)</i> 、 <i>Filifactor alocis (n=1)</i> 、 <i>Prevotella oris (n=1)</i> 、 <i>Tannerella forsythia (n=1)</i> 、 <i>Bacteroides heparinolyticus (n=1)</i> 、 <i>Solobacterium moorei (n=1)</i> 、 <i>Dialister pneumosintes (n=1)</i> 、 <i>Catonella morbi (n=1)</i>	<治療内容> PIPC/SBT or PIPC/TAZ→MNZ+ PIPC/TAZ <MNZ用法・用量> 7.5 mg/kg 8 時間毎	回復 (4/4例)	記載なし
感染性腸炎					
20	偽膜性大腸炎 4歳	<i>Clostridium difficile</i>	<治療内容> MNZ+VCM+経静脈栄養→外科治療 <MNZ用法・用量> 100 mg を 1 日 3 回	抗菌薬治療のみでは回復しなかったが、外科治療により回復	記載なし
21	クロストリジウム・ディフィシル性大腸炎 10歳	<i>Clostridium difficile</i>	<治療内容> 静注 MNZ→経口 MNZ <MNZ用法・用量> 静注 MNZ：7.5 mg/kg、1日3回 経口 MNZ：用法・用量記載なし	回復	記載なし
アメーバ赤痢					
22	アメーバ性肝膿瘍 6歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> MNZ+経皮的肝膿瘍ドレナージ <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	死亡 ^{*13}	記載なし
23	アメーバ性肝膿瘍、肝胃瘻孔 5歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> CTX+MNZ+経皮的肝膿瘍ドレナージ <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし
24	アメーバ性肝膿瘍	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> 患者1:MNZ+超音波ガイドドレ	回復	記載なし

	患者1：生後21日齢 患者2：生後25日齢 患者3：生後20日齢		ナージ 患者2：CTX+AMK+MNZ+超音波ガイドドレナージ 患者3：MNZ+超音波ガイドドレナージ <MNZ用法・用量> 患者1～3いずれも用法・用量記載なし		
25	再発性アメーバ性肝膿瘍 5歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> クロロキン+MNZ+外科的ドレナージ <MNZ用法・用量> 50 mg/kg/日	死亡※14	記載なし
26	アメーバ性肝膿瘍 13歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> CTR+CLDM+MNZ <MNZ用法・用量> 50 mg/kg/日	回復	記載なし
27	下肢潰瘍、アメーバ赤痢 13歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> 外科的処置→MNZ+CPFX+ヒドロキシクロロキン <MNZ用法・用量> 10 mg、1日3回	回復	記載なし
28	アメーバ性肝膿瘍 7歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> CTR+MNZ→diloxanide furoate <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし
29	アメーバ性肝膿瘍 10名[平均年齢8.2歳(4-14歳)]	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> 静注MNZ→経口MNZ (膿瘍が破裂し、膿瘍の大きさが5cmを超える場合：CTR併用) <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	全例回復	記載なし
30	アメーバ性大腸炎、敗血症 9歳	<i>Entamoeba histolytica</i>	<治療内容> CTX→MEPM+TEIC→MEPM+TEIC+MNZ+外科的処置→MNZ+MEPM+TEIC+CPFX+CL <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし
Clostridium 属感染症					
31	<i>Clostridium septicum</i> 菌血症 4歳	<i>Clostridium septicum</i>	<治療内容> MNZ+MEPM <MNZ用法・用量> 4 mg/kgを6時間毎	改善、退院	記載なし
髄膜炎					
32	乳様突起炎、髄膜炎 3歳	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<治療内容> CTX→MEPM+AMK→MNZ+CTR+外科的ドレナージ <MNZ用法・用量> 用法・用量記載なし	回復	記載なし

ABPC：アンピシリン、AMK：アミカシン、CAZ：セフトアジジム、CL：コリスチン、CLDM：クリンダマイシン、CP：クロラムフェニコール、CPFX：シプロフロキサシン、CTR：セフトリアキソン、CTX：セフトキサシム、LZD：リネゾリド、MCIPC：クロキサシリン、MEPM：メロペネム、MNZ：メトロニダゾール、PCG：ペニシリンG、PIPC：ピペラシリン、SBT：スルバクタム、TAZ：タゾバクタム、TEIC：テイコプラニン、TOB：トブラマイシン、VCM：バンコマイシン

※13 アメーバ性肝膿瘍の診断が遅れたため、入院5日目にMNZが投与開始されたが、MNZの投与開始後も容体が悪化し続け、入院7日目に死亡した。

※14 過去4年で3回アメーバ性肝膿瘍を発症していた患者。過去のMNZ使用から部分的なMNZ耐性の発現により有効性が不十分だった可能性があるかと考察されている。

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

- 1) Loöfmark et al. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. Clin Infect Dis 2010; 50: S16-23³³⁾

嫌気性菌感染症治療薬としてのメトロニダゾールの使用実態等に関する総説。

小児においては、腹腔内感染症に対してセフロキシム又はセフトリアキソンとメトロニダゾールの併用療法が推奨されている旨が記載されている。

(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>

- 1) Long SS et al. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 6th edition. Saunders 2022³⁴⁾

以下のように記載されている。

190. *Clostridium difficile*

初発の *C.difficile* 感染症に対する処置は、前駆症状を引き起こす抗菌薬を中止すること及びメトロニダゾール（経口又は静脈内投与）又はバンコマイシン（経口投与のみ）での治療開始である。

192. *Bacteroides* and *Prevotella* Species and Other Anaerobic Gram-Negative Bacilli

抗菌薬に対する耐性機構は様々だが、β-ラクタマーゼ産生は臨床的に最も重要である。すべての *B. fragilis* 属の菌株は β-ラクタマーゼを産生し、*Prevotella*、*Porphyromonas*、*Fusobacterium*、*B. wadsworthia*、*Bacteroides splanchnicus* の多くの臨床分離株と同様に、ペニシリン系抗菌薬に耐性を示す。β-ラクタマーゼ産生嫌気性グラム陰性菌に対して *in vitro* で活性のある薬剤には、メトロニダゾール、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、セフォキシチン、カルバペネム系抗菌薬、並びにペニシリン系抗菌薬及び β-ラクタマーゼ阻害薬の組み合わせ（アンピシリン-スルバクタム、アンピシリン-クラブラネート、チカルシリン-クラブラネート、ピペラシリン-タゾバクタム等）がある。

263. *Entamoeba histolytica* (Amebiasis)

侵襲性赤痢アメーバ症に対してはメトロニダゾール及び抗嚢子薬を処置すべきである。

<日本における教科書等>

該当なし。

(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) Joseph S. Solomkin et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64⁵⁾

記載内容は3. (2) 1) を参照

<日本におけるガイドライン等>

- 1) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023、日本感染症学会・日本化学療法学会; 2023³⁵⁾

以下のように記載されている。

赤痢アメーバ腸炎による重症の腸炎又は肝膿瘍の小児患者に対して、メトロニダゾール 10 mg/kg (重症の場合は 15 mg/kg) の 1 日 3 回、7~10 日間静脈内投与が推奨される。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし。

(2) 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について

5. (1) に記載したとおり、本邦での臨床試験成績の報告はないが、表 7 のとおり、要望内容に係る本薬注射剤の国内症例報告がなされている。

表 7 要望内容に係る本薬注射剤の国内症例報告

文献番号	対象疾患・患者	原因菌	治療内容及び MNZ の用法・用量	有効性	安全性
腹膜炎、腹腔内膿瘍					
36	虫垂炎に伴う穿孔性腹膜炎、急性腹膜炎、胆管炎、縦郭内膿瘍 11 例 [年齢中央値 4 歳 (1 カ月齢-13 歳)]	<i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Enterococcus avium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	<治療内容> MNZ 10/11 例で抗緑膿菌作用を有するセフェム系抗菌薬を併用 <MNZ 用法・用量> 7.5 mg/kg (最大 500 mg) を 1 日 3~4 回、20 分以上かけて点滴静注	8/11 例 (73%) で有効 ^{*15)}	肝機能障害が 1 例に認められた。
脳膿瘍					
37	急性副鼻腔炎 →硬膜下膿瘍 10 歳	<i>Streptococcus anginosus</i> group, <i>Bacteroides capillosus</i>	<治療内容> CTR→CTR+デキサメタゾン →CTR+免疫グロブリン+ステロイドパルス療法 →MEPM→MNZ TAZ/PIPC→CLDM <MNZ 用法・用量> 2 g/日	軽快し、退院	CTRによる薬疹
38	急性副鼻腔炎 →硬膜外膿瘍 12 歳	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Prevotella spp.</i>	<治療内容> VCM+MEPM→穿頭、膿瘍吸引、内視鏡下副鼻腔手術施行→CTX+MNZ <MNZ 用法・用量>	改善	記載なし

		10 mg/kg、6 時間ごと			
感染性腸炎					
39	クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症患者（造血幹細胞移植を含む抗がん剤治療を受けた）4 例[年齢中央値：8 歳 5 か月（2 歳 5 か月 -10 歳 7 か月）]	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>	<治療内容> MNZ（CPR、DRPM+MINO、TAZ/PIPC、MEPM+MINO がそれぞれ 1 例ずつ併用） <MNZ 用法・用量> 10 mg/kg を 1 日 3 回、8 時間毎、1 回 20 分かけて点滴投与	4 例で改善	1 例にタクロリムスの血中濃度の急激な上昇が認められた。
40	<i>Clostridium difficile</i> 感染症 7 歳女児	<i>Clostridium difficile</i>	<治療内容> CDTR→MNZ（用量記載なし）+ VCM（注腸）→VCM（経口）	転帰：改善、退院	記載なし
CDTR：セフジトレン、CPR：セフピロム、DRPM：ドリペネム、MINO：ミノサイクリン ※15 MNZ 投与終了時点で感染症に伴う臨床症状および炎症反応が消失し、その他の抗嫌気性菌活性を有する抗嫌気性菌治療を必要としなかったものを「有効」と判定。					

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

小児患者を対象とした本薬注射剤の海外臨床試験及び海外症例報告から、嫌気性菌感染症、クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎及びアメーバ赤痢の小児患者における本薬注射剤の有効性は示唆されている（5.（1）参照）。

本薬注射剤は、英国、独国、仏国及び豪州において小児の嫌気性菌感染症、並びに仏国では小児のアメーバ症に係る効能・効果が承認されており、また、英国、独国及び仏国では本薬に感性の嫌気性菌としてクロストリジウム・ディフィシルが本薬添付文書で提示されている。米国では、米国感染症学会（IDSA）のガイドライン⁵⁾において、嫌気性菌による小児の腹腔内感染症に対して、本薬注射剤の使用が推奨されている。

本邦においても、嫌気性菌による腹膜炎、腹腔内膿瘍、脳膿瘍及び感染性腸炎の小児患者に対する本薬注射剤の使用成績が報告されており（6.（2）参照）、また、国内の感染症治療ガイドライン³⁵⁾では、赤痢アメーバ腸炎のうち、重症の腸炎又は肝膿瘍において、小児に対する本薬注射剤の使用が推奨されている。

以上の点に加え、成人の嫌気性菌感染症等における本薬の薬物動態及び有効性に臨床問題となるような国内外差が認められていないこと（平成 26 年 5 月 14 日付けアネメトロ点滴静注液 500 mg 審査報告書 参照）を踏まえると、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、要望効能・効果について、日本人小児患者での本薬注射剤の有効性は医学薬学上公知と判断できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

小児を対象に実施された海外臨床試験において、本薬注射剤投与群で認められた主な有害事象は、下痢、腹痛、嘔吐、発熱、AST 増加、ALT 増加等、成人において報告されている既知の事象であった。本薬との因果関係が否定されなかった死亡例は認められなかった（5.（1）参照）。

また、ファイザー社の安全性データベース（データカットオフ：2024年10月31日）では、本薬注射剤が投与された18歳未満の患者222例で認められた有害事象が報告されていた。主な有害事象は表8に示すとおり、嘔吐、悪心、ALT 増加、下痢、末梢神経障害、発熱等、いずれも成人において報告されている既知の事象であった。

表8 18歳未満の患者で認められた主な有害事象^{a)}

Preferred Term	報告数
薬効不十分	40
適応外使用	33
製品使用に関する問題	26
嘔吐	17
悪心	10
AST 増加	7
下痢	7
抹消神経障害	7
発熱	7
薬剤性過敏症候群	6
状態の悪化	5

a) ファイザー社の安全性データベース（2024年10月31日データカットオフ）

検討会議は以下のように考える。

小児を対象に実施された海外臨床試験等において認められた主な有害事象は、成人において認められた既知の事象であり、小児患者で特有のリスクは認められていない。また、成人の嫌気性菌感染症等における本薬の薬物動態及び安全性に臨床上問題となるような国内外差が認められていないこと（平成26年5月14日付けアネメトロ点滴静注液500mg 審査報告書 参照）を踏まえると、成人に対する投与時と同様のリスク管理がなされるのであれば、日本人の小児患者における安全性は管理可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）の内容、海外の承認状況、国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人小児における本薬注射剤の有効性は医学薬学上公知と判断可能であり、安全性は許容可能と判断できることから、公知申請は可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のとおりとすることが適当と検討会議は考える。その妥当

性について以下に記す。

【効能・効果】（既承認効能・効果から変更なし）

1. 嫌気性菌感染症

＜適応菌種＞

本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属

＜適応症＞

- 敗血症
- 深在性皮膚感染症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 骨髄炎
- 肺炎、肺膿瘍、膿胸
- 骨盤内炎症性疾患
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎、肝膿瘍
- 化膿性髄膜炎
- 脳膿瘍

2. 感染性腸炎

＜適応菌種＞

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

＜適応症＞

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

3. アメーバ赤痢

【設定の妥当性】

検討会議は、国内外の承認内容及び文献報告から小児患者においても要望効能・効果に対する本薬注射剤の有効性が期待できること（7.（1）参照）等から、本薬注射剤の効能・効果は既承認効能・効果と同一とすることは妥当と判断する。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）

○成人

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回500mgを1日4回投与

できる。

○小児

<嫌気性菌感染症、感染性腸炎>

通常、小児にはメトロニダゾールとして1回7.5 mg/kgを1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回10 mg/kgまで増量でき、また、1日4回まで投与できる。ただし、1回量は500 mgを超えないこと。

<アメーバ赤痢>

通常、小児にはメトロニダゾールとして1回10 mg/kgを1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、重症例では、1回15 mg/kgに増量できる。ただし、1回量は500 mgを超えないこと。

【設定の妥当性】

<嫌気性菌感染症、感染性腸炎>

本薬7.5 mg/kgの1日3回投与は、海外承認用量の範囲内であり（3.（1）参照）、また、海外臨床試験で有効性及び安全性が検討された用法・用量と同程度である（5.（1）及び6.（2）参照）。また、英国及び独国では、症状の重症度に応じて1日量を40 mg/kgまで増量することが可能となっており（3.（1）参照）、本邦においても同様に症状に応じて1日量を増量可能とすべきである。本邦においては、本薬注射剤は成人に対して3回又は4回の分割投与がなされていることも鑑み、小児患者に対して、症状に応じて1回量として10 mg/kgまで及び投与回数を1日4回まで（1日量として40 mg/kgまで）投与可能とすることは妥当と判断した。

<アメーバ赤痢>

小児のアメーバ症に係る効能・効果が承認されている仏国では、嫌気性菌感染症の治療における用量（1日20～30 mg/kg）に比べ、アメーバ症の治療における用量（1日30～40 mg/kg）が高い設定となっている（3.（1）参照）。また、国内の感染症治療ガイドライン³⁵⁾で、赤痢アメーバ腸炎による重症の腸炎又は肝膿瘍の小児患者に対して、メトロニダゾール10 mg/kg（重症の場合は15 mg/kg）の1日3回、7～10日間静脈内投与が推奨されている（5.（4）参照）。

国内における小児のアメーバ赤痢に対する本薬による治療例等の情報は限られているが、当該国内ガイドライン、海外の承認状況及び海外での臨床報告（1日量として本薬50 mg/kgまで使用経験あり）から、小児のアメーバ赤痢に対しては、本薬注射剤の1回投与量を7.5 mg/kgより高用量で治療がなされているものと考えられる。このため、小児のアメーバ赤痢に対しては、当該国内ガイドラインの記載内容に準じ、本薬注射剤1回10 mg/kgを1日3回投与とし、重症例では1回投与量を15 mg/kgに増量可能とすることは妥当と判断する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 英国添付文書：Metronidazole 500mg/100ml Solution for Infusion (B. Braun Melsungen AG)
- 2) 独国添付文書：Metronidazole B. Braun 5 mg/ml solution for infusion (B. Braun Melsungen AG)
- 3) 仏国添付文書：FLAGYL 0.5 PERCENT, solution for injection (SANOFI WINTHROP INDUSTRY)
- 4) 豪国添付文書：METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION (Pfizer Australia Pty Ltd)
- 5) Joseph S. Solomkin et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64
- 6) H.C. Maltezou et al. Piperacillin/Tazobactam Versus Cefotaxime Plus Metronidazole for Treatment of Children with Intra-Abdominal Infections Requiring Surgery. Infect Dis 2001; 20: 643-6
- 7) Carl-Christian A. Jackson et al. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole Versus Meropenem From a Phase 2, Randomized Clinical Trial in Pediatric Participants With Complicated Intra-abdominal Infection. Pediatr Infect Dis J 2023; 42: 557-62
- 8) John S. Bradley et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 816-24
- 9) Michael J. Smith et al. Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants with Complicated Intra-Abdominal Infections. Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 550-5
- 10) Sarah Jane Commander et al. Safety of Metronidazole in Late Preterm and Term Infants with

- Complicated Intraabdominal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e245-8
- 11) Spencer CH et al. *Fusobacterium necrophorum* sepsis with cerebral infarction. *South Med J* 1989; 82: 1040-3
 - 12) Feder HM Jr. *Bacteroides fragilis* Meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9(4): 783-6
 - 13) Pan Y et al. Clostridium Symbiosum Sepsis Diagnosed Using Next-Generation Sequencing in a 2 Year Old Child: A Case Report. *Fetal Pediatr Pathol* 2023; 42(3): 518-21
 - 14) Parmar P et al. *Clostridium septicum* myonecrosis in a pediatric patient with a self-reported penicillin allergy. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2021; 6(4): 325-9
 - 15) McConnell A et al. Peripheral neuropathy from use of linezolid and metronidazole in a pediatric patient. *IDCases* 2021; 25e01210
 - 16) Houx L et al. Recovery after tetraplegia caused by dermal sinus infection: intramedullary abscess and tetraparesis. *Pediatr Neurol* 2011; 44(3): 229-32
 - 17) Jamir I et al. Intra-spinal abscess due to *Bacteroides fragilis* and *Klebsiella pneumoniae* co-infection in a child with spinal dysraphism. *Anaerobe* 2023; 79: 102673
 - 18) Yeung VH et al. Thoracic actinomycosis in an adolescent mimicking chest wall tumor or pulmonary tuberculosis. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(6): 751-4
 - 19) Zhijun L et al. Pediatric pulmonary infection caused by oral obligate anaerobes: Case Series. *Front Pediatr* 2023; 11: 1226706
 - 20) Castillo A et al. Conservative surgical treatment for toxic megacolon due to *Clostridium difficile* infection in a transplanted pediatric patient, *Transpl Infect Dis* 2012; 14(4): E34-7
 - 21) Durand CL et al. Severe *Clostridium difficile* colitis and reactive arthritis in a ten-year-old child. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(8): 750-1
 - 22) Ng KF et al. Fatal case of amoebic liver abscess in a child. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8(10): 878-80
 - 23) Budhiraja S et al. Hepatogastric fistula in a pediatric patient. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(10): 853-5
 - 24) Nazir Z et al. Amebic liver abscesses among neonates can mimic bacterial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5): 464-6
 - 25) Genel F et al. Fulminant amoebiasis in a child with recurrent multiple amoebic liver abscesses and pleuropulmonary complications. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24(3): 267-9
 - 26) Paucar HN et al. Massive pleural empyema secondary to amoebic liver abscess in a child. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2023; 80(4): 265-8
 - 27) Sah BK et al. Dysentery and leg ulcer as an atypical presentation of systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine* 2022; 101(50): e32201
 - 28) Raza M et al. Pericardial Effusion Secondary to Amoebic Liver Abscess: A Rare Complication. *Cureus* 2020; 12(11): e11759
 - 29) Jain M et al. Amebic liver abscess in children—Experience from Central India. *Indian J*

Gastroenterol 2016; 35(3): 248-9

30) Kiriwaththuduwa S et al. Acute fulminant necrotizing amebic colitis in a pediatric patient: a rare complication of amebiasis with high mortality—a case report. *Ann Pediatr Surg* 2020; 16(1): 28

31) Engen RM et al. *C septicum* Complicating Hemolytic Uremic Syndrome: Survival Without Surgical Intervention. *Pediatrics* 2017; 139(3): e20161362

32) Elizabeth F et al. A Pediatric Case of *Fusobacterium necrophorum* Mastoiditis and Meningitis Case Report in a Healthy Child and Review of the Literature. *Case Rep Pediatr* 2024; 12: 6365796

33) Löfmark et al. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S16-23

34) Long SS et al. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 6th edition. Saunders 2022

35) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023、日本感染症学会・日本化学療法学会; 2023

36) 鹿間芳明. 小児における注射用メトロニダゾールの使用症例の検討. *日本外科感染症学会雑誌* 2017; 14(6): 679-84

37) 貞安令ら. 急性副鼻腔炎から頭蓋内合併症を来した一例. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 2012;30(1):27-30

38) Asano S et al. Lateral neck pain as a symptom of severe sinusitis: A case report. *Pediatr Int* 2021; 63(5): 589-90

39) 井深奏司ら. 当院の造血幹細胞移植を含む抗がん剤治療を受けた小児患者におけるメトロニダゾール静注薬の使用症例の検討 タクロリムスとの相互作用を認めた症例を含めて. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2019; 56(2): 172-5

40) 西田理子ら. 中毒性巨大結腸症を呈した重症 *Clostridium difficile* 感染症の小児の 1 例. *日本臨床腸内微生物学会誌* 2017; 19(1): 47-8