

審査報告書

平成 24 年 7 月 3 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]	フラジール内服錠 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 24 年 2 月 8 日
[剤形・含量]	1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する錠剤
[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 24 年 2 月 1 日付 薬食審査発 0201 第 13 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で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 7 月 3 日

[販 売 名] フラジール内服錠 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 24 年 2 月 8 日
[審査結果]

平成 24 年 2 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（嫌気性菌、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の効能追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染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. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

2. 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>

- 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
- 骨盤内炎症性疾患
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 肝膿瘍
- 脳膿瘍

3. 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）

4. 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

5. 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

6. アメーバ赤痢

7. ランブル鞭毛虫感染症

（下線部追加又は変更、波線部は本審査中に別申請で追加承認）

[用法・用量]

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. 嫌気性菌感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500mg を 1 日 3 回又は 4 回経口投与する。

3. 感染性腸炎

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 4 回又は 1 回 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間経口投与する。

4. 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。

5. 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。

6. アメーバ赤痢

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10
日間経口投与する。なお、症状に応じて1回 750mg を1日3回経
口投与する。

7. ランブル鞭毛虫感染症

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5
～7日間経口投与する。

（下線部追加又は変更、波線部は本審査中に別申請で追加承認）

審査報告

平成 24 年 7 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フラジール内服錠 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 24 年 2 月 8 日
[剤形・含量]	1 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. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

2. 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>

- 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
- 骨盤内炎症性疾患
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 肝膿瘍
- 脳膿瘍

3. 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）

4. 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

5. アメーバ赤痢

6. ランブル鞭毛虫感染症

(下線部追加、波線部変更)

[申請時用法・用量]

1. トリコモナス症 (腔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. 嫌気性菌感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回又は4回経口投与する。

3. 感染性腸炎

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日4回又は1回500mgを1日3回、10～14日間経口投与する。

4. 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。

5. アメーバ赤痢

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10日間経口投与する。なお、症状に応じて1回750mgを1日3回経口投与する。

6. ランブル鞭毛虫感染症

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5～7日間経口投与する。

(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、本剤）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（以下、本薬）の経口製剤である。国内では、塩野義製薬株式会社が1961年に輸入承認を受け、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ている。また、医療上の必要性の高い医薬品として細菌性陰症に対して開発要請が行われ、2012年3月に細菌性陰症に対する効能・効果及び用法・用量について追加承認されている。

2012年6月現在、本剤は48カ国以上で承認されている。

嫌気性菌感染症は、常在細菌による内因性感染により起こる。主な原因菌は、ポルフィロモナス、プレボテラ、フソバクテリウム及びペプトストレプトコッカス等、主な感染部位は脳、脊髄、肺、女性生殖器、皮膚、軟部組織及び腹腔内等であり、免疫低下した患者で発症すると、重症化しやすい。本薬は嫌気性菌に対して世界各国で承認され広く一般に使用されているが、本邦では承認されていない。

アメーバ赤痢は、原虫である赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) の感染によって発症し、主症状は、粘血便、下痢、テネズムス及び下腹部痛等である（アメーバ性大腸炎）。さらに、栄養型は血行性転移により肝臓、肺、脳及び皮膚等に潰瘍を形成することもあり（腸管外アメーバ）、治療が遅れた場合、肝膿瘍の破裂、腸穿孔、腹膜炎及び脳膿瘍等の重篤な状態に陥ることもある。本薬は、国際的にアメーバ赤痢に対する標準治療薬とされており、世界各国で当該効能は承認されているが、本邦では承認されていない。

ランブル鞭毛虫症は、ジアルジア症とも呼ばれ、原虫であるランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) の感染によって発症する下痢性疾患である。主症状は、下痢、衰弱感、体重減少、腹痛、悪心及び脂肪便等であり、下痢は非血性で水様又は泥状便である。治療には、本薬やチニダゾール等のニトロイミダゾール系の薬剤が用いられる。本薬は世界各国で当該効能に対して承認されているが、本邦では承認されていない。

感染性腸炎に含まれるクロストリジウム・ディフィシル [*Clostridium difficile*（以下、*C. difficile*）] による腸炎 [*C. difficile* 関連腸炎（以下、CDAD）] は、芽胞を有する偏性嫌気性のグラム陽性桿菌で、腸内細菌の1種の *C. difficile* が原因菌であり、抗菌薬の投与により菌

交代現象が起こり、*C. difficile* が増殖し、菌の産生する毒素が腸管粘膜を傷害するために発症する。CDAD の臨床症状は下痢が主症状であり、蜂窩織炎、敗血症、膿瘍、関節炎、脱水、低タンパク症及び電解質異常等を合併することがある。CDAD の重症例では、広範な潰瘍形成を伴い血性下痢となり、中毒性巨大結腸を併発したり、穿孔し腹膜炎を合併する場合もある。海外では、軽度から中等度の CDAD に対しては本薬が第一選択薬とされており、重症例等に対してはバンコマイシンが選択される。一方、本邦では本薬は CDAD に対して承認されておらず、バンコマイシンは承認されているものの、バンコマイシンの投与によりバンコマイシン耐性腸球菌が発現するリスクが生じること等の理由から、本剤の承認が望まれている。

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、日本感染症教育研究会、社団法人日本感染症学会、東京 HIV 診療ネットワーク、厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾患治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班の 4 団体から嫌気性菌関連感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症及び CDAD 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、嫌気性菌関連感染症をはじめとする当該要望に対する本薬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 12 月 22 日開催の第 10 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（嫌気性菌、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の効能追加）」（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 24 年 2 月 1 日に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、本剤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 24 年 2 月 1 日付 薬食審査発 0201 第 13 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) 血液疾患のある患者及び脳・脊髄に器質的疾患のある患者における禁忌について

機構は、本剤において、現行の添付文書では禁忌と設定されている「血液疾患のある患者」について、慎重投与に変更することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

血液疾患のある患者に対して、禁忌と設定された経緯は明確ではないが、1967年に出版された Physicians' Desk References（以下、PDR）において、本剤による血液異常は臨床試験等で確認されていないものの、化学構造上の理由から血液疾患のある患者又はその既往のある患者には本剤を投与すべきでない禁忌の項に記載されており、当該記載に基づき、本邦においても禁忌と設定されたと考えられる。その後、1981～1982年のPDRでは、経緯は不明であるものの血液疾患に関する記載が、禁忌の項から削除され、使用上の注意の項に「血液疾患のある患者又はその既往のある患者には注意して使用すべきである」と変更されている。

また、本剤の海外添付文書における現行の記載を確認した結果、米国、英国、仏国及び独国のいずれの国においても、血液疾患のある患者は禁忌とされていない。

さらに、国内使用実態調査結果、国内外の副作用報告及び海外文献の情報に基づき、血液疾患のある患者に対して本剤を投与したときのリスクを検討した。

- 国内使用実態調査では、371例が調査対象であったが、そのうち基礎疾患に血液関連の腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）を有する症例は22例であり、当該症例において白血球数減少等の血液関連の副作用は認められなかった。
- 国内外の副作用報告症例では、国内で集積された207例のうち、基礎疾患に血液疾患を有することが確認できた症例は6例〔好中球減少性発熱2例、播種性血管内凝固症候群、本態性血小板血症、慢性骨髄単球性白血病、発熱性好中球

減少症、急性骨髄性白血病、急性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例（重複あり）] であり、これらの症例に血液障害関連の副作用は認められなかった。また、海外で集積された 156 例中、基礎疾患に血液疾患を有することが確認できた症例は 3 例（骨髄炎 2 例、骨髄線維症 1 例）であり、これらの症例に血液障害関連の副作用は認められなかった。

- 海外文献では、血液疾患患者に対し本剤が投与された報告は 4 報¹⁾（投与量：1200～1500mg/日）存在したが、いずれの報告においても、副作用（血液関連も含む）に関する記載は認められなかった。

以上より、国内添付文書における禁忌の設定根拠が明確ではなく、海外添付文書において禁忌となっていないこと、使用実態調査結果、国内外の副作用報告及び海外文献情報において、血液疾患のある患者において、血液関連の副作用等は認められなかったことを踏まえ、血液疾患のある患者については、禁忌ではなく慎重投与とすることに大きな問題はないと考えた。

機構は、現行の添付文書では禁忌とされている「脳、脊髄に器質的疾患のある患者」について、「脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍を除く）」と修正することの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

脳・脊髄に器質的疾患のある患者に対して、禁忌とされた経緯は明確ではないものの、1967 年に出版された PDR では、中枢神経系疾患のある患者が禁忌の項に記載されており、当該記載に基づき本邦でも禁忌と設定されたものと推測された。その後、1981～1982 年の PDR では、経緯は不明であるものの、中枢神経系疾患のある患者に対する禁忌が削除され、警告の項に「中枢神経系疾患を有する患者には注意して使用すること」と変更されている。

また、本剤の海外添付文書における現行の記載を確認した結果、米国、英国、フランス及びドイツのいずれの国においても、脳・脊髄に器質的疾患のある患者は禁忌と設定されていない。

さらに、国内使用実態調査結果、国内外の副作用報告及び海外文献の情報に基づき、脳・脊髄に器質的疾患のある患者に対して本剤を投与したときのリスクを検討した。

- 国内使用実態調査では調査対象 371 例のうち、基礎疾患に脳梗塞、認知症、脳出血等を有し、脳・脊髄に器質的疾患を有すると考えられた症例は 44 例であり、いずれの症例においても、中枢神経系の副作用の報告は認められなかった。
- 国内外の副作用報告症例では、国内で集積された 207 例のうち、脳・脊髄に器質的疾患があることを確認できた症例は 14 例〔脳膿瘍 9 例、多発性脳梗塞、

¹⁾ Barrett A P. et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 77 (4): 350-355. 1994、Gorschluter M. et al. *Clin Infect Dis.* 33 (6): 786-791. 2001、Tomblyn M. et al. *Bone Marrow Transplant.* 30 (8): 517-519. 2002、Beelen D W. et al. *Blood.* 93 (10): 3267-3275. 1999

感染性海綿静脈洞血栓症各2例、てんかん、細菌性髄膜脳炎、髄膜炎、ラクナ梗塞、認知症、パーキンソン症候群各1例（重複あり）]であり、8例に脳症等の中樞神経障害の副作用が認められ、その転帰は5例で、本剤の投与中止後に症状の軽快又は回復が認められているが、残る3例では「回復したが後遺症あり」2例、「未回復」1例であった。また、海外で集積された156例のうち、脳・脊髄に器質的疾患があることを確認できた症例は9例（髄膜炎2例、脊髄麻痺、偏頭痛、虚血性脳卒中各1例、他4例は脳・脊髄系の膿瘍）であり、7例に脳症等の中樞神経障害の副作用が認められ、その転帰は6例で、本剤の投与中止後に症状は軽快又は回復したが、1例は副作用により死亡した。

- 海外文献では、脳・脊髄に器質的疾患のある患者に本剤が投与された報告は8報²⁾（投与量：1000～2000mg/日）存在し、脳膿瘍の症例7報及び海綿静脈洞血栓症の症例1報であったが、中樞神経障害の副作用はいずれの文献においても報告されていなかった。

以上より、国内使用実態調査及び海外文献では、脳、脊髄に器質的疾患のある患者に対する安全性上の問題は認められなかったものの、国内外の副作用報告では、脳・脊髄に器質的疾患のある患者において重篤な中樞神経系の副作用が認められており、死亡例や後遺症の残る症例も認められていることから、今後も脳・脊髄に器質的疾患のある患者を禁忌と設定することが適切と考える。ただし、「脳膿瘍」については、死亡や神経学的後遺症を生じる恐れのある重篤な疾患であり³⁾、脳膿瘍での死亡率が改善した要因の一つとして、本剤の投与が挙げられていること^{3) 4)}を踏まえると、脳膿瘍に対する本剤の治療の必要性は高いと考えられることから、脳膿瘍の患者については本剤投与が可能となるよう慎重投与とし、重要な基本的注意において中樞神経障害の発現について注意喚起することが適切と考える。

機構は、血液疾患のある患者について、海外添付文書では禁忌と設定されておらず、国内外における血液疾患のある患者に投与された場合でも、特に問題となる事象は認められていないこと等を踏まえ、血液疾患のある患者を慎重投与の項に変更することで注意喚起することは受け入れ可能であると考えられる。また、脳・脊髄に器質的疾患のある患者について、引き続き禁忌の項にて注意喚起を行うこと、及び今回申請された適応症である脳膿瘍については本薬を投与したときのベネフィットがリスクを上回る症例があることは理解することから、脳膿瘍については禁忌ではなく、慎重投与と設定し、中樞神経障害の発現に注意した上で、本剤を投与するよう注意喚起を行うと

²⁾ Donald F E. et al. *Br J Neurosurg.* 4 (4): 265-272. 1990、Keet P C. et al. *Br J Neurosurg.* 4 (4): 273-278. 1990、Jones T H. et al. *Postgrad Med J.* 66 (779): 747-750. 1990、Sjolin J. et al. *Clin Infect Dis.* 17 (5): 857-863. 1993、Skoutelis A. T. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 19 (5): 332-335. 2000、Jansson A.K. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23 (1): 7-14. 2004、Kowlessar P.I. et al. *J Infect.* 52 (6): 443-450. 2006、Song Laijun et al. *Neurol Sci.* 29 (6): 425-430. 2008

³⁾ Gerald L et al. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition.* 1265-1275. 2009.

⁴⁾ Alderson D et al, *Neurosurgery*, 8(1): 1-6, 1981

の申請者の見解は受け入れ可能と考える。

2) 投与期間及び高用量投与時の注意喚起について

機構は、添付文書の重要な基本的注意において「末梢神経障害、中枢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に 10 日を超えて本剤を投与する場合や 1500mg/日以上の高用量投与時には、副作用の発現に十分注意すること。」と注意喚起することの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の投与期間に関しては、海外添付文書において、本剤長期投与時の中枢・末梢神経障害等の副作用の発現に関する注意喚起の記載があり、特に英国及びドイツでは 10 日間を超える投与について注意喚起されており、本申請において 10 日間を超える投与期間を含む用法・用量を新たに追加する必要があると考えることから、以下のとおり国内使用実態調査及び国内副作用発現状況を調査した。その結果、国内でも 10 日を超えて投与した場合に、中枢及び末梢神経障害が多く認められていることを踏まえ、本邦においても同様に注意喚起する必要があると見え、重要な基本的注意の項で注意喚起することとした。

国内の副作用報告では、アメーバ赤痢等に対し本剤が投与された患者で、重篤な副作用が認められた症例の多くが 10 日を超える投与時の発現であり、特に、重篤な中枢・末梢神経障害の副作用（中枢神経障害 10 例、末梢神経障害 5 例）は投与期間が 10 日を超える症例のみに認められていることから、本剤の長期投与により、中枢・末梢神経障害の副作用発現リスクが高まる懸念があると考えられた。また、本剤の投与量に関しては、本申請において 1500mg/日を超える投与量を含む用法・用量を新たに追加するが、使用実態調査結果において、投与量が 1500 mg/日未満の患者と比較して、1500mg/日以上で副作用発現率が高い傾向が認められており、集積されている中枢・末梢神経障害の副作用発現症例の多くは、本剤が 1500mg/日以上投与されており、1500mg/日以上の高用量投与時の副作用発現リスクに関する注意喚起も併せて行う必要があると判断した。

機構は、国内の使用実態調査及び国内の副作用報告において、本剤の高用量投与時並びに 10 日を超える投与期間では、中枢神経及び末梢神経系に関する重篤な有害事象が認められており、本剤の投与期間が 10 日間を超える場合も想定されること、及び投与量についても高用量の投与が必要な症例が想定されることを踏まえると、本剤を高用量又は長期間投与する場合には十分に注意して投与することが必要と考えることから、重要な基本的注意の項で注意喚起することは適切と考える。

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 24 年 2 月 1 日付 薬食審査発 0201 第 13 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 24 年 2 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. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

2. 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>

- 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
- 骨盤内炎症性疾患
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍
- 肝膿瘍
- 脳膿瘍

3. 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）

4. 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

5. 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

6. アメーバ赤痢

7. ランブル鞭毛虫感染症

(下線部追加又は変更、波線部は本審査中に別申請で追加承認)

[用法・用量]

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. 嫌気性菌感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500mg を 1 日 3 回又は 4 回経口投与する。

3. 感染性腸炎

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 4 回又は 1 回 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間経口投与する。

4. 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。

5. 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。

6. アメーバ赤痢

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10日間経口投与する。なお、症状に応じて1回 750mg を1日3回経口投与する。

7. ランブル鞭毛虫感染症

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5～7日間経口投与する。

(下線部追加又は変更、波線部は本審査中に別申請で追加承認)