

アネメトロ点滴静注液 500mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

アネメトロ®点滴静注液 500mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アネメトロ®点滴静注液 500mg	有効成分	日局メトロニダゾール
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87641
提出年月		平成 29 年 1 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
中枢神経障害	4	発癌性	6	なし	-
末梢神経障害	4				
無菌性髄膜炎	5				
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)	5				
急性腎炎	6				
白血球減少, 好中球減少	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	7 頁				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	11
追加のリスク最小化活動	
なし	-

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 1 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	87641
再審査期間	6年	承認番号	22600AMX00750000
国際誕生日	1961年2月27日		
販売名	アネメトロ®点滴静注液 500mg		
有効成分	日局メトロニダゾール		
含量及び剤型	1バイアル中日局メトロニダゾール 500mg を含有する注射液		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	<p>1.嫌気性菌感染症</p> <p><適応菌種></p> <p>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</p> <p><適応菌種></p> <p>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></p> <p>感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</p> <p>3.アメーバ赤痢</p>		
承認条件			
備考			

変更の履歴

前回提出日：

平成 27 年 9 月 1 日

変更内容の概要：

・「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項：追加の医薬品安全性監視活動および有効性に関する調査として実施している使用成績調査の調査期間を変更

変更理由：

・使用成績調査において予定していた登録期間終了までに目標とする安全性解析対象例数に到達できない可能性があることから、登録期間および調査期間を2ヵ月間延長することとしたため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
中枢神経障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ①最新の定期的安全性最新報告（2010/09/07-2012/07/28）の期間中，海外自発報告より計38例の中枢神経障害の症例が認められた（痙攣1，運動失調3，末梢性ニューロパチー9，末梢性感覚性ニューロパチー1，軸索型ニューロパチー1，脳症（脳症，中毒性脳症，譫妄）23）。 ②経口剤との因果関係を否定できない重篤な症例が集積されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 使用成績調査 【選択理由】 使用成績調査により，使用実態下における「中枢神経障害」の情報を捉え，製造販売後における副作用発現傾向を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し，適正な使用に関する理解を促すため。
末梢神経障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ①最新の定期的安全性最新報告（2010/09/07-2012/07/28）の期間中，海外自発報告より末梢神経障害の症例が認められた（末梢性ニューロパチー9，末梢性感覚性ニューロパチー1，軸索型ニューロパチー1）。 ②経口剤との因果関係を否定できない重篤な症例が集積されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 承認申請時の国内臨床データが限られていることより，市販後の副作用等の発現状況について把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
無菌性髄膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>経口剤との因果関係を否定できない重篤な症例が集積されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データが限られていることより、市販後の副作用等の発現状況について把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
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）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>①最新の定期的安全性最新報告（2010/09/07-2012/07/28）の期間中、海外自発報告（中毒性表皮壊死融解症 3、皮膚粘膜眼症候群 1）および海外文献の報告が認められた。</p> <p>②経口剤との因果関係を否定できない症例が集積されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データが限られていることより、市販後の副作用等の発現状況について把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

急性膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 経口剤との因果関係を否定できない症例が海外文献において報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 承認申請時の国内臨床データが限られていることより、市販後の副作用等の発現状況について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
白血球減少，好中球減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 経口剤との因果関係を否定できない重篤な「白血球減少」や「好中球減少」の報告が集積されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 承認申請時の国内臨床データが限られていることより、市販後の副作用等の発現状況について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
発癌性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されている。 • Rustia,M.et al. : J.Natl.Cancer Inst.,1972,48(3),721 • Roe,F.J.C.et al. : Surgery,1983,93(1),158 • Rustia,M.et al. : J.Natl.Cancer Inst.,1979,63(3),863</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データが限られていることより，市販後の副作用等の発現状況について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1.2. 有効性に関する検討事項

<p>使用実態下における有効性</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内において本剤（注射剤）の使用経験が限られていることから，使用成績調査を実施し使用実態下における安全性と有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【目的】 使用実態下における安全性と有効性の確認</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間を2年<u>2</u>ヵ月間とする。 目標症例数：100例</p> <p>設定根拠：本剤の臨床試験（A6831005試験）で認められた最も頻度の低い副作用を参考にし、真の発現率が3%の副作用を95%の確率で検出できる例数として目標症例数を100例と設定した。この例数で本調査を実施することで、臨床試験で対象とした腹腔内感染症、骨盤内炎症性疾患およびその関連疾患（以下、PID）以外の疾患に対象を拡大して本剤を使用した際の副作用の種類ならびに発現頻度が、A6831005試験で認められたものと同様の傾向であるかを検討することが可能である。医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクに記載した事象については、発現頻度が高くなく使用成績調査のみでは十分な情報を検出できない可能性もあるが、使用成績調査において該当症例を収集した場合は、使用成績調査の枠組みで調査を実施する。また、これらの事象については通常の医薬品安全性監視活動の中でも監視する。</p> <p>調査例数を100例とした場合、臨床試験で対象とした腹腔内感染症およびPID以外の疾患に対象を拡大して本剤を使用した際の有効率、主な対象疾患ごとの部分集団解析での有効率において、臨床試験と同程度の例数が集積されることが期待できることから、使用実態下での有効性が臨床試験の結果と大きく異ならないことを確認できる。</p> <p>対象患者：これまでにメトロニダゾール（注射剤）の使用経験を認めず、予定される効能・効果の疾患に対して本剤が投与された患者（過去にメトロニダゾール（経口剤・膣錠）の使用経験のある患者は除外せずに対象に含める）。</p> <p>調査方法：プロスペクティブ調査 観察期間：投与開始から投与終了日まで（最大8週間）とする。 データ収集方法：紙調査票 対象施設：本疾患領域の専門医が在籍し、本剤が処方できる施設</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験および国内臨床研究の結果から日本人におけるメトロニダゾール注射剤の安全性は、現在までに得られているメトロニダゾール（経口剤、膣錠および注射剤）の安全性プロファイルと同様であることが確認された。メトロニダゾール注射剤は日本人での使用経験が限られている。したがって、日本人における臨床現場での使用経験に基づく本剤の薬物プロファイルを確認するため、追加の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>	

<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。・既存の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。・文献等により本剤の耐性化に関する情報収集を行い、耐性化に関する新たな情報を確認した際には臨床分離株の本薬に対する感受性推移の把握を目的とした特定使用成績調査の実施を検討する。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から2，4， 6ヵ月後	終了	作成済（2015 年5月提出）
使用成績調査	100例	安全性定期報告の時期	実施中	安全性定期報告として報告書を作成する 最終報告として再審査申請時に再審査申請資料（添付資料）を作成する

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	100例	安全性定期報告の時期	実施中	安全性定期報告として報告書を作成する 最終報告として再審査申請時に再審査申請資料（添付資料）を作成する

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了