

審査報告書

平成 24 年 2 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①フラジール内服錠 250mg、②フラジール腔錠 250mg
[一 般 名]	メトロニダゾール
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 5 日
[剤形・含量]	①1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する経口投与用錠剤 ②1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する腔内投与用錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 2 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 2 月 1 日

[販 売 名] ①フラジール内服錠 250mg、②フラジール膣錠 250mg
[一 般 名] メトロニダゾール
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 5 日
[審査結果]

平成 23 年 8 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：メトロニダゾール（細菌性膣症の効能追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の細菌性膣症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）
2. 細菌性膣症
<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス
<適応症>
細菌性膣症
3. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎
2. 細菌性膣症
<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

(下線部追加、波線部変更)

[用法・用量]

①フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症 (膣トリコモナスによる感染症)

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250mg を1日2回、10日間経口投与する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250mg を1日3回
又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎

メトロニダゾールとして、通常成人1クールとして1日1回 250mg を10～14日間膣内に挿入する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1日1回 250mg を7～10日間膣内に挿入する。

(下線部追加、波線部変更)

審査報告

平成 24 年 2 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①フラジール内服錠 250mg、②フラジール膣錠 250mg
[一 般 名]	メトロニダゾール
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 8 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量]	①1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する錠剤 ②1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	①フラジール内服錠 250mg 1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

2. 細菌性膣症

<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

3. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎

2. 細菌性膣症

<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

(下線部追加、波線部変更)

[申請時用法・用量]

①フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回250mgを1日2回、10日間経口投与する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回250mgを1日3回又は1回500mgを1日2回7日間経口投与する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎

メトロニダゾールとして、通常成人1クールとして1日1回250mgを10～14日間膣内に挿入する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1日1回250mgを7～10日間膣内に挿入する。

（下線部追加、波線部変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フラジール内服錠（以下、内服錠）及び同膣錠（以下、膣錠）は、1957年にフランスのローヌ・プーラン ローラー社研究所（現サノフィ・アベンティスグループ）で開発された抗トリコモナス剤メトロニダゾールの経口用及び局所用製剤である。国内では、塩野義製

薬株式会社が1961年に輸入承認を受けた。さらに、内服錠は、2007年に胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する効能・効果及び用法・用量について、2010年には胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する効能・効果について追加承認された。2011年12月現在、メトロニダゾールの内服錠は48カ国以上で、メトロニダゾールの腔錠は独国（ただし、メトロニダゾール外用剤としては30カ国以上）で承認されている。

細菌性膣症は、乳酸桿菌を主とする膣内正常細菌叢の菌群が多量の複数の菌種に置き換わった状態とされており、その原因菌は主に嫌気性菌によるものが多い。多くの症例では、帯下増加・外陰のそう痒感や灼熱感、におい、不快感等の症状を訴えるが、無症候性的の場合もある。女性性器感染症の多くは膣内細菌の上行性感染により発症するため、特に妊娠時には、細菌性膣症が存在すると、膣内の病原細菌が子宮頸管から子宮内に上行感染し、絨毛膜羊膜炎を引き起こし流早産の原因となることがある。近年、細菌性膣症と流早産との関連が多く報告され、その診断・治療の有用性が重要視されている。メトロニダゾールは、欧米では細菌性膣症に対して承認を取得しており、国内外の診療ガイドラインで推奨されているが、本邦では細菌性膣症に対する効能・効果を有していない。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い医薬品として、社団法人日本産科婦人科学会、社団法人日本周産期新生児医学会、財団法人性の健康医学財団の3団体から細菌性膣症に対する本剤の開発が要望され、厚生労働省にて第3回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」）が行われ、細菌性膣症に対する本剤の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成22年5月21日付医政研発0521第1号・薬食審査発0521第1号）により開発要請がなされた。なお、国内の使用実態に関する情報が十分ではないと考えられたことから、平成22年10月より使用実態調査が実施された。

その後、平成23年6月29日開催の第8回検討会議にて、国内外の文献情報と使用実態調査結果が評価され、「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：メトロニダゾール（細菌性膣症の適応追加）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成23年8月1日に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、メトロニダゾール内服錠及び同腔錠に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年8月1日付薬食審査発0801第2号）、『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) 内服錠の妊娠3カ月以内の婦人における禁忌について

機構は、内服錠における注意喚起として、妊娠3カ月以内の婦人に対して細菌性膣症においては原則禁忌とする適切性について申請者に確認した。

申請者は、以下のとおり回答した。

妊娠3カ月以内の婦人については、1970年代から国内の内服錠の添付文書において禁忌としているが、その設定根拠について、詳細な経緯については不明であるものの、トリコモナス症の妊婦（妊娠後期）において内服錠の経口投与により胎盤関門を通過し胎児循環へ移行した研究結果があったこと、Physicians' Desk References（PDR）では妊娠初期3カ月は禁忌とされていたこと、メトロニダゾールはげっ歯類において発がん性があること等の理由から、薬物の影響を受けやすい妊娠初期の経口投与を禁忌としたものと推察される。なお、PDRは、1982年にトリコモナス症の患者では妊娠第1期は禁忌とされているが、それ以外の疾患ではメトロニダゾールの使用が明らかに必要な場合には投与可能と変更されている。

英国及び仏国の添付文書では、メトロニダゾールは妊娠3カ月以内の婦人に対して禁忌とされていないが、米国のメトロニダゾール内服錠の添付文書では、トリコモナス症患者に対して妊娠第1期中は禁忌とされており、他の疾患に対しては妊娠中の使用は明らかに必要な場合に限ることとされている。また、独国の医薬品集である Rote Liste（剤形不明）によると、メトロニダゾールは妊娠初期において禁忌とされているものの、例外として重度の感染が認められる場合、経口又は静注での投与が可能とされている。

また、これまでに得られている文献情報を基にメタ・アナリシス¹⁾が行われており、妊娠第1期のメトロニダゾール暴露により、催奇形性のリスクが上昇する傾向は認められなかったと報告されている。

¹⁾ Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44: 179-182, Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 172: 525-529

以上を踏まえると、妊娠3カ月以内の妊婦に対しては、一律禁忌とせず、対象疾患の重篤性も踏まえ、リスク・ベネフィットを考慮し投与することが適切と考えた。

機構は、妊娠第1期のメトロニダゾール暴露により、催奇形性のリスクが上昇する傾向は認められなかったとの報告はあるものの、内服錠の催奇形性のリスクについては必ずしも明確でないと考える。また、海外添付文書においては、妊娠3カ月以内の患者は一律禁忌とされておらず、重篤な疾患等ベネフィットがリスクを上回る場合に限り投与するよう注意喚起がなされていることを確認した。以上のことから、添付文書における禁忌の項を以下のように修正することが適切と考え、申請者に指示したところ、申請者はこれを了解した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者
2. 血液疾患のある患者（特発性血小板減少性紫斑病の患者を除く）[白血球減少があらわれることがある。「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
3. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者 [中枢神経系症状があらわれることがある。]
4. 妊娠3カ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）
(波線部変更)

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年8月1日付薬食審査発0801第2号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成23年8月1日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（脛トリコモナスによる感染症）

2. 細菌性膣症

<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

3. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎

2. 細菌性膣症

<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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

(下線部追加、波線部変更)

[用法・用量]

①フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1 クールとして、1 回 250mg を1日2回、10日間経口投与する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

②フラジール膣錠 250mg

1. トリコモナス膣炎

メトロニダゾールとして、通常成人1クールとして1日1回250mgを10～14日間膣内に挿入する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1日1回250mgを7～10日間膣内に挿入する。

(下線部追加、波線部変更)