

再審査報告書

令和 3 年 9 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アネメトロ点滴静注液 500 mg
有 効 成 分 名	メトロニダゾール
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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、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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500 mg 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 500 mg を 1 日 4 回投与できる。
承 認 年 月 日	平成 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アネメトロ点滴静注液 500 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、肝機能障害については、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 中枢神経障害 - 末梢神経障害 - 無菌性髄膜炎 - 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） - 急性膵炎 - 白血球減少、好中球減少 - 肝機能障害	発癌性	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
使用成績調査	使用成績調査	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の日常診療における安全性及び有効性について検討する。また、以下の事項の把握を目的とする。 - 使用上の注意から予測できない副作用 - 使用実態下における副作用の発生状況 また、「中枢神経障害」については、使用実態下における副作用発現傾向を確認する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 中枢神経障害※1
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	これまでに本剤（注射剤）の使用経験を認めず、嫌気性菌感染症、感染症腸炎、アメーバ赤痢に本剤が投与された患者。 なお、過去にメトロニダゾール（経口剤・錠剤）の使用経験がある患者は除外せず対象に含める。
実施期間	平成 27 年 4 月～平成 29 年 5 月
目標症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始日から投与終了日までを観察期間とする。 ただし、投与が長期に及ぶ場合は投与開始 8 週目（投与開始日を第 1 日目として 56 日目）までとする。

実施施設数	10 施設
収集症例数	107 例
安全性解析対象症例数	107 例
有効性解析対象症例数	107 例
備考	※ ¹ MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）痙攣（狭域）、MedDRA SMQ 非感染性脳症／譫妄（狭域および広域）、MedDRA 基本語（PT）で運動失調、大脳性運動失調、小脳性運動失調、脊髄小脳失調症、前庭性運動失調及び神経系障害に該当する事象。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 107 例のうち、7 例に 10 件の副作用が認められ、その内訳は、悪心及び肝障害 各 2 件、意識変容状態、頭痛、舌変色、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 各 1 件であった。本調査での副作用発現割合は 6.5%（7/107 例）であり、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現割合（36.8%（14/38 例））より高くなく、また、副作用の種類に明確な違いは認められなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクである「中枢神経障害」の副作用の使用成績調査での発現割合は 0.9%（1/107 例）であり、認められた副作用は非重篤な意識変容状態 1 件であった。また、本剤の重要な特定されたリスクに関して、再審査期間中に収集した「中枢神経障害」、「末梢神経障害」¹⁾、「無菌性髄膜炎」²⁾、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」³⁾、「急性膵炎」⁴⁾、「白血球減少、好中球減少」⁵⁾ 及び「肝機能障害」⁶⁾ に関する副作用は、それぞれ 196 件（中毒性脳症 111 件等）、14 件（末梢性ニューロパチー 13 件等）、1 件（無菌性髄膜炎 1 件）、4 件（多形紅斑 2 件等）、2 件（急性膵炎 2 件）、22 件（白血球数減少 11 件等）及び 53 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 14 件等）であった。いずれについても、再審査期間中の発現状況に顕著な変動はなく、新たな対応は必要ないと考える。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクである「発癌性」⁷⁾ に関する副作用は、再審査期間中に収集されなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 183 例 213 件、予測できない重篤な副作用は 78 例 106 件、予測できない非

¹⁾ MedDRA SMQ 末梢性ニューロパチー（狭域）

²⁾ MedDRA PT 無菌性髄膜炎

³⁾ MedDRA SMQ 重症皮膚副作用（狭域）

⁴⁾ MedDRA SMQ 急性膵炎（狭域）

⁵⁾ MedDRA PT 白血球減少症、好中球減少症、好中球数減少、好中球百分率減少、白血球数減少

⁶⁾ MedDRA SMQ 肝障害（狭域および広域）

⁷⁾ MedDRA PT 発癌性、染色体変異、遺伝子変異、変異原性作用

重篤な副作用は 58 例 68 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。出血性腸炎 11 件については、すべて文献・学会情報由来のため投与経路が不明であったが、いずれもヘリコバクター・ピロリ感染症による除菌治療開始後に出血性腸炎を発現しており、経口製剤が使用された可能性が高いと考える。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	131	174	78	106	58	68
感染症および寄生虫症	14	16	12	14	2	2
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3	3	3	3	0	0
神経系障害	21	28	18	23	3	5
ジスキネジア	3	3	1	1	2	2
意識消失	3	3	3	3	0	0
振戦	3	3	2	2	1	1
血管障害	9	9	1	1	8	8
血管痛	4	4	0	0	4	4
胃腸障害	25	26	18	19	7	7
出血性腸炎	11	11	11	11	0	0
腎および尿路障害	8	10	7	8	2	2
腎機能障害	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19	21	10	10	9	11
死亡	3	3	3	3	0	0
状態悪化	5	5	3	3	2	2
歩行障害	3	3	0	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1	1	3	3
各種物質毒性	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例における臨床効果⁸⁾は、「有効」91例、「無効」4例及び「判定不能」12例であった。全体の有効率⁹⁾は95.8% (91/95例)であり、診断名別の有効率は、嫌気性菌感染症で93.8% (60/64例)、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）で100% (21/21例)、アメーバ赤痢で100% (7/7例)、嫌気性菌感染症及び感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）合併例で100% (3/3例)であった。承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験における腹腔内感染症及び骨盤内炎症性疾患の患者での有効率はそれぞれ100% (20/20例)及び90.0% (9/10例)であり、本調査とは評価方法等が異なることから直接的な比較はできないものの、本調査結果は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験と大きく異なる結果ではなかったことから、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

また、有効性解析対象症例における微生物学的効果¹⁰⁾は、「消失」13例、「推定消失」22例、「一部消失」0例、「存続」0例及び「判定不能」72例であった。消失率¹¹⁾は100% (35/35例)であり、特段の問題は認められなかった。なお、「消失」又は「推定消失」と判定された症例の診断名別の内訳は、嫌気性菌感染症20例、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）7例、アメーバ赤痢6例、嫌気性菌感染症及び感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）合併2例であった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

⁸⁾ 臨床効果は、観察期間終了時における本剤の臨床効果を本剤投与開始時と比較して、下記の各疾患における判定基準に基づいて「有効」、「無効」及び「判定不能」の分類で総合的に評価した。

判定基準：嫌気性菌感染症、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

判定	定義
有効	評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に他の抗菌薬による治療が必要無しと判断された場合
無効	「有効」の基準を満たさない場合
判定不能	臨床効果の評価が困難な場合

判定基準：アメーバ赤痢

判定	定義
有効	評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に抗アメーバ剤（パロモマイシン等）以外の他の抗菌薬による治療が必要無しと判断された場合
無効	「有効」の基準を満たさない場合
判定不能	臨床効果の評価が困難な場合

⁹⁾ 有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「有効」の症例の割合（％）。

¹⁰⁾ 微生物学的効果は、観察期間終了時における本剤の微生物学的効果を本剤投与開始時と比較して、下記の判定基準に基づいて「消失」、「推定消失」、「一部消失」、「存続」及び「判定不能」の分類で判定した。

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、本剤の投与後に原因微生物が検出されなかった場合
推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因微生物は消失したものと推定する。
一部消失	適切に採取された検体から本剤の投与後に原因微生物の一部が検出された場合
存続	臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因微生物が検出された場合
判定不能	微生物学的検査は実施されたが、原因微生物が分離又は推定できなかった場合 あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった等の場合

¹¹⁾ 有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「消失」又は「推定消失」の症例の割合（％）。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表5）。情報入手時点で添付文書改訂に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告の概要

措置報告	① メトロニダゾールの注射剤の米国添付文書が改訂され、中枢及び末梢神経への影響、並びにコケイン症候群患者における肝毒性及び死亡のリスクに関する新たな安全性情報が追記された（平成29年12月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上