

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-④-12
	成分名 (一般名)	メトロニダゾール
	販売名	アネメトロ点滴静注液 500mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能又は効果 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	

		<ul style="list-style-type: none"> ・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 <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> <p>以上は既に成人においては国内承認済みの内容</p>
	用法・用量 （要望された用法・用量について記載する。）	7.5mg/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。
	備 考 （該当する場合はチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 （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。）		約年間 <u>35,750-45,500人</u> （小児患児） <推定方法> 小児科学の教科書ネルソンによると急性虫垂炎の小児の発症率は、年間1000人あたり4人である*。急性虫垂炎は、小児で多くの嫌気性菌を標的に抗菌薬と外科的治療を要する疾患である。総務省発表の2014年4月1日の15歳未満の小児人口は、1633万人であり、年間約6万5千人の虫垂炎の患児が見込まれる。小児の多くは学童以降の年齢で発症する。成人で腹膜炎をきたす虫垂穿孔が23%であり ¹⁾ 、一般に5才未満の虫垂穿孔は82%と高いが、虫垂炎をきたすのは95%が5才以上である ²⁾ 。小児の虫垂穿孔を20-30%で見積もると、腹膜炎を併発して、入院および静注抗菌薬が必要な児は、年間13,000-19,500人となる。 さらに、これ以外の腹膜炎として、穿孔を伴わない虫垂炎による腹膜炎が考えられる。虫垂非穿孔例を前述の試算で70-80%で見積もると年間45,500-52,000人の発生が予想される。抗菌薬投与が必要となる穿孔例に比して軽症であるため、静注抗菌薬が必要な症例を仮に50%と推定すると、22,750-26,000人が見込まれる。穿孔例と合算すると、 <u>35,750-45,500人</u> が見込まれる。 虫垂炎以外の腹膜炎は、一般に小児においては稀な消化管疾患

	<p>に併発するもので、これらの疾患に合併する腹膜炎の発生率の信頼できる小児疫学統計データはない。稀な疾患なので虫垂炎穿孔による腹膜炎から推測される推定人数に大きく上乗せされるとは考えにくい。</p> <p>腹膜炎以外の適応症について 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、胆嚢炎、肝膿瘍、化膿性髄膜炎、脳膿瘍における嫌気性菌による感染症、およびクロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎の小児の正確な疫学統計はなく、推定するのは困難である。いずれにしても、昨今の小児症例で虫垂炎を大きく上乗せされる件数はないと考えられる。</p> <p>アメーバ赤痢による感染症は、2012 から 2013 年の報告数 1582 件で小児の割合は明らかにされていないが、年齢平均±標準偏差（才）50.0±13.0 であり、小児は少ないと推測される³⁾。従って前述の虫垂炎による腹膜炎の推定数に大きく上乗せされるとは考えにくい。</p>
現在の国内の開発状況	<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 type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし ）</p> <p>（特記事項等）</p>
企業としての開発の意思	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>抗嫌気性菌薬のうち本邦において小児適応を有する薬剤は、ペニシリン系抗菌薬、オキサセファム系抗菌薬、セファマイシン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、クリンダマイシン、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬など多数存在し（Table 1）、これらの薬剤で小児の嫌気性感染症の治療は可能な状況にあります。要望書の「医療上の必要性に係る基準への該当性」の項目に記載されていた“カルバペネム耐性”について、海外では腸内細菌科細菌のカルバペネム耐性の割合が増加しており、米国では 2001 年からの 10 年間でカルバペネム耐性の腸内細菌科の細菌が 1.2%から 4.2%に、特に <i>Klebsiella</i> 属に限ると 1.6%から 10.4%へ増加しています⁴⁾。一方、国内では腸内細菌科細菌の主要な菌種におけるメロペネム耐性は</p>

2014年でも0.1%~0.4%であり未だ低率であったことから^{b)}、国内においてカルバペネム系抗菌薬は適正使用されており、公衆衛生上の耐性菌の発現に対する監視は必要ではあるものの、依然としてカルバペネム系抗菌薬は使用可能と考えられます。また、メトロニダゾール注射剤の開発当時、本剤が嫌気性菌感染症の第1選択薬の1つとなり、広域抗菌スペクトルを有するカルバペネム系抗菌薬の多用を防止することにより耐性菌増加を抑制できる可能性が考えられていましたが、製造販売後2年目の現在において使用量を確認する限り、カルバペネム系抗菌薬からメトロニダゾールの置換によりカルバペネム系抗菌薬の使用が抑制されていることを示すデータはありません。このような使用実態に加え、依然として耐性菌の発現が低いことから、カルバペネム系抗菌薬を温存することによる耐性菌対策の観点からの本剤の必要性は、高くないと考えます。

また、本剤は米国では1963年に承認を取得して以来50年以上にわたって販売されておりますが、小児適応はなく、現行の米国添付文書には「小児患者における安全性および有効性は確立されていない」と明記されています。小児適応を有している国（ファイザー社以外が販売：英国、独国、仏国、ファイザー社が販売：豪州）においてもTable 2に示したとおり、小児に対する用法・用量は国ごとに異なっています。

「(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」の補足等に示した文献検索を行った結果、海外においても本剤の小児への使用経験の報告は少ない状況です。本邦においては小児における臨床試験成績はなく、国内の小児病院などでの使用実績があるとの報告があるものの、文献検索の結果、公表文献としての報告は1報であり本剤の治療への必要性が低いと考えられます。

さらに、Swissマウスへの0.06%、0.15%、0.3%および0.5%の生涯にわたる混餌投与により、肺腫瘍（雌雄）および悪性リンパ腫（雌）の発生率の増加が認められています^{c)}。また、BALB/c/Cb/Seマウスへの2mg（約66mg/kg/日）の100日間経口投与により、リンパ腫（雌）および肺腫瘍（雄）の発生率の増加がみられています^{d)}。そのうえ、Sas:MRC(WI)BRラットへの本剤0.06%、0.3%および0.6%の生涯にわたる混餌投与により、0.6%混餌群の雌で乳腺腫瘍および肝癌の有意な増加が認められています^{e)}。なお、ハムスターを用いたがん原性試験の結果は陰性でした^{f)}。加えて、本剤は細菌を用いる遺伝子突然変異試験で陽性反応を示し^{g), h)}、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）により、Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類されています。以上のように、ヒトでの悪性腫瘍の発現リスクは明確には否定されておらず、臨床使用経験の少ない小児の場合、成人より悪性腫瘍の発現に注意を払う必要があると考えます。

上述のように、嫌気性菌治療薬が豊富に存在し、国内のカルバペネム耐性菌の出現可能性が低く、本剤が使用できる成人においてカルバペネム系抗菌薬の使用が

抑制されている傾向がみられていないことからカルバペネム系抗菌薬を温存することによる耐性菌対策の観点からの本剤の必要性は高くないと考えられ、小児での使用実績は少ないこと、加えて発がん性のリスクが否定できないことを総合的に勘案すると、本剤の開発に関する医療上の必要性は高くはないと考えます。

Table 1. 抗嫌気性菌薬で小児適応を有する薬剤一覧

適応菌種	抗微生物薬分類	一般名	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
①	オキサセフェム系	フロモキシセフナトリウム	○		○						○	○	○		
	カルバペネム系	イミペネム水和物	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○	
	カルバペネム系	パニペネム	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セファマイシン系	セフメタゾールナトリウム	○				○	○	○	○	○		○		
	セフェム系	セフォジジムナトリウム	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフォゾプラン塩酸塩	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフトジジム水和物	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフトリアキソンナトリウム水和物	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
	リンコマイシン系	クリンダマイシンリン酸エステル注射液	○				○								
	β-ラクタマーゼ阻害剤	タゾバクタム・ピペラシリン水和物	○				○				○	○	○		
②	カルバペネム系	ドリベネム水和物	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフォタキシムナトリウム	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフピロム硫酸塩	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	セフェム系	セフメノキシム塩酸塩	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
	リンコマイシン系	リンコマイシン塩酸塩水和物	○	○			○	○	○	○					○
③	オキサセフェム系	ラタモキシセフナトリウム	○				○	○	○	○	○		○	○	○
	カルバペネム系	メロペネム水和物	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○
	セフェム系	セフォペラゾンナトリウム	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○
	セフェム系	セフミノクスナトリウム水和物	○				○	○		○	○		○		
	β-ラクタマーゼ阻害剤	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
	ペニシリン系	ピペラシリンナトリウム	○				○	○	○	○			○		○

適応菌種
 ①：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
 ②：ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属
 ③：バクテロイデス属、プレボテラ属
 適応症
 A：敗血症、B：深在性皮膚感染症、C：外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、D：骨髄炎、E：肺炎、
 F：肺膿瘍、G：膿胸、H：骨盤内炎症性疾患（子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、I：腹膜炎、
 J：腹腔内膿瘍、K：胆嚢炎、L：肝膿瘍、M：化膿性髄膜炎

Table 2. 英国、仏国、独国（ファイザー社以外が販売）および豪州（ファイザー社が販売）における、小児に対する用法・用量の一覧

	嫌気性菌感染症	アメーバ症
英国	7.5mg/kg を 8 時間毎に点滴静注する	—
仏国	1 日 20-30 mg/kg を 2-3 回に分割して点滴静注する	1 日 30-40 mg/kg の点滴静注
独国	12 才未満 1 日 20-30 mg/kg (7-10 mg/kg を 8 時間毎に投与する)	—
豪州	12 才以下 7.5mg/kg を 8 時間毎に点滴静注する	—

「医療上の必須」

1. 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）

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

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

エ 上記の基準に該当しない

<p>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>(上記に分類した根拠)</p> <p>適応疾患によって上記のアからウの選択肢は異なるが、最も適切なものはアと考 える。</p> <p>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、脳膿瘍は、抗菌薬および感染巣の外科的ドレナージが可能 であれば外科的治療を併用して治療しない場合、致命的疾患である。治療しな かった場合のデータは非倫理的で研究として行うことは適切でなく、近年は治療を 行った場合のデータしかなく、治療しなかった場合に致命的である重篤性をみる には抗菌薬の開発以前の 1940 年以前の報告を参照にする必要がある。</p> <p>フソバクテリウム属などの嫌気菌による敗血症を合併するレミエール症候群で は、抗菌薬が実用化する前の 1930 年代で致死率は 90%であった⁴⁾。近年でも成人 の重症敗血症では、微生物別では嫌気性菌が最も高く死亡に関連し、mortality hazard は 1.31 (95%CI, 1.23-1.40)である⁵⁾。嫌気性菌による敗血症は生命に影響す る疾患である。肺炎、肺膿瘍、膿胸もレミエール症候群に 83%と高率に合併する⁶⁾。 前述の死亡率 90%が外挿される。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎を併発する胆道 系の腹膜炎では、抗菌薬が実用化前の 1940 年に致死率は 30-50%と報告されてい る⁷⁾。化膿性の肝膿瘍では、1931 年には死亡率は 60%と報告されている⁸⁾。近年 の報告でも、化膿性髄膜炎は死亡率 20%⁹⁾、脳膿瘍の死亡率は 20%¹⁰⁾と報告され ている。</p> <p>アには該当しない適応疾患については下記に記す。</p> <p>治療をしなければ嫌気性菌による骨髄炎は骨の変形、病的骨折を合併することが ある¹¹⁾。嫌気性菌による骨盤内炎症性疾患は、子宮外妊娠の合併が 9% (コント ロール 1.9%) と増加したり、妊娠率が 40%減少したり、妊孕性に不可逆的な障害 を残す可能性がある¹²⁾。嫌気性菌による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術 創等の二次感染は、治療をしなければ皮膚軟部組織に障害を起こし、炎症による 痛みや発熱によって日常生活に支障をきたしうる¹³⁾。本剤に感性のクロストリジ ウム・ディフィシルによる感染性腸炎、アメーバ赤痢および消化管の疼痛、機能 障害をきたし、体重減少、慢性下痢などの支障をきたすことがある^{14, 15)}。</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>
---	--

(上記に分類した根拠)

小児では虫垂炎の穿孔の疾患頻度は少なくない。腹腔内感染症の嫌気菌の治療でピペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム系などの広域抗菌薬が使用されることがあるが、理由として腹腔内感染症の起因菌で嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* に対し、以前使用されていた第2世代のセファマイシン系セフメタゾール、クリンダマイシンの抗菌薬の感受性が悪くなってきていることが挙げられる。一方、メトロニダゾールは感受性が保たれている¹⁶⁾。前述の広域抗菌薬を温存するという意味でも、消化管機能不全を伴い内服困難な腹腔内感染症で静注メトロニダゾールの選択肢は適正使用の上で重要である。海外では小児の腹腔内感染症の標準的な治療薬として使用されてきた実績もある。

脳膿瘍はしばしば嫌気性菌が原因となる。メトロニダゾールは中枢移行性を有するため、脳膿瘍に有効な薬剤である¹⁷⁾。国内では中枢移行性を有して嫌気性菌スペクトラムを有して有効とされるのはカルバペネム系のみである。カルバペネム系はβラクタム系で最も広域のスペクトラムを有し、近年、増加しているESBLやAmpCなどの耐性菌で使用する貴重で温存すべき抗菌薬である。近年、メタロβラクタマーゼを産生するカルバペネム系耐性腸内細菌が世界的に問題になっているおり、日本でもアウトブレイクがみられている。2014年に感染症法が改正されて報告疾患にもなった。静注メトロニダゾールによりカルバペネム系が温存できるという観点で重要性は高い。

Clostridium difficile による偽膜性腸炎は、乳幼児には少なく、学童以降の疾患であるが、血液腫瘍疾患などの免疫不全児では重症化することも多く、静注メトロニダゾールは治療の選択肢になる。

赤痢アメーバは、日本の小児では輸入感染症で稀だが治療の選択肢となる。

敗血症

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で嫌気性菌の感染症で菌血症の治療薬としてメトロニダゾールが記載されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

深在性皮膚感染症

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で皮膚感染症では、嫌気性菌が感染源になることが記載されている¹⁹⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で動物や人などによる外傷¹⁹⁾、熱傷²⁰⁾、手術関連²¹⁾において、嫌気性菌が感染源になることが記載されている。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

骨髄炎

小児感染症の成書の Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases で骨髄炎の稀な原因として嫌気性菌が挙げられている²²⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

肺炎、肺膿瘍、膿胸

小児感染症の成書の Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases で肺炎とその合併症である肺膿瘍、膿胸の起因菌に嫌気性菌を挙げている²³⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

骨盤内炎症性疾患

小児感染症の成書の Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases で性行為関連感染症の骨盤内炎症性疾患の起因菌に嫌気性菌を挙げている²⁴⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

腹膜炎、腹腔内膿瘍

米国のガイドラインにおいて、小児でのメトロニダゾールの投与が推奨されている²⁵⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。また現在、本邦ではペペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム系が多く使用されている状況で、抗菌薬の適正使用の観点から耐性菌対策として超広域抗菌薬を使用しなくても済むという利点大きい。

胆嚢炎、肝膿瘍

小児感染症の成書の Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases で胆嚢炎

	<p>26)、肝膿瘍²⁷⁾においても嫌気性菌が起因菌として記載されている。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>化膿性髄膜炎、脳膿瘍 小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で脳膿瘍で嫌気性菌が起因菌となり²⁸⁾、脳膿瘍が髄膜炎の原因になることから²⁹⁾、それぞれで嫌気性菌が原因となる。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>クロストリジウム・ディフィシル感染性腸炎 小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で重症の本疾患の治療では、メトロニダゾール治療が記載されている³⁰⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると本邦でも使用できる。</p> <p>アメーバ赤痢 小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> でメトロニダゾールによる治療が記載されている¹⁵⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると本邦でも使用できる。</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

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考	<補足等> 要望書では米国にチェックがされていませ	

			<p> んでしたが、米国で Pfizer Inc は FLAGYL®(metronidazole hydrochloride) 500 mg FOR INJECTION, STERILE For Intravenous Infusion の承認を有しています。 ただし、小児に対する投与は承認されておらず、添付文書中に「小児患者における安全性および有効性は確立されていない。」と明記されています。 承認内容は以下のとおりです。 </p> <p> 効能・効果： 嫌気性細菌感染症の治療 </p> <p> Flagyl I.V.は、本剤に感受性のある嫌気性菌による重篤な感染症の治療を適応とする。 Flagyl I.V.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は、Flagyl I.V.に加えて好気性菌感染症治療に適した抗菌薬を使用すること。 </p> <p> Flagyl I.V.はクリンダマイシン、クロラムフェニコール、ペニシリンに耐性のバクテロイデス・フラジリス感染症に有効である。 バクテロイデス・フラジリスグループ (<i>B. fragilis</i>, <i>B. distasonis</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. vulgatus</i>) を含むバクテロイデス属、クロストリジウム属、ユウバクテリウム属、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属による腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍を含む） バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属、クロストリジウム属、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、フソバクテリウム属による皮膚・皮膚組織感染症 バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属、クロストリジウム属、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、フソバクテリウム属による婦人科領域感染症（子宮内膜炎、子宮内膜筋層炎、卵管卵巣膿瘍、膣円蓋術後感染症を含む） </p>
--	--	--	--

			<p> バクテロイデス・フラジリスグループを含む バクテロイデス属、クロストリジウム属による 細菌性敗血症 バクテロイデス・フラジリスグループを含む バクテロイデス属による骨・関節感染症の補 助療法 バクテロイデス・フラジリスグループを含む バクテロイデス属による中枢神経系感染症 （髄膜炎、脳膿瘍を含む） バクテロイデス・フラジリスグループを含む バクテロイデス属による下気道感染症（肺 炎、膿胸、肺膿瘍を含む） バクテロイデス・フラジリスグループを含む バクテロイデス属による心内膜炎 </p> <p>予防</p> <p> 汚染手術または汚染の可能性がある手術に 分類される待機的直腸結腸手術を受ける患 者に対し、術前、術中、術後に Flagyl I.V.を 予防的に投与すると、術後感染症の発生率が 低下すると考えられる。 </p> <p> Flagyl I.V.の予防的使用は、術後 12 時間以内 に中止すること。感染症の徴候が認められる 場合は、培養用の検体を採取して原因菌を同 定し、適切な治療を行うこと（用法・用量参 照）。 </p> <p> 薬剤耐性菌の発現を抑制し、Flagyl I.V.およ びその他の抗菌薬の有効性を維持するため、 Flagyl I.V.の使用は、感受性菌に起因するこ とが確認されたか、もしくは強く疑われる感 染症の治療または予防のみとすること。培養 および感受性に関する情報が入手可能な場 合は、抗菌治療の選択や変更の際に考慮す ること。そのようなデータがない場合は、各地 の疫学および感受性のパターンが、治療の経 験的選択に役立つことがある。 </p> <p> 用法・用量： 嫌気性菌感染症の治療 成人における推奨投与スケジュールは以下 </p>
--	--	--	--

		<p>のとおりである：</p> <p>初回負荷投与量：15 mg/kg を 1 時間以上かけて点滴静注（体重 70 kg の成人で約 1 g）。</p> <p>維持用量：7.5 mg/kg を 1 時間以上かけて 6 時間ごとに点滴静注（体重 70 kg の成人で約 500 mg）。最初の維持用量は、初回負荷投与量開始から 6 時間後に開始すること。</p> <p>疾患の重症度および Flagyl I.V. 投与に対する患者の反応に基づき、必要な場合は非経口投与から経口 Flagyl（メトロニダゾール）に変更してもよい。成人の通常の経口用量は 7.5 mg/kg の 6 時間ごと投与（体重 70 kg の成人で約 500 mg）である。</p> <p>24 時間で最大 4 g を超えないこと。</p> <p>通常の投与期間は 7～10 日間であるが、骨および関節、下気道、および心内膜の感染症の場合は投与期間の延長が必要な場合がある。</p> <p>予防</p> <p>直腸結腸の汚染手術または汚染の可能性のある手術における術後感染症の予防を目的として、手術時に予防的に用いる場合、成人の推奨投与法は以下のとおりである。</p> <p>a. 15 mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注し、手術の約 1 時間前に完了させる。その後、</p> <p>b. 初回投与の 6 時間後および 12 時間後に、7.5 mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注する。</p> <p>（1）術前の初回投与は手術の約 1 時間前に完了して、最初の切開の時点で、本剤が十分な血清および組織中濃度に達しているようにすること、（2）必要に応じ、有効な薬物濃度を維持するため Flagyl I.V. を 6 時間間隔で投与することが重要である。Flagyl I.V. を予防的に用いる場合、前述のガイドラインに従い、手術当日のみとすること。</p>	
	英国	販売名（企業名）	Flagyl™ 500mg/100ml Solution for Infusion (Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd)
		効能・効果	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、特にバクテロイデス属、フソバクテリ

		<p>ウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属、嫌気性球菌、ガルドネラ・バジナリスに有効である。</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 500mg を 8 時間毎に点滴静注する</p> <p>小児 7.5mg/kg を 8 時間毎に点滴静注する</p>
	備考	<p><補足等></p> <p>英国で Pfizer Limited は過去に Metronidazole 5 mg/ml Solution for infusion の承認を有していましたが、現在では市場撤退（withdraw）しています。</p>
独国	販売名（企業名）	Metromidazole B. Braun 5 mg/ml infusionslosung (B/Braun)
	効能・効果	<p>メトロニダゾール感性の細菌（主に嫌気菌）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（ブドウ・ワンサンアンギーナ） ・骨・関節感染症（骨髄炎） ・ガス壊疽 ・敗血症性血栓静脈炎
	用法・用量	<p>成人 500mg を 8 時間毎に投与する。必要に応じて 15mg/kg で開始することができる。</p> <p>12 才未満 1 日 20-30mg/kg（7-10mg/kg を 8 時間毎に投与する）</p>
	備考	<p><補足等></p> <p>独国では Pfizer はメトロニダゾール注射剤の承認を有しておりません。</p>
仏国	販売名（企業名）	FLAGYL® 0,5 POUR CENT, solution injectable

		(Sanofi-Aventis France)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 腸管または肝臓の重症のアメーバ症 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	<p>アメーバ症</p> <p>成人 1日 1.5 g 小児 1日 30-40mg/kg の点滴静注</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 小児 1日 20-30mg/kg を 2-3 回に分割して点滴静注する</p>
	備考	<p><補足等></p> <p>仏国ではPfizerはメトロニダゾール注射剤の承認を有していません。</p>
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	<p><補足等></p> <p>要望書では加国にチェックがされていませんでしたが、加国でメトロニダゾール注射剤は承認されています [METRONIDAZOLE 5MG/ML INJECTION (Baxter Corporation)]。ただし、小児に対する投与は承認されておらず、添付文書中に「メトロニダゾール注射剤の12歳未満の小児に対する安全性および有効性は確立されていない。」と明記されています。なお、Pfizerは加国においてメトロニダゾール注射剤の承認を有していません。</p>
豪国	販売名（企業名）	<p>METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION</p> <p>(Pfizer Australia Pty Ltd)</p>
	効能・効果	経口治療が不能・禁忌、または緊急治療が必要な重症嫌気性菌感染症
	用法・用量	<p>24時間での投与量が4gを超えないこと</p> <p>成人 500mg を 8時間毎に点滴静注する。 小児 12才を超えると成人と同様 12才以下 7.5mg/kg を 8時間毎に点滴静注す</p>

		る									
	備考	<p>< 補足等 ></p> <p>添付文書には、小児への投与として以下の記載があります。</p> <p>小児への投与：</p> <p>メトロニダゾールは小児において数年間使用されているものの、近年、変異原性およびがん原性が認められたことから、メトロニダゾールは、この年齢層には慎重に投与する必要があることが示唆される。</p>									
<p>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。)</p>	<p><input checked="" 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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 846 762 896"></td> <td colspan="2" data-bbox="762 846 1378 896">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)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 896 762 1037">米国</td> <td data-bbox="762 896 986 1037">ガイドライン名</td> <td data-bbox="986 896 1378 1037">Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections²⁵⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1037 762 2009"></td> <td data-bbox="762 1037 986 2009"> 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) </td> <td data-bbox="986 1037 1378 2009"> <p>X. WHAT ARE APPROPRIATE ANTIMICROBIAL REGIMENS FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED INTRA-ABDOMINAL INFECTION?</p> <p>Recommendations 64. Routine use of broad-spectrum agents is not indicated for all children with fever and abdominal pain for whom there is a low suspicion of complicated appendicitis or other acute intra-abdominal infection (B-III). 65. Selection of specific antimicrobial therapy for pediatric patients with complicated intra-abdominal infection should be based on considerations of the origin of infection (community vs health care), severity of illness, and safety of the antimicrobial agents in specific pediatric age groups (A-II). 66. Acceptable broad-spectrum antimicrobial regimens for pediatric patients with complicated intra -abdominal infection include an aminoglycoside -based regimen, a carbapenem (imipenem, meropenem, or ertapenem), a b-lactam/b-lactamase- inhibitor combination</p> </td> </tr> </table>		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	Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections ²⁵⁾		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>Recommendations 64. Routine use of broad-spectrum agents is not indicated for all children with fever and abdominal pain for whom there is a low suspicion of complicated appendicitis or other acute intra-abdominal infection (B-III). 65. Selection of specific antimicrobial therapy for pediatric patients with complicated intra-abdominal infection should be based on considerations of the origin of infection (community vs health care), severity of illness, and safety of the antimicrobial agents in specific pediatric age groups (A-II). 66. Acceptable broad-spectrum antimicrobial regimens for pediatric patients with complicated intra -abdominal infection include an aminoglycoside -based regimen, a carbapenem (imipenem, meropenem, or ertapenem), a b-lactam/b-lactamase- inhibitor combination</p>
	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	Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections ²⁵⁾									
	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>Recommendations 64. Routine use of broad-spectrum agents is not indicated for all children with fever and abdominal pain for whom there is a low suspicion of complicated appendicitis or other acute intra-abdominal infection (B-III). 65. Selection of specific antimicrobial therapy for pediatric patients with complicated intra-abdominal infection should be based on considerations of the origin of infection (community vs health care), severity of illness, and safety of the antimicrobial agents in specific pediatric age groups (A-II). 66. Acceptable broad-spectrum antimicrobial regimens for pediatric patients with complicated intra -abdominal infection include an aminoglycoside -based regimen, a carbapenem (imipenem, meropenem, or ertapenem), a b-lactam/b-lactamase- inhibitor combination</p>									

		<p>(piperacillin -tazobactam or ticarcillin/clavulanate), or <u>an advanced-generation cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, or cefepime) with metronidazole</u> (Tables 2 and 5) (B-II) 67. <u>For children with severe reactions to b-lactam antibiotics, ciprofloxacin plus metronidazole</u> or an aminoglycoside-based regimen are recommended (B-III). 68. Necrotizing enterocolitis in neonates is managed with fluid resuscitation, intravenous broad-spectrum antibiotics (potentially including antifungal agents), and bowel decompression. Urgent or emergent operative intervention, consisting of either laparotomy or percutaneous drainage, should be performed when there is evidence of bowel perforation. Intraoperative Gram stains and cultures should be obtained (B -III). 69. <u>Broad-spectrum antibiotics that may be useful in neonates with this condition include ampicillin, gentamicin, and metronidazole; ampicillin, cefotaxime, and metronidazole;</u> or meropenem. Vancomycin may be used instead of ampicillin for suspected MRSA or ampicillin-resistant enterococcal infection. Fluconazole or amphotericin B should be used if the Gram stain or cultures of specimens obtained at operation are consistent with a fungal infection (B-II).</p> <p>Table 2. Agents and Regimens that May Be Used for the Initial Empiric Treatment of Extra-biliary Complicated Intra-abdominal Infection Regimen Community acquired infection in pediatric patients Single agent Ertapenem, meropenem, imipenem/cilastatin, ticarcillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam Cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecycline, and ticarcillin-clavulanic acid Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, and piperacillin-tazobactam Combination <u>Ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, or</u></p>
--	--	---

		<p><u>ceftazidime, each in combination with metronidazole; gentamicin or tobramycin, each in combination with metronidazole or clindamycin, and with or without ampicillin</u></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 Antibiotic, age range Dosagea Frequency of dosing Amikacinb 15–22.5 mg/kg/day Every 8–24 h Ampicillin sodiumc 200 mg/kg/day Every 6 h Ampicillin-sulbactamc 200 mg/kg/day of ampicillin component Every 6 h Aztreonamc 90 –120 mg/kg/day Every 6-8 h Cefepimec 100 mg/kg/day Every 12 h Cefotaximec 150–200mg/kg/day Every 6-8 h Cefotetanc 40–80 mg/kg/day Every 12 h Cefoxitinc 160 mg/kg/day Every 4–6 h Ceftazidimec 150 mg/kg/day Every 8 h Ceftriaxonec 50–75 mg/kg/day Every 12–24 h Cefuroximec 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 13 years 1 g/day Every 24 h Gentamicinb 3–7.5 mg/kg/day Every 2–4 h Imipenem-cilastatinc 60–100 mg/kg/day Every 6 h Meropenemc 60 mg/kg/day Every 8 h <u>Metronidazole 30–40 mg/kg/day Every 8 h</u> Piperacillin-tazobactamc 200–300 mg/kg/day of piperacillin component Every 6–8 h Ticarcillin-clavulanatec 200–300 mg/kg/day of ticarcillin component Every 4–6 h Tobramycinb 3.0–7.5 mg/kg/day Every 8–24 h Vancomycinb 40 mg/kg/day as 1 h infusion Every 6–8 h 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 [186–188]. b Antibiotic serum concentrations and renal function should be monitored. c b-Lactam antibiotic dosages should be maximized if undrained intra-abdominal abscesses</p>

			may be present.
		ガイドラインの根拠論文	St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. J Pediatr Surg 2008; 43:981-5.
		備考	<p><補足等></p> <p>要望書では米国での承認がない適応症、腹腔内感染症の効能・効果について「Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections」から引用し記載しています。しかしながら、推奨の強さは Grade A、B、C と3段階あるうち、いずれも Grade B「中等度のエビデンス」であり、推奨の強さに関するエビデンスレベルは高くはありません。また、エビデンスの質についても Level I、II、III の3段階のうち、いずれも Level II、III であり、エビデンスの質も高くはありません。</p>
	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) RCTの検索

データベース Pub Med

検索式 (("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/15"[PDat] : "2015/06/12"[PDat])

検索時期 2015年6月12日

検索結果 49 件

2) 総説の検索

データベース Pub Med

検索式 (("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND anaerobic[All Fields] AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields] OR "infections"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2005/06/15"[PDat] : "2015/06/12"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

検索時期 2015年6月12日

検索結果 38件

3) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases は、小児感染症の第一人者である米国の Drexel 大学のサラ・ロング教授の主編集の小児感染症分野の教科書で、小児領域の感染症について記載している。

<海外における臨床試験等>

1) Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial.¹⁷⁾

穿孔した虫垂炎の虫垂切除術後の小児をアンピシリン、ゲンタマイシン、クリンダマイシンの3剤とセフトリアキソン、メトロニダゾールの2剤にランダム割り付けをしたところ、メトロニダゾールを含むレジメンが効果的でコストも安く、合併症も増えなかった。用法用量は、メトロニダゾール30mg/kg/日で使用された。安全性については、全ての術後およびフォロー中の異常を調査対象としているが、メトロニダゾール投与群において重篤な副作用は報告されていない。

<日本における臨床試験等※>

1) UMINおよび医中誌で検索したが該当する臨床試験はなし。

<小児に対する本剤の有効性及び安全性を検討している報告について>

小児感染症の成書 Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases の記載では、メトロニダゾールの小児での有効性について、主に嫌気性菌感染症で用いられ、各組織の移行性も良い。腹腔内感染症、頭頸部の嫌気性菌の混合感染症、中枢移行性も良いために髄膜炎、脳室炎、脳膿瘍でも用いられる。女性では骨盤内炎症性疾患、クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎でも用いられる。用法用量については、静注メトロニダゾールは、22.5-40mg/kg/日を8時間おき投与で一日最大投与量を4g/日としている³¹⁾。

250名の小児の穿孔性の虫垂炎に対して、57名のセフトリアキソン、メトロニダゾールのレジメンと193名の古典的なアンピシリン、ゲンタマイシン、クリンダマイシンのレジメンを比較し、メトロニダゾールを含むレジメンの方が術後の解熱が優れていたと有効性が報告されている。用法用量は、静注メトロニダゾールを30mg/kg/日を24時間おきに投与している³²⁾。

98名の起因菌が判明した脳膿瘍の小児で、82.7%がセフトキサシムまたはセフトリアキソンとメトロニダゾールでカバーできたという報告がある³³⁾。

米国の小児のクロストリジウム・ディフィシルの治療では、56-61%でメトロニダゾールが使用されている。米国小児科学会は、メトロニダゾールをクロストリジウム・ディフィシルの偽膜性腸炎の第一選択薬として推奨している³⁴⁾。小児の偽膜性腸炎に対して、メトロニダゾールの治療で8例中8例で細菌学的にクロストリジウム・ディフィシルの培養陰性が得られ、バンコマイシンで治療失敗した1例でメトロニダゾールで治療に同様に成功したという報告がある³⁵⁾。国内でも偽膜性腸炎をメトロニダゾールで治療成功の1例報告がなされている³⁶⁾。

赤痢アメーバに対しては、166人にメトロニダゾールで治療され88%の治癒率があった³⁷⁾。

安全性については、成人、小児ともに神経毒性による神経障害があるが、通常、投薬中止後、数週間で回復する³⁸⁾。

<補足等>

<海外における無作為化比較試験>

以下の検索方法により、小児におけるメトロニダゾール注射剤の無作為化比較試験について検索しました。

データベース：PubMed

検索実施日：2015年11月30日

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

検索結果：157報

PubMedのデータベース検索をした結果、157報の検索結果を得ました。このうち小児のメトロニダゾール注射剤の無作為化比較試験の報告は2報でした。除外した155報は、観察研究、症例報告または考察、動物試験、非臨床、英語以外の言語による報告等でした。

小児におけるメトロニダゾール注射剤の無作為化比較試験

No.	対象疾患・患者	主な原因菌	MNZの用法・用量	有効性	安全性
1 ¹⁾	手術を要する腹腔内感染、 小児：2.5-14歳、 70例（壊疽性または穿孔性虫垂炎56例、腹膜炎12例、膿瘍2例）	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Streptococcus milleri</i> 、 <i>Bacteroides</i> sp.、 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 、 <i>Peptostreptococcus</i> sp. ほか	PIPC/TAZ群： 100/12.5 mg/kg、8時間毎 CTX+MNZ群： 50/7.5 mg/kg、8時間毎 盲検下 投与期間：5-14日	PIPC/TAZ単剤による治療は、CTX+MNZと同等の効果がある	投与開始3日目に投与中止を要するCTX+MNZと関連のある中等度のアレルギー性皮膚反応発現
2 ¹⁾	虫垂炎に関連した腹腔内感染、 小児：2.5-16.8歳、 218例（穿孔の疑いのない患者199例、穿孔の疑いのある患者19例）	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Streptococcus</i> (different species)、 <i>Bacteroides fragilis</i> 、 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 、ほか	穿孔疑いなし グループ1：ICS 穿孔疑いなし、術前投与無し グループ2：ICS グループ3：TOB+MNZ（用量記載なし） 穿孔疑いあり グループ4：ICS グループ5：TOB+MNZ（1.5/7.5 mg/kg、1日3回）	ICSは有効であり、経済面においてTOB+MNZと同等である。	術後合併症：創傷感染

CTX：cefotaxime、ICS：imipenem-cilastatin sodium、MNZ：metronidazole、PIPC/TAZ：piperacillin/tazobactam、TOB：tobramycin

<日本における無作為化比較>

以下の検索方法により、小児におけるメトロニダゾール注射剤の無作為化比較試験について検索しました。

データベース：医中誌

検索実施日：2015年11月30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ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) and (PT=会議録除く)

検索結果：41報

医中誌のデータベース検索をした結果、41 報の検索結果を得ました。このうち小児のメトロニダゾール注射剤の無作為化比較試験の報告はありませんでした。除外した 41 報は、症例報告または考察、メトロニダゾールを比較対象とはしない他の抗生剤の有効性・安全性の検討等でした。

<海外における臨床研究、観察研究等>

以下の検索方法により、小児におけるメトロニダゾール注射剤の臨床研究、観察研究等について検索しました。

データベース：PubMed

検索実施日：2015 年 11 月 30 日

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

検索結果：157 報

PubMed のデータベース検索をした結果、157 報の検索結果を得ました。このうち小児のメトロニダゾール注射剤の臨床研究、観察研究等の報告は 4 報でした。除外した 153 報は、無作為化比較試験、症例報告または考察、動物試験、非臨床、英語以外の言語による報告等でした。

小児におけるメトロニダゾール注射剤の臨床研究、観察研究等

No.	対象疾患・患者	主な原因菌	MNZ の用法・用量	有効性	安全性
1 ^{k)}	急性虫垂炎における術前の抗菌予防 小児：3-15 歳、 187 例	<i>Streptococcus milleri</i> 、 <i>Escherichia coli</i> 、 ほか	グループ A： 術前 30-60 分前に MNZ (10 mg/kg) を予防投与 グループ B： 予防投与なし	術後感染性合併症の 発現率 両グループ間に差異 なし。	記載なし
2 ^{l)}	急性虫垂炎における術前の抗菌予防、 小児：2-16 歳、 216 例	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Pseudomonas</i> 、 <i>Streptococcus faecalis</i> 、 <i>Staphylococcus aureus</i> 、 <i>Klebsiella</i> 、 <i>Bacteroides</i> sp、 ほか	MNZ (30 mg/kg/日) また は MNZ (30 mg/kg/日) +GM、いずれも術前予防 投与 MNZ (30 mg/kg/日) +GM +ABPC(壊疽性または穿 孔性虫垂炎の患者) 術前 予防投与および術後 7-10 日間投与	適切な抗生剤の使用 は、創傷感染の発現 率を低下させ入院期 間を短縮する。 創傷感染の発現率 MNZ vs MNZ+GM 間 に差異なし。	記載なし
3 ^{m)}	嫌気性菌感染症 小児：6-15 歳、 15 例 (軟部組織膿瘍 5 例、誤嚥性または壊死性 肺炎 4 例、頭蓋内膿瘍 3 例、慢性副鼻腔炎 3 例)	<i>Bacteroides</i> sp.、 <i>Anaerobic cocci</i> 、 <i>Fusobacterium nucleatum</i> 、 <i>Eubacterium</i> sp.	MNZ 点滴静注 (致死性の 感染症または経口投与不 可の患者)：15 mg/kg から 開始し、30 mg/kg/日を 4 分割投与 MNZ 経口 (経口投与可 能な患者)：40-50 mg/kg/ 日を 4 分割投与	臨床/細菌学的効果： 有効 14/15 例	有害事象の発 現なし
4 ⁿ⁾	アメーバ性肝膿瘍、 小児：15 歳未満、 48 例	<i>Entamoeba histolytica</i>	MNZ (50 mg/kg/日) + 広 域抗生物質 (アメーバ性 肝膿瘍確定診断後投与中 止)	MNZ 点滴静注と適 時の穿刺吸引は、負 担のかかる外科的介 入を回避できる。	記載なし

ABPC : ampicillin、GM : gentamicin、MNZ : metronidazole

<海外における症例報告>

以下の検索方法により、小児におけるメトロニダゾール注射剤の症例報告について検索し

ました。

データベース：Pub Med

検索実施日：2015年11月30日

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

検索結果：157報

PubMed のデータベース検索をした結果、157報の検索結果を得ました。このうち小児のメトロニダゾール注射剤の症例報告は14報でした。除外した143報は、無作為化比較試験、注射剤以外の経口や外用のメトロニダゾールの症例報告または考察、適応症以外の疾患、動物試験、非臨床、英語以外の言語による報告等でした。

小児におけるメトロニダゾール注射剤の症例報告

No.	対象疾患・患者	主な原因菌	MNZの用法・用量	有効性	安全性
敗血症					
1 ^{o)}	敗血症、 23ヵ月女児	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	MNZ：初回用量、15mg/kg、維持用量：7.5mg/kg、6時間毎、併用：CP+ABPC、penicillin	有効性：回復	記載なし
2 ^{p)}	腹腔内敗血症、細菌性髄膜炎、 女児	<i>Bacteroides fragilis</i>	MNZ：30mg/kg/日 併用：ABPC+oxacillin+TOB、CP	有効性：回復	記載なし
深在性皮膚感染症					
3 ^{q)}	壊疽性水痘、壊疽性潰瘍 12ヵ月男児	<i>Staphylococcus aureus</i> 、 <i>Varicella zoster virus</i>	MNZ：用法用量記載なし 併用：CTRX、flucloxacillin、ACV	転帰：回復	記載なし
骨髄炎					
4 ^{r)}	上顎骨骨髄炎、 4ヵ月男児	不明	AMPC →MNZ (60 mg、8時間毎) + CXM	有効性：回復	記載なし
5 ^{s)}	頸胸-腰部脊髄炎、 脊髄膿瘍、 皮膚洞感染、 16ヵ月男児	<i>Prevotella oralis</i> 、 <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	VCM-CTX+MNZ →MNZ (30 mg/kg/日) + CTX、術後6週間	転帰：回復	記載なし
肺炎・肺膿瘍・膿胸					
6 ^{t)}	胸部放線菌症、 12歳男児	<i>Actinomyces</i> 、 <i>Bacteroides</i>	MNZ (用法用量記載なし) + 高用量ペニシリン、4週間 →経口ペニシリン	転帰：回復	記載なし
腹膜炎					
7 ^{u)}	穿孔性虫垂炎、 4ヵ月男児	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MNZ (用法用量記載なし) + CAZ + Prostaphlin 2週間	転帰：回復	記載なし
腹腔内膿瘍					
8 ^{v)}	脾膿瘍、 小児7-11歳、4例	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Salmonella paratyphi A</i>	CTRX + AMK + MNZ (用量記載なし) 3-12週間、	転帰：回復	記載なし
感染性腸炎					
9 ^{w)}	偽膜性大腸炎、 4歳男児 (特発性拡張型心筋症のため20ヵ月前に心臓移植)	<i>Clostridium difficile</i>	MNZ (100 mg 1日3回) + VCM + 経静脈栄養 →外科治療	有効性：改善なし 転帰：外科治療により回復	記載なし
10 ^{x)}	クロストリジウム・ ディフィシレ性大腸	<i>Clostridium difficile</i>	MNZ (7.5 mg/kg、1日3回、4日間)	有効性：回復	記載なし

	炎、 10歳女児		→経口 MNZ		
アメーバ赤痢					
11 ⁷⁾	アメーバ肝膿瘍 6歳男児	<i>Entamoeba histolytica</i>	MNZ：用法用量記載なし 経皮的肝膿瘍ドレナージ実施	転帰：死亡	記載なし
12 ²⁾	アメーバ性肝膿瘍、 肝胃瘻孔 5歳男児	<i>Entamoeba histolytica</i>	CTX+MNZ（用法用量記載なし） 経皮的肝膿瘍ドレナージ実施	転帰：回復	記載なし
13 ^{3a)}	アメーバ性肝膿瘍 (ALA)、 患者1：生後21日女児 (新生児敗血症) 患者2：生後25日女児 患者3：生後20日女児	<i>Entamoeba histolytica</i>	患者1： MNZ（用法用量記載なし）、 超音波ガイドドレナージ 患者2： CTX+AMK+MNZ（用法用量記載なし）、 超音波ガイドドレナージ 患者3： MNZ（用法用量記載なし）、 超音波ガイドドレナージ	転帰：回復	記載なし
14 ^{bb)}	再発性アメーバ性肝膿瘍、 5歳男児（2年間で4回発症）	<i>Entamoeba histolytica</i> 血清学的検査で判定	chloroquine+MNZ（50mg/kg/日）、 外科的ドレナージ実施	転帰：死亡	記載なし

ABPC：ampicillin、ACV：acyclovir、AMK：amikacin、AMPC：amoxicillin、CAZ：ceftazidime、CP：chloramphenicol、CTRX：ceftriaxone、CTX：cefotaxime、CXM：cefuroxime、GM：gentamicin、MNZ：metronidazole、TOB：tobramycin、VCM：vancomycin

※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) LoʻfmarkによるClinical Infectious Diseasesの総説³⁹⁾

メトロニダゾールは45年以上使用されているが、引き続き嫌気性菌治療の選択肢であり続けている。小児においては、腹腔内感染症でセフェム系とメトロニダゾールの併用療法が推奨される。

<補足等>

総説で引用されているのは米国感染症学会の腹腔内感染症のガイドラインです。小児での静注メトロニダゾールが推奨されているとの記載がありますが、推奨の強さはいずれもGrade B「中等度のエビデンス」であり、推奨の強さに関するエビデンスレベルは高くはありません。また、エビデンスの質はLevel I、II、IIIと同じく3段階ですが、いずれもLevel II、IIIであり、エビデンスの質も高くはありません。

(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) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th edition, Saunders, 2012

190. Clostridium difficile

Treatment for initial episodes of *C. difficile* infection consists of discontinuation of precipitating antimicrobial agent and initiation of metronidazole (oral or intravenous) or vancomycin (oral only) therapy.

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

Resistance to antimicrobial agents has a broad basis, but β -lactamase production has the most clinical significance. All *B. fragilis* group strains produce β -lactamase, as do many clinical isolates of *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *B. wadsworthia*, and *Bacteroides splanchnicus* which renders them resistant to penicillins. Agents active in vitro against β -lactamase-producing AGNB include metronidazole, clindamycin, chloramphenicol, cefoxitin, carbapenems, and combinations of a penicillin and a β -lactamase inhibitor (e.g., ampicillin-sulbactam, ampicillin-clavulanate, ticarcillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam)

263. *Entamoeba histolytica* (Amebiasis)

Invasive amebiasis should be treated with metronidazole plus a luminal agent.

293. Antimicrobial Agents

Metronidazole	100%	<20%	Widely distributed, including fetus, amniotic fluid, CSF	Hepatic	Renal (60–80% with 10–20% as unchanged drug); biliary minor	Neonates, 22.5 to 109 hours (varies inversely with gestational age) Children/adults, 6–14 hours
---------------	------	------	--	---------	---	---

<日本における教科書等>

1) 小児の使用で検索したかぎりでは記載はない。これは、成人向けに国内販売されたのが昨年 2014 年であったためと思われる。

(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) 米国感染症学会の腹腔内感染症のガイドラインで小児での静注メトロニダゾールが推奨されている。²⁵⁾同学会の皮膚軟部組織感染症ガイドラインでは、壊死性感染症における小児で静注メトロニダゾールが推奨されている⁴⁰⁾。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児における記載は検索したかぎりではなし。これは、成人向けに国内販売されたのが昨年 2014 年であったためと思われる。

<補足等>

米国感染症学会の腹腔内感染症のガイドラインで小児での静注メトロニダゾールが推奨

されているとの記載がありますが、推奨の強さはいずれも **Grade B**「中等度のエビデンス」であり推奨の強さに関するエビデンスレベルは高くはありません。また、エビデンスの質は **Level I、II、III** と同じく 3 段階ですが、いずれも **Level II、III** であり、エビデンスの質も高くはありません。

同学会の皮膚軟部組織感染症ガイドラインでは、壊死性感染症における小児で静注メトロニダゾールが推奨されているとの記載がありますが、エビデンスを支持する質の高いランダム化比較試験の引用もエビデンスの質についても記載がなく、エビデンスレベルは高くありません。

(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) 小児での臨床試験は行われていない。成人適応で販売後、適応外使用だが国内の小児病院などで使用実績がある。

< 補足等 >

< 日本における臨床試験成績及び臨床使用実態 >

以下の検索方法により、小児におけるメトロニダゾール注射剤の臨床試験成績及び臨床使用実態について検索しました。

データベース：医中誌

検索実施日：2015 年 11 月 30 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ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) and (PT=会議録除く)

検索結果：41 報

医中誌のデータベース検索をした結果、41 報の検索結果を得ました。このうち小児のメトロニダゾール注射剤の日本における報告としては、注射剤と明記されていないものの内容からメトロニダゾールは静注されたと判断された 1 報のみでした。除外した 40 報は、外国における注射剤、注射剤以外の経口や外用のメトロニダゾールの症例報告または考察、メトロニダゾールを比較対象とはしない他の抗生剤の有効性・安全性の検討等でした。

小児のメトロニダゾール注射剤の日本における報告

No.	対象疾患・患者	主な原因菌	MNZ の用法・用量	有効性	安全性
脳膿瘍					
1 ^(c)	急性副鼻腔炎 →硬膜下膿瘍 10 歳女児	<i>Streptococcus anginosus</i> group, <i>Bacteroidetes capillosus</i>	CTR _X →CTR _X 増量+デキサメタゾン →CTR _X +免疫グロブリン+ステロイドパルス療法→MEPM→MNZ (2 g/日) +TAZ/PIPC→CLDM、 開頭減圧術	転帰：軽快 退院	MNZ：記載なし CTR _X による薬疹

CLDM：clindamycin、CTR_X：ceftriaxone、MEPM：meropenem、MNZ：metronidazole、TAZ/PIPC：tazobactam/piperacillin

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

【要望書の記載】

< 要望効能・効果について >

1) 国内では成人で認められており、欧米諸国では小児でも認められており、かつ十分な小児での使用実績もある。安全性の観点でも、海外では小児でも長く標準的な治療薬として使用されてきた実績のある薬剤で、成人に比して副作用が多い報告はなく、小児での効能・効果の追加は妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

1) 海外で使用実績が十分ある小児の用法・用量が確立しており、妥当であると考えます。

< 臨床的位置づけについて >

1) 嫌気性菌感染症の静注治療薬で中枢移行性もあり、現在、日本の市場に出ている小児の抗菌薬にはない特徴がある。虫垂炎による腹膜炎は小児では十分な症例数があり、本剤は嫌気性菌に対して感受性が保たれており、適応疾患がある。また近年の耐性菌対策は、世界規模で問題となっており、日本も対策をとるべきであり、本剤の承認は、小児領域で広域抗菌薬を温存する治療選択枝を可能にすることは意義が非常に大きい。以上より、妥当と考える。

< マウス及びラットでそれぞれ肺腫瘍及び乳房腫瘍の発生について >

げっ歯類においてのみ認められているもので、他の動物では観察されていない。また人においての有意な腫瘍発生率上昇の報告はない⁴¹⁾。小児においては、1つの研究で妊娠中の母体へのメトロニダゾール投与による影響をみた研究で、あらゆる小児の癌の発生の上昇はみられなかった。神経芽腫の上昇がみられたが統計学的には有意でなかった⁴²⁾。小児および成人において、メトロニダゾールで腫瘍を発生するというデータはないと考える。

【企業見解】

< 要望効能・効果について >

「(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」の補足等に示した文献検索を行った結果、海外においても本剤の小児への使用経験の報告は少ない状況です。本邦においては小児における臨床試験成績はなく、国内の小児病院などでの使用実績があるとの報告があるものの、文献検索の結果、公表文献としての報告は1報であり本剤の治療への必要性が低いと考えられます。したがって、要望効能・効果の妥当性は判断できません。

< 要望用法・用量について >

本剤は米国では1963年に承認を取得して以来50年以上にわたって販売されておりますが、小児適応はなく、現行の米国添付文書には「小児患者における安全性および有効性は確立されていない」と明記されています。小児適応を有している国（ファイザー社以外が販売：英国、独国、仏国、ファイザー社が販売：豪州）においても、小児に対する用法・用量は国ごとに異なっています。したがって、要望用法・用量の妥当性は判断できません。

< 臨床的位置づけについて >

抗嫌気性菌薬のうち本邦において小児適応を有する薬剤は、ペニシリン系抗菌薬、オキサセファム系抗菌薬、セファマイシン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、クリンダマイシン、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬など多数存在し、これらの薬剤で小児の嫌気性感染症の治療は可能な状況にあります。要望書の「医療上の必要性に係る基準への該当性」の項目に記載されていた“カルバペネム耐性”について、海外では腸内細菌科細菌のカルバペネム耐性の割合が増加しており、米国では2001年からの10年間でカルバペネム耐性の腸内細菌科の細菌が1.2%から4.2%に、特に *Klebsiella* 属に限ると1.6%から10.4%へ増加しています^{a)}。一方、国内では腸内細菌科細菌の主要な菌種におけるメロペネム耐性は2014年でも0.1%~0.4%であり未だ低率であったことから^{b)}、国内においてカルバペネム系抗菌薬は適正使用されており、公衆衛生上の耐性菌の発現に対する監視は必要ではあるものの、依然としてカルバペネム系抗菌薬は使用可能と考えられます。また、メトロニダゾール注射剤の開発当時、本剤が嫌気性菌感染症の第1選択薬の1つとなり、広域抗菌スペクトルを有するカルバペネム系抗菌薬の多用を防止することにより耐性菌増加を抑制できる可能性が考えられていましたが、製造販売後2年目の現在において使用量を確認するかぎり、カルバペネム系抗菌薬からメトロニダゾールの置換によりカルバペネム系抗菌薬の使用が抑制されていることを示すデータはありません。このような使用実態に加え、依然として耐性菌の発現が低いことから、カルバペネム系抗菌薬を温存することによる耐性菌対策の観点からの本剤の必要性は、高くないと考えます。

<マウス及びラットでの腫瘍の発生について>

Swiss マウスへの0.06%、0.15%、0.3%および0.5%の生涯にわたる混餌投与により、肺腫瘍（雌雄）および悪性リンパ腫（雌）の発生率の増加が認められています^{c)}。また、BALB/c/Cb/Se マウスへの2 mg（約66 mg/kg/日）の100日間経口投与により、リンパ腫（雌）および肺腫瘍（雄）の発生率の増加がみられています^{d)}。そのうえ、Sas:MRC(WI)BR ラットへの本剤0.06%、0.3%および0.6%の生涯にわたる混餌投与により、0.6%混餌群の雌で乳腺腫瘍および肝癌の有意な増加が認められています^{e)}。なお、ハムスターを用いたがん原性試験の結果は陰性でした^{f)}。加えて、本剤は細菌を用いる遺伝子突然変異試験で陽性反応を示し^{g), h)}、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）により、Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類されています。以上のように、ヒトでの悪性腫瘍の発現リスクは明確には否定されておらず、臨床使用経験の少ない小児の場合、成人より悪性腫瘍の発現に注意を払う必要があると考えます。

<まとめ>

上述のように、嫌気性菌治療薬が豊富に存在し、国内のカルバペネム耐性菌の出現可能性が低く、本剤が使用できる成人においてカルバペネム系抗菌薬の使用が抑制されている傾向がみられていないことからカルバペネム系抗菌薬を温存することによる耐性菌対策の観点からの本剤の必要性は高くないと考えられ、小児での使用実績は少ないこと、加えて発がん性のリスクが否定できないことを総合的に勘案すると、本剤の開発に関する医療上の必要性は高くはないと考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤の開発に関する医療上の必要性は高くはないと考え、企業としては本項目への記載は不要と考えます。

5. 備考

<その他>
特記事項なし

6. 参考文献一覧

<学会要望書の参考文献（1～42）>

1. Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, et al.: Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. *Ann Surg* 256: 538-43, 2012
2. Aiken JJ, Oldham KT: Acute appendicitis. In Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, et al., eds: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Saunders, Philadelphia, pp1349-55, 2011.
3. 国立感染症研究所: アメーバ赤痢報告数の増加、2010～2013年. *IASR* 35: 223-4, 2014
4. Venglarcik J: Lemierre's syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 22: 921-3, 2003
5. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, et al.: Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med* 43: 65-77, 2015
6. GOLDHAGEN J, ALFORD BA, PREWITT LH, et al.: Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein: report of three cases and review of the pediatric literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 7: 410-3, 1988
7. Douglas DM, Turner GG: Rapid Death in Bile Peritonitis. *Br Med J* 2: 280-1, 1940
8. Boland FK: ABSCESS OF THE LIVER. *Ann Surg* 94: 766-75, 1931
9. Sarrazin JL, Bonneville F, Martin-Blondel G: Brain infections. *Diagn Interv Imaging* 93: 473-90, 2012
10. Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain MA, et al.: Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract* 4: S67-81, 2013
11. Espinosa CM, Davis MM, Gilsdorf JR: Anaerobic osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 30: 422-3, 2011
12. Mitchell C, Prabhu M: Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 27: 793-809, 2013
13. Brook I: Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 6: 328-38, 2008
14. Schutze GE, Willoughby RE: Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 131: 196-200, 2013
15. McNeil C, Singh U: Entamoeba histolytica (Amebiasis). In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp1273-8, 2012.
16. Watanabe K, Ueno K, Kato N, et al.: In vitro susceptibility of clinical isolates of Bacteroides

- fragilis and *Bacteroides thetaiotaomicron* in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 1069-73, 1992
17. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al.: Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 43: 981-5, 2008
 18. Buckingham S: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, and *Prevotella*. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1825-34, 2014.
 19. Jackson MA: Skin infection. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp772-92, 2014.
 20. Patel JA, Williams-Bouyer N: Infections in burn patients. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1047-62, 2014.
 21. Mazade MA: Infections Related to Craniofacial Surgical Procedures. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1043-6, 2014.
 22. Gutierrez K: Osteomyelitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp469-77, 2012.
 23. Mani CS, Murray DL: Acute Pneumonia and Its Complications. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp235-45, 2012.
 24. Kester LM, Burstein GR, Blythe MJ: Sexually Transmitted Infection Syndromes. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp345-9, 2012.
 25. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, 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. *Clinical Infectious Diseases* 50: 133-64, 2010
 26. Yazigi N, Connelly BL: Cholecystitis and Cholangitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp412-4, 2012.
 27. Diefenbach KA, Moss RL: Intra-Abdominal, Visceral, and Retroperitoneal Abscesses. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp423-7, 2012.
 28. Harrison CJ: Focal Suppurative Infections of the Nervous System. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp319-30, 2012.
 29. Livingston RA, Harrison CJ: Recurrent Meningitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp287-92, 2012.
 30. Singh N, Hyun DY: *Clostridium difficile*. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp977-9, 2012.

31. Bradley JS, Sauberan JB:Antimicrobial Agents. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp1453-84, 2012.
32. St. Peter SD, Little DC, Calkins CM, et al.: A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. Journal of Pediatric Surgery 41: 1020-4, 2006
33. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, et al.: Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brainabscesses in children. Pediatr Infect Dis J 32: 129-35, 2013
34. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE: Clostridium difficile Infection in children. JAMA Pediatr 167: 567-73, 2013
35. Na JY, Park JM, Lee KS, et al.: Clinical Characteristics of Symptomatic Clostridium difficile Infection in Children: Conditions as Infection Risks and Whether Probiotics Is Effective. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 17: 232-8, 2014
36. 垣内俊彦, 新井勝大: バンコマイシンとセフトラジジム使用中に発症した偽膜性腸炎の一例. 小児科診療74: 149-51, 2011
37. Pehrson PO, BengtssonE: A long-term follow up study of amoebiasis treated with metronidazole. Scand J Infect Dis 16: 195-8, 1984
38. Iyer RS, Chaturvedi A, Pruthi S, et al.: Medication neurotoxicity in children. Pediatr Radiol 41: 1455-64, 2011
39. Löfmark S, Edlund C, Nord CE: Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. Clinical Infectious Diseases 50: S16-S23, 2010
40. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2014
41. Chua K, Howden BP:Metronidazole. In Grayson M, ed. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs, 6th ed, CRC Press, pp1211-37, 2010.
42. Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, et al.: Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. Cancer 83: 1461-8, 1998

<企業見解で使用した参考文献 (a~cc) >

- a). Jacob JT, Klein E, Laxminarayan R et al. Vital signs: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2013;62(9):165-70.
- b). 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 公開情報 検査部門 JANIS (一般向け) 期報・年報 2014年
- c). Rustia M, Shubik P. Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. J Natl Cancer Inst. 1972;48(3):721-9.
- d). Cavaliere A, Bacci M, Amorosi A et al. Induction of lung tumors and lymphomas in BALB/c mice by metronidazole. Tumori. 1983;69(5):379-82.

- e). Rustia M, Shubik P. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(WI)BR rats. *J Natl Cancer Inst.* 1979;63(3):863-8.
- f). Roe FJ. Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. *Surgery.* 1983;93(1 Pt 2):158-64.
- g). Cantelli-Forti G, Aicardi G, Guerra MC et al. Mutagenicity of a series of 25 nitroimidazoles and two nitrothiazoles in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1983;3(1):51-63.
- h). Chessin H, McLaughlin T, Mroczkowski Z et al. Radiosensitization, mutagenicity, and toxicity of *Escherichia coli* by several nitrofurans and nitroimidazoles. *Radiat Res.* 1978;75(2):424-31.
- i). Maltezou HC, Nikolaidis P, Lebesii E, 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(9):643-6.
- j). Uhari M, Seppänen J, Heikkinen E. Imipenem-cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(6):445-50.
- k). Bansal V, Altermatt S, Nadal D, et al. Lack of benefit of preoperative antimicrobial prophylaxis in children with acute appendicitis: a prospective cohort study. *Infection* 2012;40(6):635-41.
- l). Serour F, Efrati Y, Klin B, et al. Subcuticular skin closure as a standard approach to emergency appendectomy in children: prospective clinical trial. *World J Surg* 1996;20(1):38-42.
- m). Brook I. Treatment of anaerobic infections in children with metronidazole. *Dev Pharmacol Ther* 1983;6(3):187-98.
- n). Moazam F, Nazir Z. Amebic liver abscess: spare the knife but save the child. *J Pediatr Surg* 1998;33(1):119-22.
- o). Spencer CH, Slusher CW, Sanders CV, et al. *Fusobacterium necrophorum* sepsis with cerebral infarction. *Southern Medical Journal* 1989;82:1040-3.
- p). Feder HM Jr. *Bacteroides fragilis* meningitis. *Rev Infect Dis* 1987;9(4):783-6.
- q). Schots JP, Moons P, Stoot JH. Management of varicella gangrenosa: a life-threatening condition from chickenpox. *Case Rep Med* 2014;2014:206152.
- r). Hazmi NH, Bahadun J, Daga L. A rare case of maxillary osteomyelitis in a 4-month-old infant. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2015;27(2):232-5.
- s). Houx L, Brochard S, Peudenier S, et al. Recovery after tetraplegia caused by dermal sinus infection: intramedullary abscess and tetraparesis. *Pediatr Neurol* 2011;44(3):229-32.
- t). Yeung VH, Wong QH, Chao NS, et al. Thoracic actinomycosis in an adolescent mimicking chest wall tumor or pulmonary tuberculosis. *Pediatr Surg Int* 2008;24(6):751-4.
- u). Ko YS, Lin LH, Huang CS. Perforated appendicitis in a 4-month-old infant. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996;37(4):283-5.

- v). Choudhury S R, Rajiv C, Pitamber S, et al. Management of splenic abscess in children by percutaneous drainage. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):e53-6.
- w). Castillo A, López J, Panadero E, 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.
- x). Durand CL, Miller PF. Severe *Clostridium difficile* colitis and reactive arthritis in a ten-year-old child. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):750-1.
- y). Ng KF, Tan KK, Ngui R, et al. Fatal case of amoebic liver abscess in a child. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8(10):878-80.
- z). Budhiraja S, Dhatt GS, Babra RS. Hepatogastric fistula in a pediatric patient. *Pediatr Surg Int* 2006;22(10):853-5.
- aa). Nazir Z, Qazi SH. Amebic liver abscesses among neonates can mimic bacterial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5):464-6.
- bb). Genel F, Atlihan F, Targan S, et al. Fulminant amoebiasis in a child with recurrent multiple amoebic liver abscesses and pleuropulmonary complications. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(3):267-9.
- cc). Sadayasu R, Yoda K, Kaneko H, et al. Acute sinusitis complicated with subdural abscess and meningitis. A case report. *Journal of Japan Society for Infectious Diseases in Otolaryngology* 2012;30(1):27-30.