

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アネメトロ点滴静注液500mg  
[一 般 名] メトロニダゾール  
[申 請 者 名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、部会における議論を踏まえ、本品目の用法・用量について、下記のとおり記載整備を行う。この変更による、その他の審査結果の変更はない。

### 記

変更後	変更前
通常、成人にはメトロニダゾールとして <u>1 回 500mg を 1 日 3 回、20 分以上かけて点滴静注する。</u> なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、 <u>1 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。</u>	通常、成人にはメトロニダゾールとして <u>1日1500mg（力価）を3回に分けて20分以上かけて点滴静注する。</u> なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、 <u>1日2000mg（力価）を4回に分けて投与できる。</u>

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 14 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] アネメトロ点滴静注液 500mg  
[一 般 名] メトロニダゾール  
[申 請 者 名] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 7 月 29 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (100.0mL) 中にメトロニダゾール 500mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 14 日

[販 売 名] アネメトロ点滴静注液 500mg

[一 般 名] メトロニダゾール

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 7 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の嫌気性菌による感染症、感染性腸炎及びアメーバ赤痢に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

なお、国内第Ⅲ相試験で認められた消化器症状及び海外製造販売後に報告された神経学的症状の発現状況、並びに本剤 500mg 1 日 4 回投与を受けた患者における安全性及び有効性等については、製造販売後において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

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. 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

[用法・用量] 通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500mg（力価）を 3 回に分けて 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 日 2000mg（力価）を 4 回に分けて投与できる。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アネメトロ点滴静注液 500mg
[一 般 名]	メトロニダゾール
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル (100.0mL) 中にメトロニダゾール 500mg を含有する注射剤
[申請時効能・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、破傷風菌、ガス壊疽菌群、クロストリジウム属、ユウバクテリウム属、ゲメラ属、パルビモナス属、エガセラ属、ベイヨネラ属 ＜適応症＞ 各種嫌気性菌感染症 2. アメーバ赤痢
[申請時用法・用量]	通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500mg (力価) を 3 回に分けて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1 日 2000mg (力価) を 4 回に分けて点滴静注する。

### 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

メトロニダゾール（以下、「本薬」）は、菌体又は原虫内の酸化還元系の反応により還元され、ニトロソ化合物に変換されることにより、偏性嫌気性菌又は原虫に対して、それぞれ抗菌活性又は抗原虫活性を示す。本薬は、国内外のガイドライン<sup>1, 2, 3, 4)</sup> 及び成書<sup>5)</sup> において、嫌気性菌による感染症に対する治療薬として推奨されている。原疾患が重症である場合には、患者が易感染性状態であるため、嫌気性菌による感染症が難治化・重篤化する場合が多く、内服困難となった重症患者においては注射剤による治療が必要とされている。

厚生科学研究費補助金政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病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（以下、「熱帯病治療薬研究班」）による「寄生虫薬物治療の手引き-2010-」において、アメーバ性大腸炎及びアメーバ性肝膿瘍に対する第 1 選択

<sup>1)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編, 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007, 第 1 版

<sup>2)</sup> Stevens DL et al, *Clin Infect Dis*, 41(10): 1373-1406, 2005

<sup>3)</sup> Solomkin JS et al, *Clin Infect Dis*, 50(2): 133-164, 2010

<sup>4)</sup> Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Recomm Rep*, 59(RR-12): 1-110, 2010

<sup>5)</sup> Kasper DL et al, Infections due to mixed anaerobic organism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed.*: 1331-1339, 2012

薬として本薬経口剤が推奨されており、経口投与が困難な患者では本薬の注射剤の使用が推奨されている。

本邦では、本薬の錠剤（フラジール錠 250mg<sup>6)</sup>）及び経口剤（フラジール内服錠 250mg<sup>7)</sup>、アスゾール錠 250mg）が市販されているものの、本薬の注射剤（以下、「本剤」）は開発されていなかったことから、2010年4月に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は嫌気性菌感染症及びアメーバ赤痢に対する医療上の必要性が高いと評価され、ファイザー株式会社により開発された。

今般、申請者により、嫌気性菌感染症〔腹腔内感染症及び骨盤内炎症性疾患（以下、「PID」）〕患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A6831005試験）が実施され、本剤の有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えられたことから、本剤の製造販売承認申請が行われた。

なお、海外において本剤は、平成26年3月現在、30カ国以上で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬のメトロニダゾールは、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX）により原薬等登録原簿（MF登録番号 XXXXXXXXXX）に登録されている。

また、原薬の管理は、日本薬局方（日局）「メトロニダゾール」による規格及び試験方法の他、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定されている。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は100mL中に原薬500mgを含有する注射液である。製剤には、塩化ナトリウム、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

##### 2) 製造方法

製剤は薬液調製、ろ過、充てん、滅菌からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされている。

##### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験〔紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）〕、赤外吸収スペクトル〕、pH、純度試験〔XXXXXXXXXX〕、類縁物質<液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）>〕、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

<sup>6)</sup> 1961年に「トリコモナス膣炎」を効能・効果として承認されて以降、厚生労働省による医療上の必要性の高い医薬品としての開発要請に基づき2012年に「細菌性膣症」に関する効能・効果及び用法・用量が承認された。

<sup>7)</sup> 1961年に「トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）」を効能・効果として承認されて以降、2007年及び2010年に「ヘリコバクター・ピロリ感染症」に関する効能・効果及び用法・用量が承認された。その後、厚生労働省による医療上の必要性の高い医薬品としての開発要請に基づき、2012年に「嫌気性菌感染症（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、PID、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍）、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症」及び「細菌性膣症」の効能・効果が、2013年に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の効能・効果がそれぞれ承認された。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	状態	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	倒立	60%RH	ガラスバイアル、ゴム栓、 アルミニウムキャップ(密栓)	24 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	倒立	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラスバイアルに充てんされ、XXXXXXXXXX ゴム栓及びアルミニウムキャップで密栓され、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

##### (1) 他の薬剤との配合変化について

機構は、本剤と配合変化を起こしうる薬剤（輸液）に関する情報の医療現場への提供について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤はメトロニダゾールを溶解した水性注射剤であることから、本剤の投与時には他の輸液による溶解作業等が不要である。また、配合変化試験を実施した場合でも、他剤との混合を保証するものではないことから、本剤は他剤と混合せずに使用することを想定している旨を添付文書で注意喚起することを予定している。ただし、本剤の製造販売後に、医療現場から配合変化に関する情報が要望される可能性を考慮し、本剤との併用が予想される抗菌薬を中心に、配合変化試験を実施する予定である。

機構は、本剤投与時に他剤と混合又は同じ輸液ラインで投与することにより、配合変化が生じるリスクを可能な限り排除するため、本剤と併用される可能性のある薬剤について配合変化試験を実施し、得られた情報については、適切に情報提供を行う必要があると考える。

#### 3. 非臨床に関する資料

本剤は、新投与経路医薬品としての申請であることから、薬理試験成績（効力を裏付ける試験として本薬の抗菌活性に関する試験）、静脈内投与による吸収・分布・代謝・排泄に関する試験成績及び静脈内投与による毒性試験成績等が公表文献（参考資料）も含めて提出されている。

##### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）において分離された嫌気性菌の本薬に対する感受性が検討された。また、参考資料として、殺菌作用及び Post-Antibiotic Effect（以下、「PAE」）、赤痢アメーバの本薬に対する感受性に関する公表文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 嫌気性菌に対する本薬の抗菌作用

i) 国内第Ⅲ相試験で得られた臨床分離株の各被験薬に対する感受性 (5.3.5.2.1-2)

国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) で得られた臨床分離株 (分離年: 20■■~20■■ 年) に対する各被験薬の抗菌活性が Clinical and Laboratory Standards Institute の方法に準じた寒天平板希釈法又は微量液体希釈法にて測定された。結果は、表 2 のとおりであった。

表 2 国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性

菌種 (菌株数)	被験薬	MIC 又は MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i> ( <i>B. fragilis</i> ) (7)	本薬	1 - 2
	CLDM	0.25 - >128
	CTRX	4 - >128
	CFPM	16 - >128
	CZOP	8 - >64
	MEPM	0.12 - 2
	SBT/ABPC	1 - 8
	SBT/CPZ	2 - 8
	TAZ/PIPC	0.25 - 0.5
	PCG	8 - >128
	ABPC	2 - >128
	PIPC	2 - >128
<i>Bacteroides salyersiae</i> ( <i>B. salyersiae</i> ) (1)	本薬	1
	CLDM	0.5
	CTRX	32
	CFPM	64
	CZOP	>64
	MEPM	0.12
	SBT/ABPC	2
	SBT/CPZ	2
	TAZ/PIPC	0.5
	PCG	16
	ABPC	32
	PIPC	32
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ( <i>B. thetaiotaomicron</i> ) (3)	本薬	0.25 - 2
	CLDM	2 - 4
	CTRX	64 - >128
	CFPM	>128
	CZOP	>64
	MEPM	0.12 - 0.5
	SBT/ABPC	1 - 4
	SBT/CPZ	8
	TAZ/PIPC	8
	PCG	16 - >128
	ABPC	32 - >128
	PIPC	16 - >128
<i>Bacteroides vulgatus</i> ( <i>B. vulgatus</i> ) (2)	本薬	0.25, 2
	CLDM	>128
	CTRX	>128
	CFPM	>128
	CZOP	>64
	MEPM	0.25, 0.5
	SBT/ABPC	8, 16
	SBT/CPZ	4, 8
	TAZ/PIPC	2, 8
	PCG	>128
	ABPC	>128
	PIPC	128, >128

菌種 (菌株数)	被験薬	MIC 又は MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Bacteroides xyloxydans</i> ( <i>B. xyloxydans</i> ) (1)	本薬	1
	CLDM	>128
	CTRX	32
	CFPM	128
	CZOP	>64
	MEPM	0.12
	SBT/ABPC	1
	SBT/CPZ	8
	TAZ/PIPC	1
	PCG	16
	ABPC	16
	PIPC	8
<i>Bacteroides ovatus</i> ( <i>B. ovatus</i> ) (1)	本薬	2
	CLDM	1
	CTRX	>128
	CFPM	>128
	CZOP	>64
	MEPM	0.5
	SBT/ABPC	8
	SBT/CPZ	8
	TAZ/PIPC	4
	PCG	>128
	ABPC	>128
	PIPC	>128
<i>Prevotella disiens</i> ( <i>P. disiens</i> ) (1)	本薬	2
	CLDM	≦0.06
	CTRX	0.25
	CFPM	1
	CZOP	0.5
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	≦0.06
	SBT/CPZ	2
	TAZ/PIPC	≦0.06
	PCG	≦0.06
	ABPC	≦0.06
	PIPC	1
<i>Prevotella intermedia</i> ( <i>P. intermedia</i> ) (1)	本薬	0.5
	CLDM	≦0.06
	CTRX	≦0.06
	CFPM	0.25
	CZOP	0.25
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	≦0.06
	SBT/CPZ	0.25
	TAZ/PIPC	≦0.06
	PCG	≦0.06
	ABPC	≦0.06
	PIPC	0.12
<i>Prevotella timonensis</i> ( <i>P. timonensis</i> ) (1)	本薬	2
	CLDM	≦0.06
	CTRX	≦0.06
	CFPM	4
	CZOP	2
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	≦0.06
	SBT/CPZ	0.12
	TAZ/PIPC	≦0.06
	PCG	≦0.06
	ABPC	≦0.06
	PIPC	0.12



菌種 (菌株数)	被験薬	MIC 又は MIC 範囲 (μg/mL)
<i>Porphyromonas uenonis</i> ( <i>Por. uenonis</i> ) (1)	本薬	2
	CLDM	≦0.06
	CTRX	≦0.06
	CFPM	≦0.06
	CZOP	0.12
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	0.12
	SBT/CPZ	≦0.06
	TAZ/PIPC	≦0.06
	PCG	≦0.06
	ABPC	0.12
PIPC	0.12	
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ( <i>F. nucleatum</i> ) (2)	本薬	≦0.06
	CLDM	≦0.06
	CTRX	0.5, 1
	CFPM	4, 8
	CZOP	8
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	≦0.06, 0.25
	SBT/CPZ	0.12, 0.5
	TAZ/PIPC	≦0.06, 0.25
	PCG	≦0.06, 0.12
	ABPC	≦0.06, 0.25
PIPC	≦0.06, 0.25	
<i>Clostridium</i> sp. (1)	本薬	≦0.06
	CLDM	0.25
	CTRX	1
	CFPM	2
	CZOP	4
	MEPM	0.12
	SBT/ABPC	1
	SBT/CPZ	1
	TAZ/PIPC	0.12
	PCG	0.5
	ABPC	1
PIPC	0.12	
<i>Gemella morbillorum</i> ( <i>G. morbillorum</i> ) (1)	本薬	>128
	CLDM	≦0.06
	CTRX	0.5
	CFPM	0.12
	CZOP	0.12
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	0.12
	SBT/CPZ	0.25
	TAZ/PIPC	0.12
<i>Parvimonas micra</i> ( <i>Pa. micra</i> ) (2)	本薬	0.5
	CLDM	≦0.06, 0.25
	CTRX	≦0.06
	CFPM	≦0.06
	CZOP	≦0.06
	MEPM	≦0.06
	SBT/ABPC	≦0.06
	SBT/CPZ	≦0.06
	TAZ/PIPC	≦0.06
	PCG	≦0.06
	ABPC	≦0.06
PIPC	≦0.06	

菌種 (菌株数)	被験薬	MIC 又は MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Eggerthella lenta</i> ( <i>E. lenta</i> ) (1)	本薬	1
	CLDM	0.12
	CTRX	128
	CFPM	128
	CZOP	32
	MEPM	0.5
	SBT/ABPC	1
	SBT/CPZ	64
	TAZ/PIPC	16
	PCG	2
	ABPC	1
	PIPC	16

CLDM : クリンダマイシン、CTRX : セフトリアキソンナトリウム、CFPM : セフェピム、CZOP : セフォゾプラシム、MEPM : メロペネム、SBT/ABPC : スルバクタム/アンピシリン、SBT/CPZ : スルバクタム/セフォペラゾン、TAZ/PIPC : タゾバクタム/ピペラシリン、PCG : ペニシリン G、ABPC : アンピシリン、PIPC : ピペラシリン

## ii) 国内臨床分離株の本薬に対する感受性

国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) では十分な株数が得られておらず、国内臨床分離株の本薬に対する感受性に関する公表文献<sup>8, 9, 10)</sup> が併せて提出された。各菌種に対する本薬の MIC<sub>90</sub> 及び MIC 範囲は、表 3 のとおりであった。

表3 国内公表文献における臨床分離株の本薬に対する抗菌活性

菌種 (株数)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	調査年度
<i>B. fragilis</i> (25)	1	0.5 - 1	2000~2007 年 <sup>8)</sup>
<i>B. thetaiotaomicron</i> (25)	2	0.25 - 2	
<i>B. fragilis</i> group (16)	2	0.06 - 2	
<i>P. intermedia</i> (25)	1	0.125 - 4	
<i>P. melaninogenica</i> (23)	2	0.25 - 2	
<i>Porphyromonas</i> spp. (25)	0.25	≤0.015 - 0.25	
<i>Fusobacterium</i> spp. (24)	0.5	≤0.015 - 0.5	
<i>Desulfovibrio</i> spp. (15)	0.25	0.03 - 0.25	
<i>Finegoldia magna</i> (25)	1	0.25 - 1	
<i>Pa. micra</i> (25)	1	0.25 - 2	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ( <i>P. anaerobius</i> ) (23)	0.5	0.06 - 0.5	
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> ( <i>P. asaccharolyticus</i> ) (21)	2	0.125 - 2	
<i>Eggerthella/Eubacterium</i> spp. (13)	0.5	0.125 - 0.5	
<i>Clostridium difficile</i> ( <i>C. difficile</i> ) (19)	1	0.25 - 2	
<i>Clostridium perfringens</i> ( <i>C. perfringens</i> ) (19)	2	0.25 - 2	
<i>G. morbillorum</i> (10)	1	-	1997~1999 年 <sup>9)</sup>
<i>Veillonella</i> spp. (9)	2	0.25 - 2	1999~2003 年 <sup>10)</sup>

また、*Clostridium tetani* (*C. tetani*) について、1971 年に国内で分離された 2 株に対する本薬の MIC は 0.7µg/mL<sup>11)</sup> であり、2007 年に海外で分離された株に対する本薬の MIC<sub>90</sub> は 0.75µg/mL<sup>12)</sup> であった。

## iii) 国内臨床分離株の本薬に対する感受性の経年変化

国内臨床分離株の本薬に対する感受性推移について、2000 年以降に得られた嫌気性菌の臨床分離株の本薬に対する感受性 (「i) 国内第Ⅲ相試験で得られた臨床分離株の各被験薬に対する感受性」又は「ii) 国内臨床分離株の本薬に対する感受性」の項参照) と 1990 年代以前の公表文献<sup>9, 13, 14, 15)</sup>

<sup>8)</sup> Tran CM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55(5): 2398-2402, 2011

<sup>9)</sup> Kuriyama T et al, *Oral Microbiol Immunol*, 17(2): 132-135, 2002

<sup>10)</sup> Roberts SA et al, *J Antimicrob Chemother*, 57(5): 992-998, 2006

<sup>11)</sup> 上野一恵 他, *Chemotherapy*, 19(2): 111-114, 1971

<sup>12)</sup> Campbell JI et al, *Am J Trop Med Hyg*, 80(5): 827-831, 2009

<sup>13)</sup> 中村文子 他, *日本嫌気性菌感染症研究*, 31: 41-47, 2001

<sup>14)</sup> Tanaka-Bandoh K et al, *Clin Infect Dis*, 20(Suppl 2): S352-355, 1995

における嫌気性菌の臨床分離株の本薬に対する感受性が比較された。その結果、1990年代以前の臨床分離株では報告されていない *Eggerthella/Eubacterium* 属及び *Parvimonas* 属並びに2000年以降の臨床分離株で報告されていない *Gemella* 属を除き、MIC<sub>90</sub>及びMIC範囲は概ね2倍程度の差異であったことから、これらの嫌気性菌の本薬に対する感受性に耐性化の傾向は認められていないと申請者は説明している。

#### iv) 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について

近年の海外臨床分離株の本薬に対する感受性は、表4のとおりであり、近年の国内臨床分離株の本薬に対する感受性（「i）国内第Ⅲ相試験で得られた臨床分離株の各被験薬に対する感受性」及び「ii）国内臨床分離株の本薬に対する感受性」の項参照）と比較した結果、海外において近年の感受性の報告がなされていない *Eggerthella* 属及び国内において近年の感受性の報告がなされていない *Veillonella* 属を除き、国内臨床分離株のMIC<sub>90</sub>及びMIC範囲は、概ね2倍程度の差異であったことから、国内外の本薬に対する感受性は概ね同等であると申請者は説明している。

表4 海外臨床分離株に対する本薬の抗菌活性

菌種 (株数)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)	調査年度
<i>P. anaerobius</i> (4)	—	0.032 — 0.25	2002~2004年 <sup>16)</sup>
<i>B. fragilis</i> (77)	0.75	0.094 — 6	2005~2007年 <sup>17)</sup>
<i>Prevotella</i> spp. (45)	4	0.12 — 8	1999~2003年 <sup>10)</sup>
<i>Porphyromonas gingivalis</i> . (50)	0.5	0.016 — ≥1	2008~2009年 <sup>18)</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. (24)	0.38	≤0.016 — 1	2005~2007年 <sup>17)</sup>
<i>Clostridium</i> spp. (19)	3	0.016 — 4	2005~2007年 <sup>17)</sup>
<i>Eubacterium</i> spp. (10)	0.5	0.12 — 1	1999~2003年 <sup>10)</sup>
<i>Pa. micra</i> (27)	0.25	0.032 — >256	2002~2004年 <sup>16)</sup>

#### v) 殺菌作用及びPAE (参考 4.2.1.1.1)

*B. fragilis* の臨床分離株及び標準株 (合計4株) に対して本薬 MIC (0.125~0.5µg/mL) の2~16倍の濃度で本薬を1時間暴露させ、経時的な生菌数が測定された結果、本薬は濃度依存的に殺菌作用を示した<sup>19)</sup>。

また、*B. fragilis* に本薬 MIC (0.125~0.5µg/mL) の4倍の濃度で本薬を1時間暴露させ、経時的な生菌数が測定されたところ、PAEは3.9時間であった<sup>19)</sup>。

#### ② 赤痢アメーバに対する本薬の作用 (参考 4.2.1.1.2、参考 4.2.1.1.3)

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) の分離株と本薬 0.8~100µmol/L を低酸素状態<sup>20)</sup> で24時間培養した際の本薬に対する感受性が測定された。結果は表5のとおりであり、本薬のMIC範囲は12.5~100µmol/L (2.1~17.1µg/mL) であった<sup>21)</sup>。

<sup>15)</sup> 品川長夫 他, *Jpn J Antibiot*, 60(4): 206-220, 2007

<sup>16)</sup> Veloo AC et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55(3): 1199-1203, 2011

<sup>17)</sup> Glupczynski Y et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(3): 261-267, 2009

<sup>18)</sup> Japoni A et al, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(7): e1031-1035, 2011

<sup>19)</sup> Valdimarsdóttir M et al, *Clin Microbiol Infect*, 3(1): 82-88, 1997

<sup>20)</sup> Anaerocult® A (嫌氣的無酸素状態を作り出す装置) により低酸素状態とされた。

<sup>21)</sup> Upcroft JA et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 45(6): 1810-1814, 2001

表5 赤痢アメーバに対する本薬の抗菌活性

赤痢アメーバの分離株	MIC (μmol/L) <sup>a)</sup>	MIC 範囲 (μmol/L)	試験回数
HTH-56:MUTM (親株)	12.5	12.5 - 50	4
HTH-56:MUTM-M1 (耐性株)	25	25 - 100	4
HM1:IMSS (耐性株)	25	25	3
HM1:IMSS-M1 (耐性株)	25	25 - 100	2

a) 最も出現頻度の高かった MIC 値 (HM1:IMSS-M1 は低い方の MIC 値)

また、患者から臨床分離（分離年不明）した赤痢アメーバと本薬 20μmol/L (3.4μg/mL) を 48 又は 72 時間培養した際の阻害活性が検討された結果、コントロール（溶媒）と比較し、それぞれ 77.4% 及び 91.9%の生育阻害を示した<sup>22)</sup>。

## (2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

## (3) 安全性薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

### <審査の概略>

#### (1) 嫌気性菌による感染症の国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性について

提出された資料から、*G. morbillorum* を除く、各種嫌気性菌及び赤痢アメーバに対する本薬の抗菌活性については、大きな問題はなく、国内外における本薬の感受性の経年的な変動は大きくないことを確認した。ただし、*G. morbillorum* については、1997～1999 年の分離株に対する本薬の MIC<sub>90</sub> は 1μmol/L<sup>9)</sup> であったが、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験、分離年 20██～20██ 年）では、臨床分離株（1 株）に対する本薬の MIC は>128μmol/L であり、検討された株数が少なく、近年分離された株に対する本薬の抗菌作用については不明であると考えられる。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請に際し、サルに本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C 標識体を急速及び点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された 1 試験の成績並びにマウス及びラットにおける本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表文献<sup>23)</sup> が参考資料として提出された。

本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C 標識体を用いた試験における血中、血漿中、組織中、尿中及び糞中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター及びオートラジオグラフィーが、また、代謝物の検出には薄層クロマトグラフィーが用いられた。

なお、薬物動態パラメータは平均値で示している。

#### (1) 吸収（参考 4.2.2.2.1、参考 4.2.2.2.2）

雌 Wistar ラット（5 例）に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg を単回急速静脈内投与した際の血中放射能濃度の推移に基づき、2-コンパートメントモデルを用いた解析が行われた<sup>24)</sup>。その結果、分布相及び終

<sup>22)</sup> Espinosa A et al, *Parasitol Res*, 111(6): 2473-2477, 2012

<sup>23)</sup> 2012 年 8 月時点で PubMed より「metronidazole AND distribution AND mice」、「pharmacokinetics AND metronidazole AND rat」、「pharmacokinetic AND metronidazole AND man」又は「bioavailability AND metronidazole AND rat」をキーワードとして検索された。

<sup>24)</sup> Buttar HS et al, *Arch Int Pharmacodyn*, 245(1): 4-19, 1980

末相における消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）はそれぞれ 1.14 時間及び 10.93 時間、体循環コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（以下、「 $V_c$ 」及び「 $V_d$ 」）はそれぞれ 0.57L/kg 及び 0.77L/kg、定常状態の分布容積（以下、「 $V_{dss}$ 」）は 1.34L/kg であった。また、血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC」）は 88.62 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、全身クリアランス（以下、「CL」）は 114.74mL/h/kg であった。

雌アカゲザル（4 例）に本薬塩酸塩の  $^{14}\text{C}$  標識体 1.21mg/kg（本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体として 1mg/kg）を単回急速静脈内投与した際の血漿中放射能濃度は多相性の消失パターンを示し、投与 0.083～10 時間及び投与 48～96 時間における  $t_{1/2}$  はそれぞれ 4.1 時間及び 132 時間であった。未変化体の血漿中濃度は一相性の消失パターンを示し、 $t_{1/2}$  は 3.77 時間であり、また、投与 4 及び 24 時間後の血漿中放射能中の未変化体の割合は、それぞれ 79 及び 54% であった。また、 $V_{dss}$  は 966L/kg、CL は 10.0mL/min であった。

雌アカゲザル（3 例）に本薬塩酸塩の  $^{14}\text{C}$  標識体 50mg/kg を単回点滴静脈内投与した際<sup>25)</sup> の血漿中未変化体濃度は、投与 1 時間後で 14.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与 8 時間後で 13.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、投与 8 時間後における血漿中放射能中の未変化体の割合は 85% であった。

## (2) 分布（参考 4.2.2.3.1）

雄アルビノマウス（12 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.18mg を単回急速静脈内投与した際の組織中放射能濃度が検討された<sup>26)</sup>。投与 0.33 時間後に肝臓及び腎臓で高い放射能が認められ、それぞれ血中放射能濃度の 2.62 及び 1.81 倍であった。その他の組織では、血中放射能濃度の 0.83～1.20 倍であった。投与 1 及び 4 時間後では、肝臓（血中放射能濃度の 3.26～8.09 倍）、腎臓（血中放射能濃度の 1.85～1.87 倍）の他に、胃、小腸、大腸及び肺においても血中放射能濃度の 1.31～2.22 倍とやや高い放射能が認められた。投与 24 時間後では、肝臓において血中放射能濃度の 4.46 倍と血中よりも高い放射能が認められたが、最高肝臓中放射能濃度の 10% 以下まで低下しており、その他の組織では血中放射能濃度の 0.10～0.49 倍であった。

妊娠アルビノマウス（6 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.378～0.39mg を単回急速静脈内投与した際の胎児の組織中濃度と母動物の血中濃度はほぼ同程度であり、本薬は血液－胎盤関門を通過することが示された<sup>26)</sup>。

ヒトにおける本薬（1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の血漿タンパク結合率は、それぞれ 8.1 及び 11.2% であった<sup>27)</sup>。

<sup>25)</sup> 投与薬液の半量を 1 時間かけて点滴静脈内投与した後、残りを 7 時間かけて投与された（単回急速静脈内投与した際の薬物動態パラメータに基づき、点滴静脈内投与後 1 時間で血漿中本薬濃度を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （嫌気性菌に対して殺菌的な濃度）まで上昇させ、当該濃度を 7 時間維持する投与方法として設定）。

<sup>26)</sup> Placidi GF et al, *Arch Int Pharmacodyn*, 188(1): 168-179, 1970

<sup>27)</sup> Schwartz DE et al, *Chemotherapy*, 22(1): 19-29, 1976

### (3) 代謝 (参考 4.2.2.4.1、参考 4.2.2.4.2)

ラット、サル及びヒトにおける本薬の推定代謝経路は図 1 のとおりである。

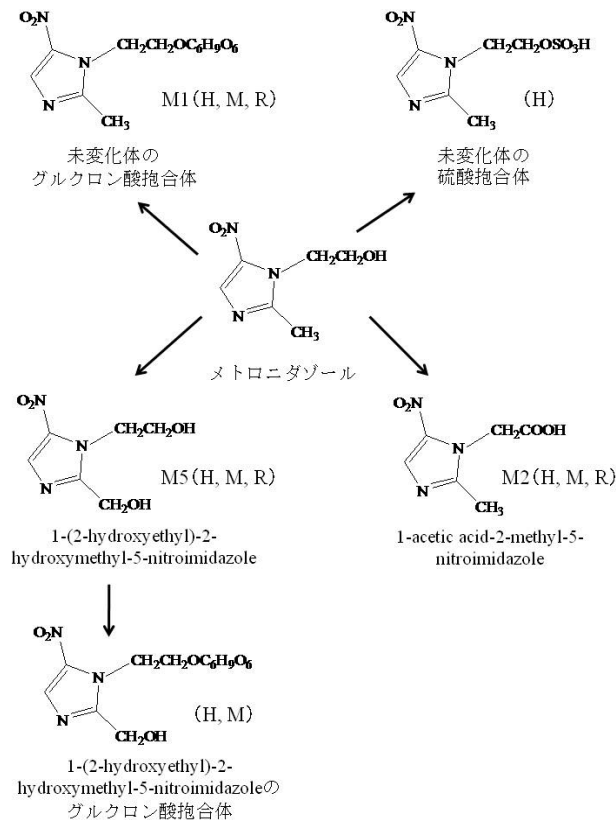


図1 本薬のラット、サル及びヒトにおける推定代謝経路  
R：ラット、M：サル、H：ヒト

雌 Wistar ラット (5~6 例) に対し、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体  $10\text{mg/kg}$  を単回急速静脈内投与した際、尿中から未変化体及び 5 つの代謝物 (M1、M2、M3、M4 及び M5)<sup>28)</sup> が検出された。投与 0~12 時間後では、投与放射能に対する未変化体の尿中排泄率は 18.3% であり、代謝物では M2 が最も高い排泄率 (14.4%) であった。

雌アカゲザル (4 例) に対し、本薬塩酸塩の  $^{14}\text{C}$  標識体  $1.21\text{mg/kg}$  (本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体として  $1\text{mg/kg}$ ) を単回急速静脈内投与した際、投与 0.5 及び 3 時間後における血漿中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 85% 及び 76% であり、代謝物として M2 及び M5 が検出されたが、いずれも 5% 以下であった。尿中からは未変化体、M2、M5、未変化体及び M5 のグルクロン酸抱合体等が検出され、投与 0~24 時間における未変化体、M2 及び M5 の尿中放射能に対する割合はそれぞれ 18.3%、27.1% 及び 9.3% であった。投与 0~120 時間後における未変化体、未変化体のグルクロン酸抱合体、M2 及び M5 の糞中放射能に対する割合は、それぞれ 2%、34%、4% 及び 14% であった。

本薬の代謝に関わる酵素について検討された *in vitro* 試験において、本薬をコントロールベクター又は cDNA 発現 CYP 酵素<sup>29)</sup> 存在下でインキュベートしたところ、CYP2A6、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 の関与が示唆され、本薬から M5 への変換率を踏まえると、特に CYP2A6 の関与が大きいこ

<sup>28)</sup> M1：未変化体のグルクロン酸抱合体、M2：1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole、M3 及び M4：化学構造不明の代謝物、M5：1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole (ヒドロキシメトロニダゾール)

<sup>29)</sup> CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7

とが示唆された<sup>30)</sup>。さらに、本薬とヒト肝ミクロソーム、並びにリコンビナント CYP2A6、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 を含むミクロソームを用いた検討結果より、本薬と CYP2A6 の親和性は他の CYP 酵素より高いと考えられ、また、CYP の選択的阻害剤を用いた検討において、抗 CYP2A6 阻害剤のみが M5 の生成を顕著に阻害した (>99%)<sup>30)</sup>。以上の検討結果より、本薬のヒドロキシメトロニダゾール (M5) への代謝には主に CYP2A6 が関与していると考えられた。

#### (4) 排泄 (参考 4.2.2.5.1、参考 4.2.2.5.2)

雌 Wistar ラット (5 例<sup>24)</sup>) に対し、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与した際、投与 24 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ 57.6 及び 14.6%が排泄された。

雌アカゲザル (4 例) に対し、本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C 標識体 1.21mg/kg (本薬の <sup>14</sup>C 標識体として 1mg/kg) を単回急速静脈内投与した際、投与 120 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ 57.8 及び 15.8%が排泄された。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

CYP 基質の化合物の代謝に対する本薬の影響について検討された *in vitro* 試験結果が、以下のとおり報告されている。

ヒト肝細胞を用いて本薬 (50 $\mu$ M) の各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する誘導能が評価された結果、本薬の CYP 分子種に対する強い誘導作用は示されなかった<sup>31)</sup>。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0~300 $\mu$ M) の各種 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B、CYP2C、CYP1A2-2C、CYP2C8-10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A) の触媒反応の阻害が評価された結果、本薬の阻害活性はほとんど示されなかった<sup>31)</sup>。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0~500 $\mu$ M) がミダゾラムの代謝に及ぼす影響について検討された結果、ミダゾラムの代謝に対する本薬の影響は示されなかった<sup>32)</sup>。

以上より、本薬が CYP 基質の代謝を阻害する可能性は低いと考えられている。

### <審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本邦において、本薬経口剤等が長期にわたり市販されていることから、本薬の毒性試験として、単回静脈内投与毒性試験、反復静脈内投与毒性試験及び生殖発生毒性試験成績が提出された。また、本薬の不純物の安全性評価が実施された。なお、反復静脈内投与毒性試験では本薬塩酸塩が投与され、その他の試験では本薬が投与された。

#### (1) 単回静脈内投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1)

雌雄マウスに本薬を単回静脈内投与した時の 50%致死量 (以下、「LD<sub>50</sub>」) は雄 1169mg/kg 及び雌

<sup>30)</sup> Pearce RE et al, *Drug Metab Dispos*, 41(9): 1686-1694, 2013

<sup>31)</sup> Maurice M et al, *FASEB J*, 6(2): 752-758, 1992

<sup>32)</sup> Wang JS et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 56(8): 555-559, 2000

1260mg/kg であり、雄マウスに本薬を単回経口投与した時の LD<sub>50</sub> は 3500mg/kg とされており、毒性所見としては鎮静及び運動失調が認められた。

ラットに本薬を単回静脈内投与した時の LD<sub>50</sub> は雄 1574mg/kg 及び雌 1575mg/kg であり、雄ラットに本薬を単回経口投与した時の LD<sub>50</sub> は 5000mg/kg 超とされており、毒性所見としては鎮静が認められた。また、サルでは単回投与試験は実施されていないが、2 週間静脈内持続投与毒性試験における本薬塩酸塩 120 及び 240mg/kg/日投与群において、急性症状として嘔吐が認められた。

## (2) 反復静脈内投与毒性試験

反復静脈内投与毒性試験として、ラット（4 週間）及びサル（2 週間）静脈内持続投与毒性試験が実施された。本薬塩酸塩投与に関連する主な所見としてサルで嘔吐並びに肝細胞の変性及び壊死を伴う小葉中心性又はびまん性の肝細胞腫大が認められた。

サル（2 週間）静脈内持続投与毒性試験の無毒性量（60mg/kg/日）の本薬の推定 AUC<sub>0-24h</sub> は、国内第 I 相試験（A6831006 試験）における日本人健康成人に本薬 500mg を 1 日 4 回（以下、「QID」）、5 日間投与時の暴露量（AUC<sub>0-24h</sub>）の 0.45 倍と説明されている。

### 1) ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験（参考 4.2.3.2.1）

雌雄アルビノラット（各群雌雄 3 例）に本薬塩酸塩 0（媒体：マンニトール及び 5%デキストロースを含む生理食塩水）、60、150 及び 300mg/kg/日が頸静脈内留置カテーテルを介して 4 週間連日 6 時間静脈内持続投与された。300mg/kg/日群の雌 1 例が投与 25 日に死亡発見され、病理組織学的検査により重度の気管支肺炎が死因と推定されたが、後述する 150mg/kg 群の気管支肺炎が認められた個体と同様に、カニューレ装着操作に伴う感染により気管支肺炎を発症した可能性があること及び本薬のラット 18 週間反復経口投与試験（最高用量 300mg/kg、社内資料）において気管支肺炎が認められていないことから、本薬塩酸塩投与との関連は低いものと判断されている。また、300mg/kg/日群の雌 1 例の右眼に水晶体前囊の混濁が限局的に認められたが、右眼のみの変化であり、同様の所見が他の個体では認められていないことから、本薬塩酸塩投与との関連はないと判断されている。また、150mg/kg/日群の雌 1 例で重度の気管支肺炎が認められたが、カニューレ挿入部位に膿が充満した血腫が認められたことから、カニューレ装着操作に伴う感染によって生じたものと判断されており、本薬塩酸塩投与による影響ではないと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は 300mg/kg/日と判断されている。

### 2) サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験（参考 4.2.3.2.2）

雌雄アカゲザル（各群雌雄 2 例）に本薬塩酸塩 0（媒体：5%デキストロースを含む生理食塩水）、60、120 及び 240mg/kg/日が静脈内に留置したカテーテルを介して 2 週間連日 6 時間静脈内持続投与された。240mg/kg/日群の雌 1 例で黒色水様便並びに鼠径部及び下肢に重度の浮腫が認められたことから、投与 14 日（投与最終日）に切迫屠殺された。120mg/kg/日以上群で黒色便、下痢、嘔吐、240mg/kg/日群で肝細胞の変性及び壊死を伴う小葉中心性又はびまん性の肝細胞腫大が認められた。下痢については体重変化や消化管の病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的に意義のある変化とは判断されなかった。また、対照群を含むすべての群でカニューレ装着部位の炎症性病変が認められたが、所見の程度は対照群と本薬塩酸塩群ではほぼ同等であり、カニューレ装着によると考えられる浮腫が装着側の下肢に認められ、高用量群では浮腫の程度が強い傾向が認められた。240mg/kg/日群



で浮腫の程度が強く認められた個体では、血液学的及び血液生化学的検査値の変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少、カリウム、塩素、カルシウム及びグルコースの減少、AST及びCPKの高値）も認められており、いずれもカニューレ装着による浮腫及び浮腫に伴う組織損傷に関連した変化であると判断されている。

以上より、120mg/kg/日以上で持続的な嘔吐が認められたことから、本試験の無毒性量は60mg/kg/日と判断されている。

### (3) がん原性試験

本申請に際し、本薬のがん原性試験は実施されていない。本薬は国際がん研究機関（IARC：International Agency for Research on Cancer）によって Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）に分類され、本薬の長期経口投与によりラットで乳腺腫瘍の発生及びマウスで肺腫瘍の発生等が報告されており<sup>33)</sup>、本薬経口剤（フラジール内服錠 250mg）の添付文書に当該内容が記載されていることから、本剤の添付文書においても情報提供する予定とされている。一方、本薬は数十年にわたって臨床使用されている実績があり、本薬の臨床使用は通常短期間であり、また、生命に重大な影響を及ぼす嫌気性菌による感染症及びアメーバ赤痢の治療に用いられることから、本薬のがん原性リスクは、治療上のベネフィットを上回るものではないと判断されている。

### (4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性について、本薬のラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びに本薬のラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。本薬投与による母動物及び胚胎児・出生児への影響は認められなかった。

本薬の静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施されていないものの、本薬はラットに経口投与した時の腸管吸収が速やかであり、血中濃度の上昇も早く、血液及び組織内濃度が速やかに平衡に達すること<sup>34)</sup>から、経口投与による生殖発生毒性試験成績は、静脈内投与による生殖発生毒性評価に外挿し得るものと考えられている。

なお、外国人妊婦に本剤を点滴静注した際及び授乳婦に本薬を経口投与した際に、胎児、臍帯動脈血及び乳汁中への本薬の移行が認められている<sup>35)</sup>。

#### 1) ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.5.1.1）

雌雄アルビノラット（各群雄 14 例及び雌 30 例、ただし対照群のみ雌 48 例）に本薬 0（媒体：コーンオイル）、50 及び 200mg/kg/日が雄には交配前 65 日間及び交配期間中、雌には交配前 19 日間及び妊娠期間を通して経口投与された。交配前投与を完了した雌雄（雄は各群 12/14 例を選択）を対照群と本薬群間、対照群間又は同用量の本薬群間の組み合わせで交配させ、妊娠動物のうち半数を妊娠 13 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数及び胎児の性比を検討した。残りの妊娠動物は自然分娩させ、生存出生児については出生 4 及び 21 日目に検査した。雄親動物には本薬投与による明らかな影響は認められなかった。母動物では、本薬群で交配前投与 7 日以降、

<sup>33)</sup> Rusita M et al, *J Natl Cancer Inst*, 48(3): 721-729, 1972, Rusita M et al, *J Natl Cancer Inst*, 63(3): 863-868, 1979

<sup>34)</sup> Ings RM et al, *Xenobiotica*, 5(4): 223-235, 1975

<sup>35)</sup> Karhunen N et al, *Br J Clin Pharmacol*, 18(2): 254-257, 1984, Visser AA et al, *J Antimicrob Chemother*, 13(3): 279-283, 1984, Passmore CM et al, *Br J Clin Pharmacol*, 26(1): 45-51, 1988

交配期間中に平均体重の減少傾向が認められたものの、妊娠期間中の体重推移は対照群とほぼ同様であった。帝王切開群では黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数への本薬投与の影響は認められなかった。自然分娩群では母動物への本薬投与の影響は認められず、出生児については、50mg/kg/日群の死亡出生児 2 例のうち、1 例に頭蓋脊椎裂が認められたが、200mg/kg/日群では異常は認められなかったこと等から本薬投与との関連は低いと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は、雌雄親動物の一般毒性、生殖及び次世代の発生に関して、いずれも 200mg/kg/日と判断されている。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

### ① ラットにおける試験 (参考 4.2.3.5.2.1)

妊娠アルビノラット (各群 24 例) に本薬 0 (媒体: コーンオイル)、50 及び 200mg/kg/日が妊娠 6 日から 15 日まで経口投与された。母動物については本薬投与による毒性は認められなかった。胎児では、約 2/3 で内臓検査及び約 1/3 で骨格検査が実施され、50mg/kg/日群の 1/257 例 (0.4%) で全身性の浮腫、内臓検査では 1/166 例 (0.6%) で片側性の小眼症、骨格検査では 2/91 例 (2.2%) で頭頂間骨及び後頭骨の骨化遅延が認められ、200mg/kg/日群の内臓検査では 1/171 例 (0.6%) で口蓋裂、骨格検査では骨化進行度の軽度な群内変動が認められたが、いずれも発現頻度が低いこと、ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.5.1.1) では同様の所見が認められていないこと及び 50mg/kg/日群の小眼症については 200mg/kg/日群では認められていないこと等から、いずれも本薬投与との関連はないと判断されている。以上より、本試験の母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 200mg/kg/日と判断されている。

### ② ウサギにおける試験 (参考 4.2.3.5.2.2)

妊娠 New Zealand White ウサギ (各群 16 例) に本薬 0 (媒体: コーンオイル)、30 及び 150mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。母動物については 150mg/kg/日群の 1 例が妊娠 23 日に死亡発見されたが、死因が特定されなかったこと及び他に死亡例が認められていないことから本薬投与との関連は低いと判断されている。また、対照群及び 150mg/kg/日群のそれぞれ 1 例で流産が認められた。胚吸収を有する母動物数の増加傾向が用量依存的に認められたが、1 腹あたりの吸収胚数は対照群と本薬群でほぼ同様であったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断されている。胚・胎児については、30mg/kg/日群で、水頭症及び橈骨手根関節の湾曲 (両側性) がそれぞれ 1 例に認められたが、150mg/kg/日群では異常は認められなかったこと及び橈骨手根関節の湾曲が認められた個体の骨格検査では、両前肢における尺骨、橈骨及び中手骨の形成に異常は認められず一過性のもと考えられたこと、さらに橈骨手根関節の湾曲は自然発生性に認められること<sup>36)</sup> 等から本薬投与との関連はないと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児の発生に関していずれも 150mg/kg/日と判断されている。

## 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (参考 4.2.3.5.3.1)

妊娠アルビノラット (各群 24 例) に本薬 0 (媒体: コーンオイル)、50 及び 200mg/kg/日が妊娠 14 日から分娩後 21 日まで経口投与された。母動物及び出生児 (血液学的検査及び行動能力検査等も実施) には本薬投与の影響は認められなかった。F1 出生児の対照群 (雄: 10 例/群) と 200mg/kg/日

<sup>36)</sup> Fratta ID et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 7: 268-286, 1965、Cozens DD, *Fd Cosmet Toxicol*, 3: 695-700, 1965、Gibson JP et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 13(3): 439-447, 1968、Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997

群（雌：10例/群）の交配によって得られたF2において、外脳を呈する死産児1例が認められたが、発現頻度が低く、外脳症は自然発生奇形として報告があること<sup>37)</sup>、F1動物の200mg/kg/日群の雌と200mg/kg/日群の雄を交配させて得られたF2出生児において外脳症は認められていないこと及び200mg/kg/日を投与した母動物から得られたF1胎児では当該奇形は認められていないこと等から本薬投与との関連はないと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び次世代の発生に関していずれも200mg/kg/日と判断されている。

## (5) 局所刺激性試験

サル2週間反復静脈内持続投与毒性試験成績（参考4.2.3.2.2）を用いて、投与局所への影響が評価された。本試験において、カニューレ処置に伴う浮腫の発現頻度及び浮腫の程度の増強が認められた。病理組織学的検査ではカニューレ挿入部位の皮下組織に炎症が認められ、周囲の血管で多細胞性炎症性浸潤、出血及び浮腫、血管内皮細胞の壊死、局所的な血管壁変性（貫壁性）及び壊死、血管周囲線維症を伴う壊死及び血栓が認められたが、いずれの所見についても発現頻度及び程度は対照群と本薬塩酸塩群で同等であったことから、本薬塩酸塩240mg/kg/日までの点滴静脈内投与において明らかな局所刺激性はないものと判断されている。

また、独立した溶血性試験は実施されていないものの、ラット及びサルの反復静脈内持続投与毒性試験において、溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化及び髄外造血の亢進、脾臓のヘモジデリン沈着の変化は認められなかった。

以上より、本薬塩酸塩には臨床使用上懸念される局所刺激性及び溶血性が認められる可能性は低いと判断されている。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 不純物の安全性評価

本剤中には、不純物 類縁物質X\* が最大 ■%含有される可能性があることから、類縁物質X\* の安全性評価がなされた。臨床における本剤の1日最大投与量が2000mgであることから、類縁物質X\* の最大投与量は ■mgとなる。ヒトにおける類縁物質X\* の最大投与量（体重 ■kgのヒトで ■mg/kg）は、ラット単回経口投与時のLD<sub>50</sub>値（1540mg/kg）と比較して ■倍の安全域があり、また、類縁物質X\* の遺伝毒性は陰性との報告がある<sup>38)</sup>。さらに、米国でアメーバ赤痢の治療薬として臨床使用されているornidazole（臨床用量1500mg/日、体重50kgのヒトで30mg/kg/日）を10mg/kg経口投与した時に類縁物質X\* が ■%（約 ■mgに相当）尿中に検出されたとの報告<sup>39)</sup>があり、ornidazoleは成人で1000mg～2000mg/日及び小児で20～30mg/kg/日の臨床用量で忍容性が認められたことが複数の文献<sup>40)</sup>において報告されており、本剤の不純物 類縁物質X\* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと判断されている。

<sup>37)</sup> Nakatsuka T et al, *Cong Anom*, 37: 47-138, 1997

<sup>38)</sup> Cantelli-Forti G et al, *Teratog Carcinog Mutagen*, 3(1): 51-63, 1983

<sup>39)</sup> Schwartz DE et al, *Xenobiotica*, 9(9): 571-581, 1979

<sup>40)</sup> Kurt Ö et al, *Clin Microbiol infect*, 14(6): 601-604, 2008, Ciftci AO et al, *Eur J Surg*, 163(8): 591-596, 1997, Lasserre R et al, *Am J Trop Med Hyg*, 32(4): 723-726, 1983, Von Konow L and Nord CE, *J Antimicrob Chemother*, 11(3): 207-215, 1983, Giamarellou H et al, *Chemotherapy*, 28(6): 502-511, 1982, Stocklund KE et al, *Chemotherapy*, 26(5): 397-401, 1980

## <審査の概略>

機構は、海外臨床研究において本薬経口剤の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は約100%であり、経口投与時と静脈内投与時の本薬の薬物動態は大きく異なることが示唆されており<sup>41)</sup>、既に市販されている本薬経口剤と比較して本剤の臨床での暴露量は同程度であると推定されること及び静脈内投与毒性試験の結果を踏まえると、本剤の臨床使用にあたり、毒性学的に新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、日本人健康成人を対象とした国内第I相試験（A6831006試験）及び日本人腹腔内感染症又は骨盤内炎症性疾患（以下、「PID」）患者を対象とした国内第III相試験（A6831005試験）におけるヒト血漿中本薬及び代謝物（1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole：ヒドロキシメトロニダゾール）濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS法：定量下限0.0500µg/mL）が用いられた。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした国内第I相試験1試験、日本人腹腔内感染症又はPID患者を対象とした国内第III相試験1試験の成績、及び日本人（健康成人及び患者）の母集団薬物動態（以下、「PPK」）の解析結果が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第I相試験2試験の成績が提出された。さらに、本薬の組織移行性等の薬物動態プロファイル並びに薬物動態に対する内因性及び外因性要因について検討された臨床研究に関する資料が参考資料として提出された。本項においては、日本人及び外国人を対象として実施された臨床薬理試験成績（上記4試験）について記述する。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

## (1) 健康成人における検討

### 1) 日本人健康成人を対象とした国内第I相試験（5.3.3.1.1：A6831006試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人（薬物動態評価例数6例）を対象に、本剤500mg単回静脈内投与（20分間点滴投与）、及び本剤500mg QIDにて5日間反復静脈内投与（20分間点滴投与）した<sup>42)</sup>際の血漿中本薬及びヒドロキシメトロニダゾールの薬物動態パラメータは表6のとおりであった。また、トラフ濃度（以下、「C<sub>trough</sub>」）の推移より、血漿中本薬及びヒドロキシメトロニダゾール濃度はそれぞれ投与3及び4日後には定常状態に達することが示唆された。

<sup>41)</sup> Loft S et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 30(4): 467-473, 1986

<sup>42)</sup> 本試験においては、第1日目に本剤500mgが単回静脈内投与（20分間点滴投与）され、第3日目～第8日目に本剤500mg QIDが反復静脈内投与（20分間点滴投与）された。

表6 日本人健康成人に本剤500mgを単回及びQIDにて反復投与したときの薬物動態パラメータ

	単回投与		反復投与	
	本薬	ヒドロキシメトロニダゾール	本薬	ヒドロキシメトロニダゾール
C <sub>max</sub> (µg/mL)	13.11 (23)	0.678 (67)	44.52 (13)	5.240 (32)
AUC (µg·h/mL) <sup>a)</sup>	161.2 (19)	27.40 (52)	205.5 (15)	28.34 (35)
T <sub>max</sub> (h) <sup>b)</sup>	0.317 [0.317, 1.00]	12.0 [12, 12]	0.409 [0.317, 1.00]	1.50 [0.00, 6.00]
t <sub>1/2</sub> (h)	12.35 (22)	18.80 (29)	13.38 (17)	21.92 (18)
CL (L/h)	3.102 (19)	NC	2.438 (16)	NC
V <sub>dss</sub> (L)	51.71 (9)	NC	-	-
R <sub>ac, cmax</sub>	-	-	3.462	7.960
R <sub>ac</sub>	-	-	4.130	14.87

幾何平均 (CV (%))

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、CL : クリアランス、V<sub>dss</sub> : 定常状態における分布容積、R<sub>ac, cmax</sub> : C<sub>max</sub> より算出した累積係数、R<sub>ac</sub> : AUC<sub>0-6h</sub> より算出した累積係数、NC : 未算出

a) AUC は、単回投与時は0 から無限大時間まで (AUC<sub>inf</sub>)、反復投与時は0 から6時間後 (AUC<sub>0-6h</sub>) で記載。

b) 中央値 [最小値, 最大値]

2) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.2 : MED-77-14-122 試験<19■■年■■月>、参考 5.3.3.1.3 : MRC-762-0090 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 14 例、各用量 1~3 例) を対象に、本薬 100、250、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500 及び 4000mg を単回静脈内投与 (8 時間点滴投与) した際の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は図 2 のとおりであり、投与量に比例した。

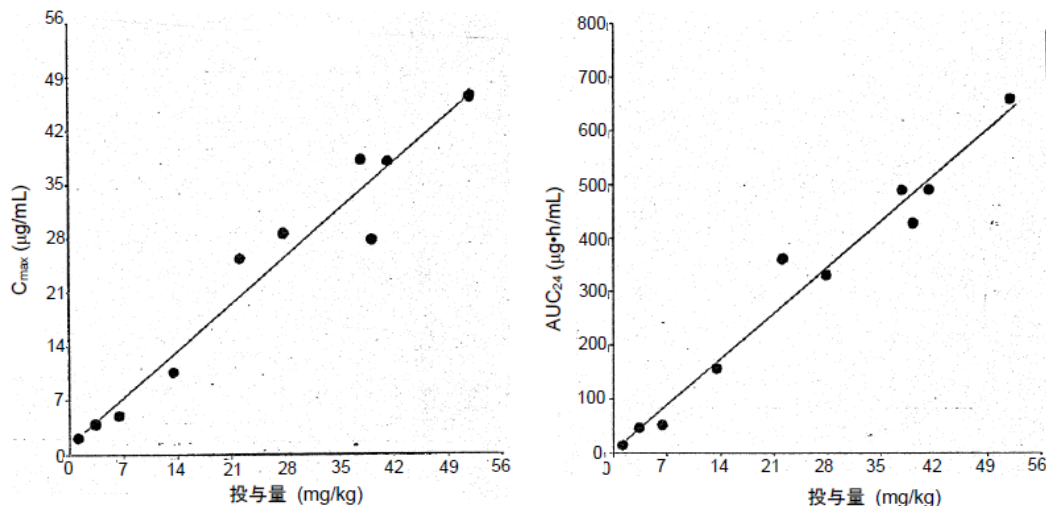


図2 外国人健康成人男性に本薬 100~4000mg を単回静脈内投与した際の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> (平均値)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 46mg を単回静脈内投与 (2 分間静脈内投与) した際の本薬の <sup>14</sup>C 標識体の C<sub>max</sub> は 1.55µg/mL、t<sub>1/2</sub> は 7.70 時間、V<sub>d</sub> は 803mL/kg であった。また、唾液中総放射能の本薬換算濃度は 1.33µg/mL、t<sub>1/2</sub> は 10.7 時間であった。血漿中及び唾液中の総放射能の主要成分は本薬の未変化体であったが、血漿中にはヒドロキシメトロニダゾールも検出され、投与後時間の経過に伴い増加した。投与された総放射能のうち 61.1%が投与 3 日後までの尿中に、6.15%が投与 7 日後までの糞中にそれぞれ排泄され、尿中には、本薬、ヒドロキシメトロニダゾール、1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole、並びに本薬及びヒドロキシメトロニダゾールのそれぞれのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出された。本薬の腎クリアランス (以下、「CL<sub>R</sub>」) は 0.166mL/min/kg であった。

## (2) 患者における検討

### 1) 日本人腹腔内感染症又はPID患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1-1 : A6831005 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人腹腔内感染症又はPID患者(薬物動態評価例数37例)を対象に、本剤500mgを1日3回(以下、「TID」)、3~14日間反復静脈内投与(20分間点滴投与)した際の本薬の $C_{max}$  [範囲]は34.5 [14, 56]  $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{trough}$  [範囲]は17.6 [8.6, 39]  $\mu\text{g/mL}$ であった。

## (3) PPK解析(5.3.3.5.1)

国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅲ相試験で得られた日本人における血漿中本薬及びヒドロキシメトロニダゾール濃度のデータ<sup>43)</sup>を用いてPPK解析が行われ<sup>44)</sup>、本剤投与時の血漿中本薬及びヒドロキシメトロニダゾールの薬物動態、CL及びVに対する共変量<sup>45)</sup>がそれぞれ検討された。

血漿中本薬濃度については2-コンパートメントモデルを用いて、血漿中ヒドロキシメトロニダゾール濃度については、1-コンパートメントモデルを用いて解析された。CL、本薬の中央コンパートメントの分布容積(以下、「 $V_1$ 」)、本薬の末梢コンパートメントの分布容積(以下、「 $V_2$ 」)、及びヒドロキシメトロニダゾールの中央コンパートメントの見かけの分布容積(以下、「 $V_3/F_m$ 」)は、それぞれ1.83L/h、13.3L、37.5L、及び133Lと推定された。また、本薬及びヒドロキシメトロニダゾールの薬物動態パラメータに及ぼす影響が検討され、CLに対して $CL_{CR}$ 及びアルブミンが、 $V_1$ に対して体重が、 $V_2$ に対して性別がそれぞれ共変量として選択され、そのうち $CL_{CR}$ 、アルブミン及び体重と暴露量( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ )との関連が認められた。

## <審査の概略>

### (1) 国内外の薬物動態の異同について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人及び外国人健康成人に対し、本剤500mgを単回静脈内投与した際の本薬の薬物動態パラメータは、表7のとおりであり、 $C_{max}$ には大きな差異は認められず、 $AUC_{inf}$ には日本人と外国人で平均値に差異が認められたものの、日本人と外国人の分布は、ほぼ同様であった。

<sup>43)</sup> A6831005 試験 : 37 例 147 点、A6831006 試験 : 6 例 144 点

<sup>44)</sup> NONMEM ver. IV level 2.0 が用いられた。

<sup>45)</sup> CL では、年齢、体重、性別、クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ )、アルブミン、ビリルビン、AST 及び ALT、V では体重及び性別が検討された。

表 7 日本人及び外国人健康成人に本剤 500mg を単回静脈内投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

試験	人種	例数	点滴時間 (min)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	CL (L/h)	V <sub>d</sub> (L)
A6831006	日本人	6	20	13.4 ± 3.08	12.4 ± 2.7	164 ± 31.4	3.15 ± 0.59	51.9 ± 4.90
臨床研究 <sup>41)</sup>	外国人	8	20	NA	7.3 ± 0.9	101 ± 17	5.0 ± 0.84	50 ± 7
臨床研究 <sup>46)</sup>	外国人	9	20	NA	7.3 ± 1.0	151 ± 42	NA	36 ± 7.9
臨床研究 <sup>47)</sup>	外国人	6	20	9.4 ± 0.5 <sup>a)</sup>	7.9 ± 0.6 <sup>a)</sup>	107 ± 10.7 <sup>a)</sup>	4.8 ± 0.31 <sup>a)</sup>	53.2 ± 1.2 <sup>a)</sup>
臨床研究 <sup>48)</sup>	外国人	9	20	18.0	NA	NA	NA	NA
臨床研究 <sup>49)</sup>	外国人	7	20	NA	7.4 ± 2.2	NA	0.09 ± 0.02 <sup>a, b)</sup>	0.80 ± 0.32 <sup>a, b)</sup>
臨床研究 <sup>50)</sup>	外国人	5	15	11.7 ± 0.6 <sup>a)</sup>	7.7 ± 0.8 <sup>a)</sup>	136 ± 16.6 <sup>a)</sup>	3.9 ± 0.44 <sup>a)</sup>	0.65 ± 0.05 <sup>a, b)</sup>

平均値 ± 標準偏差

C<sub>max</sub> : 最高血中濃度、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、AUC<sub>inf</sub> : 0 から無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、V<sub>d</sub> : 分布容積、NA : データなし

a) 平均値 ± 標準誤差、b) 体重補正值

また、日本人腹腔内感染症患者又は PID 患者及び外国人（嫌気性菌による敗血症患者、健康成人及び外科患者）に、本剤 500mg TID を反復静脈内投与（20 分間点滴投与）した際の本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであり、C<sub>trough</sub> 及び C<sub>max</sub> の平均値は日本人の方が高かったものの、その分布は、ほぼ同様であった。

表 8 日本人及び外国人に本剤 500mg を反復静脈内投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

試験	人種	対象被験者	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
A6831005	日本人	腹腔内感染症患者又は PID 患者	37	34.5 [14, 56]	17.6 [8.6, 39]
臨床研究 <sup>51)</sup>	外国人	敗血症患者	18	27.4 [11, 41]	15.5 [6.4, 26]
臨床研究 <sup>48)</sup>	外国人	健康成人	10	26.0 [14, 60]	12.0 [5, 21]
臨床研究 <sup>52)</sup>	外国人	外科患者	54	28.9 [13, 65] <sup>a)</sup>	18 [5.4, 50]

平均値 [範囲]

C<sub>max</sub> : 最高血中濃度、C<sub>trough</sub> : トラフ濃度

a) 48 例

以上より、本剤 500mg を静脈内投与した際の日本人における本薬の暴露量は、外国人より若干高い傾向が認められた。この要因の一つとして、各試験における薬物濃度の測定法の違いが考えられる。上述の臨床研究のうち、多くの臨床研究において測定法の定量下限値が国内臨床試験における定量下限値を上回っていたことから、この違いが終末相の血中本薬濃度や t<sub>1/2</sub>、AUC<sub>inf</sub> の値に影響を及ぼした可能性が考えられる。

しかしながら、日本人と外国人の暴露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>）の分布に大きな差異は認められていないこと、絶対的 BA が約 100%である本薬経口剤<sup>41)</sup>において、薬物動態、有効性及び安全性に国内外で差異は認められていないことを踏まえると、日本人における暴露量が外国人より大きくなる可能性は否定できないものの、臨床的に問題となる差異ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験と海外臨床研究では血漿中薬物濃度の測定方法が異なると説明されており、日本人と外国人の薬物動態を厳密に比較することは困難と考えるものの、暴露量の分布に大きな差異は認められていないこと、及び絶対的 BA が約 100%である本薬経口剤でも日本人と外国人で薬物動態、有効性及び安全性に大きな違いが認められていないことを踏まえると、現時点で本剤投与時に認められた薬

<sup>46)</sup> Houghton GW et al, *Br J Clin Pharmacol*, 8(4): 337-341, 1979

<sup>47)</sup> Mattila J et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 23(5): 721-725, 1983

<sup>48)</sup> Lau AH et al, *Clin Pharmacokinet*, 23(5): 328-364, 1992

<sup>49)</sup> Muscará et al, *Br J Clin Pharmacol*, 40(5): 477-480, 1995

<sup>50)</sup> Fredricsson B et al, *Gynecol Obstet Invest*, 24(3): 200-207, 1987

<sup>51)</sup> Eykyn SJ et al, *Br Med J*, 2(6049): 1418-1421, 1976

<sup>52)</sup> Ti TY et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 40(10): 2248-2251, 1996

物動態の国内外差が臨床上大きな問題となることはないとする。

## (2) 点滴時間について

機構は、国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における本剤の点滴時間を 20 分間と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

英国添付文書では、嫌気性菌感染症に対する本剤の用法・用量として 1 回 500mg を 20 分間かけて点滴静脈内投与することが設定されていること、本邦において実施された産婦人科領域嫌気性菌感染症患者を対象とした臨床研究<sup>53)</sup>において、本剤 1 回 500mg を 20 分間かけて点滴静脈内投与された 91 例において、注射部位反応等の副作用は報告されておらず、安全性上の大きな問題はないと考えられたこと、注射用抗菌薬では安全性及び忍容性に問題がなければ可能な限り短時間で投与することが、治療効果、患者への負担及び医療現場での利便性の観点から重要と考えられたことから、国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における本剤の点滴時間を 20 分間と設定した。

機構は、国内臨床試験では点滴時間として 20 分と設定していたにも関わらず、本申請用法・用量では点滴時間を規定していない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）成績に基づく PPK 解析（「＜提出された資料の概略＞（3）PPK 解析」の項参照）の最終モデルを用いて、点滴時間を変動させた場合の定常状態時の本剤の薬物動態パラメータを推定した。その結果、日本人患者に本剤 500mg を TID にて点滴静脈内投与した際の定常状態の  $C_{max}$  は、点滴時間が 10 分、20 分、30 分及び 60 分とした場合、それぞれ 44.3、39.2、36.9 及び 33.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$  となり、 $C_{trough}$  はそれぞれ 19.3、19.4、19.5 及び 19.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、定常状態時の  $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$  はいずれも 203 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。以上より、点滴時間 10～60 分間の範囲では本剤投与時の薬物動態に大きな差異は認められないことが類推されたことから、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考える。

また、点滴時間が 20 分以外（約 5～30 分）で投与された臨床研究報告<sup>54)</sup>があるが、約 5 分間で静脈内投与した場合でも、点滴時間依存的な有害事象の発現は認められていないことが報告されている。

以上より、点滴時間の違いは本剤の薬物動態及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられたことから、本剤の用法・用量として点滴時間を規定する必要性は低いと考えた。ただし、国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）では、本剤の点滴時間を 20 分間と設定した上で、本剤の有効性及び安全性を検討したことから、添付文書の「適用上の注意」の項にて、点滴時間として 20 分間とすることが望ましい旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では、本剤の点滴時間として 20 分と設定され、本剤の有効性及び安全性が検討されたこと、及び海外添付文書における点滴時間は英国添付文書で 20～60 分、米国添付文書で 1 時間以上とそれぞれ設定されており、20 分未満の点滴時間で投与した際の安全性情報については臨床研究報告が

<sup>53)</sup> 松田静治 他, *嫌気性菌感染症研究*, 14: 67-74, 1984

<sup>54)</sup> Mehtar S et al, *J Antimicrob Chemother*, 39(5): 631-638, 1997



あるのみで十分に得られていないことから、20分間より短時間の点滴時間での本剤の安全性については確立していないものとする。以上を踏まえると、本邦においても点滴時間を設定しないことは適切ではなく、「20分以上かけて点滴静脈内投与」する旨を規定する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、嫌気性菌による感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として国内第Ⅲ相試験1試験（A6831005試験）、安全性に関する評価資料として国内第Ⅰ相試験1試験（A6831006試験）の成績が提出された。また、本剤の有効性及び安全性に係る参考資料として、海外第Ⅱ相試験1試験（MED-77-02-074試験）及び海外第Ⅲ相試験1試験（MED-77-02-113試験）の成績が提出された。臨床試験の概略は、表9のとおりである。また、アメーバ赤痢に対する本剤の有効性及び安全性に関しては、新たな臨床試験は実施されておらず、熱帯病治療薬研究班による臨床研究データ、外国の臨床研究報告及び国内外の症例報告が参考資料として提出された。

表9 臨床試験一覧

	試験名（試験番号）	対象被験者	用法・用量	被験者数
評価	国内第Ⅰ相試験 (A6831006)	日本人健康成人	第1日目は本剤 500mg 単回静脈内投与（20分間点滴投与）。第3日目から第8日目までは本剤 500mg QID 静脈内投与（20分間点滴投与）。	6例
参考	海外第Ⅱ相試験 (MED-77-02-074)	嫌気性菌感染症患者	本剤 1.4mg/kg/h で持続静脈内投与（最初の1時間は 13.6mg/kg/h）、本剤 7.5mg/kg QID 静脈内投与、又は本薬経口剤 250mg 又は 500mg、TID 又は QID を経口投与。投与期間は治験責任医師の判断により決定。	215例
評価	国内第Ⅲ相試験 (A6831005)	嫌気性菌感染症 (腹腔内感染症及び PID) 患者	本剤 500mg TID 及び CTRX 1g 1日2回（以下、「BID」）静脈内投与（本剤 20分間点滴投与、CTRX 30分間点滴投与）。投与期間は3～14日間（被験者の状態によっては最長21日間まで可）。	38例
参考	海外第Ⅲ相試験 (MED-77-02-113)	嫌気性菌感染症患者	本剤群：負荷用量として 15mg/kg を単回静脈内投与後（1時間点滴投与）、維持用量として 7.5mg/kg QID を静脈内投与（1時間点滴投与）。経口投与を行う場合は、750mg～2250mg/日を3～4回に分けて投与。CLDM 群：600mg～1200mg/日を2～4回に分けて静脈内投与。より重症な場合は 1200mg～2700mg/日を2～4回に分けて静脈内投与。経口投与を行う場合は、150～300mg QID。より重症な場合は 300～450mg QID。投与期間は治験責任医師の判断により決定。	142例 (本剤群：68例 CLDM群：74例)

CTRX：セフトリアキソンナトリウム、CLDM：クリンダマイシン

### (1) 臨床薬理試験

#### 1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1：A6831006試験<20██年██月～20██年██月>）

日本人健康成人（目標例数6例）を対象に、本剤を単回及び反復静脈内投与した際の忍容性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内1施設で実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用量・用法は、1日目は本剤 500mg 単回静脈内投与（20分間点滴投与）、3～8日目までは本剤 500mg の QID 静脈内投与（20分間点滴投与）することと設定された。

本試験に組み入れられた6例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は100%（6/6例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。単回投与時に認められた有害事象は白血球数減少1例のみであり、反復投与時に2例以上に認められた有害事象は、食欲減退及び着色尿各5例、白血球数減少、悪心、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加各2例であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 第Ⅱ相試験

### 1) 海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.2 : MED-77-02-074 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

嫌気性菌による感染症患者<sup>55)</sup>（目標例数不明）を対象に、本剤の有効性、安全性及び用法・用量を検討することを目的とした非盲検試験が米国（施設数不明）において実施された。

用法・用量は、本剤 1.4mg/kg/h で持続静脈内投与（最初の 1 時間は 13.6mg/kg/h）、本剤 7.5mg/kg を QID にて静脈内投与<sup>56)</sup>、又は本薬経口剤 250mg 又は 500mg を TID 又は QID にて経口投与することと設定された。なお、治験責任医師の判断により本剤又は本薬経口剤が選択され、必要に応じて本剤から本薬経口剤への切り替えが可能と設定された。本剤開始前に投与されていた抗菌薬は、本剤投与開始時点で明らかな臨床的改善を認めなかった場合に併用投与することが許容され、本剤の投与開始後の抗菌薬の新たな開始は、本薬に対する感受性検査において耐性が確認された原因菌が認められた場合にのみ許容された<sup>57)</sup>。

本試験に組み入れられた 215 例全例が安全性解析対象集団とされ、うち 57 例<sup>58)</sup>を除く 158 例<sup>59)</sup>が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である治験依頼者評価による治癒率<sup>60)</sup>は、本剤のみ投与例で 95.0%（56/59 例）、本薬経口剤のみ投与例で 88.5%（23/26 例）、本剤から本薬経口剤への切り替え投与例で 95.5%（63/66 例）及び本薬経口剤から本剤への切り替え投与例で 100%（7/7 例）であった。

安全性について、有害事象<sup>61)</sup>は 25.6% [55/215 例、本剤投与例<sup>62)</sup> 26.7%（50/187 例）及び本薬経口剤のみ投与例で 17.9%（5/28 例）] に認められた。副作用<sup>63)</sup>は 17.7% [38/215 例、本剤投与例 17.6%（33/187 例）及び本薬経口剤のみ投与例 17.9%（5/28 例）] に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。

表 10 2%以上に発現した有害事象及び副作用

	有害事象	副作用
悪心	14 (6.5) [2]	9 (4.2) [1]
嘔吐	6 (2.8)	4 (1.9)
静脈炎	6 (2.8)	6 (2.8)
発熱	5 (2.3)	2 (0.9)

例数 (%)

[ ] 本薬経口剤のみが投与された被験者数

臨床検査値異常変動は、9 例（白血球数減少、好中球数減少及び肝機能値異常各 2 例、ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少、血清カリウム減少及び血小板数減少各 1 例）に認められ、好中球数減

<sup>55)</sup> 嫌気性菌による感染症（肺膿瘍又は膿胸、肝膿瘍、脳膿瘍、中耳炎（重度）、敗血症、心内膜炎又は心膜炎、腹膜炎又は術後感染症、軟部組織感染症、骨及び関節感染症、泌尿生殖器系感染症、腹腔内感染症）が強く示唆される臨床的徴候を有する入院患者。

<sup>56)</sup> 負荷量として 15mg/kg を 1 時間以上投与することもあったとされている。

<sup>57)</sup> 併用が許容される抗菌薬は、アミノグリコシド系薬、セファロスポリン系薬及びエリスロマイシンとされ、併用が禁止される抗菌薬は、CLDM、クロラムフェニコール、リンコマイシン、ペニシリン G、アンピシリン、カルベニシリン及びナフシリンとされた。なお、エリスロマイシンは、微好気性菌のみが分離された場合に許容することとされ、ペニシリン系薬（ペニシリン G、アンピシリン、カルベニシリン、ナフシリン）は分離された嫌気性菌が本剤に耐性の *B. fragilis* が原因菌の場合にのみ許容された。ゲンタマイシンは適切なアミノグリコシド系薬として推奨された。

<sup>58)</sup> 治験薬投与前の培養で嫌気性菌が認められない 37 例、嫌気性菌に対する抗菌薬の併用 10 例、治験期間中の死亡 7 例、早期中止 2 例、評価データ欠測 1 例

<sup>59)</sup> 本剤投与 59 例、本薬経口剤投与 26 例、本剤から本薬経口剤への切り替え例 66 例、本薬経口剤から本剤への切り替え例 7 例。

<sup>60)</sup> 投与後（原則投与終了後 3 日以降、少なくとも 24 時間以降）の分離培養で嫌気性菌が消失（創傷又は膿瘍の治癒、X 線写真による肺炎像が消失し、培養検体が採取不能な場合を含む）及び臨床症状の改善を治癒と定義。

<sup>61)</sup> 臨床検査値に関連する有害事象は別に検討された。

<sup>62)</sup> 本剤のみ投与、本剤から本薬経口剤への切り替え投与、本薬経口剤から本剤への切り替え投与を含む。

<sup>63)</sup> 治験薬との因果関係を「はい」、「いいえ」、「不明」に分類し、「はい・不明」を副作用と定義。

少の2例を除き患者の背景疾患によるものとされた。

死亡は31例（肺塞栓症及び白血病各2例、慢性腎不全・腹腔内敗血症、直腸の転移性腺癌、急性膵炎続発性の腹膜炎、感染性褥瘡性潰瘍、心肺停止、心原性ショック、ブドウ球菌性敗血症、多発性骨髄腫、転移性の腫瘍、大量の胃腸出血、肺炎、感染・出血・再生不良性貧血・栄養障害、大量喀血、心血管不全、心不全、腎不全・循環虚脱、骨髄炎・衰弱、小腸梗塞、呼吸不全、不可逆性循環性ショック、肺炎・腎不全、好気性菌敗血症、低血圧、アメーバ症、多臓器障害、呼吸停止及び不明各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象については検討されていない。

### (3) 第Ⅲ相試験

#### 1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1-1：A6831005 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

腹腔内感染症及びPID患者（目標例数30例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内15施設で実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤500mgをTID<sup>64)</sup>及びセフトリアキソンナトリウム（以下、「CTRX」）1gをBID<sup>65)</sup>にて静脈内投与（本剤20分間点滴投与、CTRX30分間点滴投与）することとされた。投与期間<sup>66)</sup>は3～14日間とされた。

本試験に組み入れられた38例（腹腔内感染症23例、PID13例及び対象外疾患2例<sup>67)</sup>）全例が安全性解析対象集団及びFAS（Full analysis set）とされた。FASから8例<sup>68)</sup>を除く30例（腹腔内感染症20例及びPID10例）がCPPS（Clinical Per Protocol Set）とされ、有効性解析対象集団とされた。また、CPPSから組み入れ時に原因菌が同定できなかった9例を除く21例（腹腔内感染症17例及びPID4例）がBPPS（Bacteriologic Per Protocol Set）とされた。

有効性の主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による治癒判定時<sup>69)</sup>（TOC：Test of Cure）の有効率<sup>70)</sup>及び95%信頼区間は96.7 [82.8, 99.9] %（29/30例）であり、内訳は腹腔内感染症100%（20/20例）及びPID90%（9/10例）であった<sup>71)</sup>。

安全性について、有害事象は81.6%（31/38例）に認められ、副作用<sup>72)</sup>は36.8%（14/38例）に認められた。2例以上に認められた有害事象及び副作用は表11のとおりであった。

64) 治験責任医師又は分担医師の判断により、難治性または重症感染症に対してはQID投与可能と設定された。

65) 本剤500mg QID投与が実施された場合はCTRX 2g BIDと設定された。

66) 投与開始後14日目の治験責任医師又は分担医師の判断により最長21日間までの投与が可能と設定された。

67) データレビュー委員会により対象外疾患（腰椎椎間板ヘルニア及びPID疑い）と判断された。

68) 投与回数規定違反、選択基準違反、除外基準違反及び併用薬違反各2例。

69) 投与終了7日目。投与終了5～14日目は許容期間とされた。

70) TOCの臨床効果を「治癒」、「改善」、「無効」又は「判定不能」で評価し、有効率は「治癒」、「改善」又は「無効」であった被験者のうち、「治癒」又は「改善」と判定された被験者の割合とされた。腹腔内感染症、PIDそれぞれにおける判定基準は以下のとおり。

「腹腔内感染症」①治癒：治験開始時に認められた炎症所見、腹部所見又は画像診断上の異常が消失し、治験期間中及び評価判定時以降に他の抗菌薬による治療が不要と判断された場合。②改善：評価判定時に、治験開始時に認められた炎症所見、腹部所見あるいは画像診断上の異常が改善し、治験期間中および評価判定時以降に他の抗菌薬による治療が不要と判断された場合。③無効：有効の基準を満たさない、又は対象疾患の治療を目的として他の全身抗菌薬が投与された場合。

「PID」①治癒：PID又はその関連疾患に伴う臨床症状が消失し、治験開始時に認められた異常が消失している場合。②改善：PID又はその関連疾患に伴う臨床症状が改善し、治験開始時に認められた異常が改善している場合。③無効：治癒又は改善の基準を満たさない場合、又は治療が奏効せず、対象疾患の治療を目的として他の全身性抗菌薬が投与された場合。

71) 治験責任医師判定によるTOCの有効率及び95%信頼区間は100 [88.1, 100] %（29/29例）であった。

72) 治験薬との因果関係は、「はい・不明」、「いいえ」に分類され、「はい・不明」と判定された事象を副作用と定義。

表 11 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

	有害事象 (38 例)	副作用 (38 例)
全体	31 (81.6)	14 (36.8)
耳鳴	2 (5.3)	0 (0.0)
腹部膨満	3 (7.9)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (7.9)	1 (2.6)
便秘	2 (5.3)	0 (0.0)
下痢	12 (31.6)	9 (23.7)
麻痺性イレウス	5 (13.2)	0 (0.0)
悪心	4 (10.5)	2 (5.3)
嘔吐	4 (10.5)	1 (2.6)
注射部位疼痛	3 (7.9)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	2 (5.3)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (5.3)	0 (0.0)
背部痛	2 (5.3)	0 (0.0)
不眠症	5 (13.2)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	2 (5.3)	0 (0.0)
皮膚障害	2 (5.3)	0 (0.0)

例数 (%)

死亡は認められず、重篤な有害事象は、9 例<sup>73)</sup> (偽膜性大腸炎、急性胆嚢炎・イレウス、腹部膿瘍・貧血、感染性腹膜炎、椎間板突出、PID、卵巣膿瘍、靭帯障害及び後腹膜癌各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は 4 例 (心房細動・洞性頻脈、感染性腹膜炎、PID 及び後腹膜癌各 1 例) に認められ、1 例 (心房細動・洞性頻脈) を除き治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も転帰は回復であった。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1 : MED-77-02-113 試験<19 年 月~19 年 月>)

嫌気性菌による感染症患者<sup>74)</sup> [目標例数 150 例 (各群 75 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とし、クリンダマイシン (以下、「CLDM」) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 12 施設において実施された。

用法・用量は、表 12 のとおりと設定された。

表12 用法・用量

本剤群 <sup>1)</sup>	負荷用量として 15mg/kg を単回静脈内投与 (1 時間点滴) 後、維持用量として 7.5mg/kg QID 静脈内投与 (1 時間点滴)。経口投与を行う場合 <sup>2)</sup> は、750mg~2250mg/日を 3~4 回に分割して投与。
CLDM 群 <sup>1)</sup>	600mg~1200mg/日を 2~4 回に分割して静脈内投与。重症な場合は 1200mg~2700mg/日を 2~4 回に分割して静脈内投与。経口投与を行う場合 <sup>2)</sup> は、150~300mg QID。より重症な場合は 300~450mg QID。

1) 治験責任医師の判断によりアミノグリコシド系薬 (ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン等) の併用は可能とされた。

2) 静脈内投与の後、治験責任医師の判断により経口投与に変更することが可能とされた。

無作為化され、治験薬が投与された 142 例 (本剤群 68 例及び CLDM 群 74 例) から 1 例 [本剤群 1 例 (本剤と CLDM の併用例)] を除く 141 例 (本剤群 67 例及び CLDM 群 74 例) が安全性解析対象集団とされ、38 例 (本剤群 20 例及び CLDM 群 18 例)<sup>75)</sup> を除く 104 例 (本剤群 48 例及び CLDM 群 56 例) が有効性解析対象集団とされた。

<sup>73)</sup> うち 5 例は治験終了後に発現した事象。

<sup>74)</sup> 嫌気性菌感染症 [腹腔内感染症、肺膿瘍又は膿胸、肝膿瘍、中耳炎 (重度)、細菌性敗血症、硬膜外感染、心内膜炎又は心膜炎、腹膜炎、産褥敗血症、骨盤内感染症、皮膚及び皮膚組織感染症] が強く示唆される臨床的徴候を有する入院患者。

<sup>75)</sup> 登録時の培養なし 6 例 (本剤群 5 例及び CLDM 群 1 例)、登録時培養検査で嫌気性菌を認めない 24 例 (本剤群 9 例及び CLDM 群 15 例)、抗菌薬併用規定違反 4 例 (本剤群 3 例及び CLDM 群 1 例)、死亡 1 例 (本剤群 1 例)、治療中止 1 例 (本剤群 1 例) 及び無作為化違反 2 例 (本剤群 1 例及び CLDM 群 1 例)

有効性の主要評価項目である治験依頼者評価による臨床的及び細菌学的治癒率<sup>76)</sup>及び95%信頼区間は、本剤群 91.7 [79.9, 96.9] % (44/48 例) 及び CLDM 群 76.8 [64.0, 86.0] % (43/56 例) であった。

有害事象は、本剤群 16.4% (11/67 例) 及び CLDM 群 14.9% (11/74 例) に認められ、副作用<sup>77)</sup>は本剤群 9.0% [6/67 例 (静脈炎 5 例、悪心 1 例)] 及び CLDM 群 10.8% [8/74 例 (静脈炎 4 例、下痢 3 例、腹部不快感、消化障害・胸やけ、嘔吐各 1 例 (重複あり))] に認められた。

死亡は、本剤群 5 例 [多臓器不全、放血 (手術中の死亡)、心肺停止、気管支 (原発巣) からの臓腑及び副腎への転移及び心肺停止各 1 例]、CLDM 群 3 例 (院内感染、肺塞栓症及び心停止各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は検討されなかった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、本薬は国内外ガイドライン<sup>1,2,3,4)</sup>及び成書<sup>5)</sup>において、嫌気性菌による感染症の治療薬として推奨されていることを確認した。その上で、本剤の *C. difficile* による感染性腸炎を除く嫌気性菌による感染症に対する有効性については、国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) 及び海外臨床試験を主に評価した。また、*C. difficile* による感染性腸炎及びアメーバ赤痢に対する有効性について、国内外の臨床研究報告を主に評価した。提出された資料に基づき、以下の検討を行った結果、嫌気性菌による感染症、*C. difficile* による感染性腸炎及びアメーバ赤痢に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) で得られた有効性の情報は限られていることから、製造販売後にも本剤の有効性について引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

### 1) 嫌気性菌による感染症 (*C. difficile* による感染性腸炎を除く) に対する有効性について

#### ① 嫌気性菌による感染症に対する臨床的有効性について

国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) における腹腔内感染症及び PID の感染症診断名別の有効性は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであり、本剤投与時の治癒判定時における臨床的有効率は、腹腔内感染症 100% (20/20 例) 及び PID 90% (9/10 例) であった。また、海外臨床試験 (MED-77-02-113 試験及び MED-77-02-074 試験) においても本剤投与により同様の有効率が認められている (「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅱ相試験、1) 海外第Ⅱ相試験」及び「(3) 第Ⅲ相試験、2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

<sup>76)</sup> 以下の臨床所見及び細菌学的所見の双方を満たす。臨床状態：臨床症状の改善、嫌気性感染症に関連した症状が軽減を認める。細菌学的状態：投与後 (原則投与終了後 3 日後、少なくとも 24 時間後) の分離培養で嫌気性菌が陰性、創傷治癒の臨床証拠または X 線写真による治癒の証拠のいずれかを認める。

<sup>77)</sup> 有害事象のうち、治験薬との関連あり又は関連不明とされた事象を副作用と定義。

表13 国内第Ⅲ相試験（A6831005試験）における腹腔内感染症患者の臨床的有効性（CPPS、治癒判定時）

診断名	例数	治癒	改善	無効	判定不能	有効率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
腹腔内感染症	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0	0	100 [83.2, 100]
詳細診断名別						
腹腔内膿瘍	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	100 [54.1, 100]
腹腔内膿瘍+腹膜炎	11	11 (100)	0	0	0	100 [71.5, 100]
腹膜炎	3	3 (100)	0	0	0	100 [29.2, 100]

例数 (%)

a) 有効率は (治癒+改善の例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) ×100 として算出。

表14 国内第Ⅲ相試験（A6831005試験）におけるPID患者の臨床的有効性（CPPS、治癒判定時）

診断名	例数	治癒	改善	無効	判定不能	有効率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
PID	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	90.0 [55.5, 99.7]
詳細診断名別						
ダグラス窩膿瘍+骨盤腹膜炎+卵管卵巣膿瘍	1	0	1 (100)	0	0	100 [2.5, 100]
付属器膿瘍+子宮付属器炎+骨盤腹膜炎	1	0	1 (100)	0	0	100 [2.5, 100]
付属器膿瘍+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	100 [2.5, 100]
子宮付属器炎+子宮内膜炎+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	100 [2.5, 100]
子宮付属器炎+子宮内感染+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	100 [2.5, 100]
子宮付属器炎+骨盤腹膜炎	1	0	1 (100)	0	0	100 [2.5, 100]
骨盤腹膜炎	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	50.0 [1.3, 98.7]
子宮付属器炎+右付属器膿瘍	1	1 (100)	0	0	0	100 [2.5, 100]
右卵巣膿瘍	1	1 (100)	0	0	0	100 [2.5, 100]

例数 (%)

a) 有効率は (治癒+改善の例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) ×100 として算出。

## ② 嫌気性菌による感染症に対する細菌学的効果について

国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における感染症診断名別の細菌学的効果は、表 15 のとおりであり、試験登録時に検出された菌種別の細菌学的効果（嫌気性菌）は、表 16 のとおりであった。

表15 国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における感染症診断名別の細菌学的効果（BPPS、DRC 判定）

診断名	例数	細菌学的効果									菌消失率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	
		消失	推定消失	定着	存続	推定存続	菌交代症	重複感染	再燃	判定不能		
腹腔内感染症	17	0	17 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [80.5, 100]
詳細診断名別												
腹腔内膿瘍	6	0	6 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [54.1, 100]
腹腔内膿瘍+腹膜炎	9	0	9 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [66.4, 100]
腹膜炎	2	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [15.8, 100]
PID	4	4 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [39.8, 100]
詳細診断名別												
ダグラス窩膿瘍+骨盤腹膜炎+卵管卵巣膿瘍	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [2.5, 100]
付属器膿瘍+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [2.5, 100]
子宮付属器炎+子宮内膜炎+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [2.5, 100]
子宮付属器炎+子宮内感染+骨盤腹膜炎	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100 [2.5, 100]

例数 (%)

a) 菌消失率は、(消失、推定消失及び定着と判定された例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) ×100 として算出。

表 16 国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における嫌気性菌に対する細菌学的効果（BPPS、DRC 判定）

原因菌	例数	細菌学的効果							菌消失率 <sup>a)</sup>
		消失	推定消失	定着	存続	推定存続	再燃	判定不能	
腹腔内感染症									
<i>E. lenta</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>Pa. micra</i>	2	0	2 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>Clostridium</i> 属	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. fragilis</i>	5	0	5 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. salyersiae</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2	0	2 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. vulgatus</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. xylanisolvens</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>B. ovatus</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>F. nucleatum</i>	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ( <i>F. necrophorum</i> )	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ( <i>S. epidermidis</i> )	1	0	1 (100)	0	0	0	0	0	100
PID									
<i>G. morbillorum</i>	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	100
<i>P. intermedia</i>	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	100
<i>F. nucleatum</i>	1	1 (100)	0	0	0	0	0	0	100

例数 (%)

a) 菌消失率は、(消失、推定消失及び定着と判定された例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) × 100 として算出。

申請者は、本剤の細菌学的効果について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）において、本剤及び CTRX の併用投与での細菌学的効果（菌消失率）は、腹腔内感染症で Day 4、EOT 及び TOC のいずれも 100%（Day 4 : 9/9 例、EOT : 16/16 例、TOC : 17/17 例）、PID で Day 4、EOT 及び TOC のいずれも 100%（4/4 例）であり、嫌気性菌に対する本薬の MIC は、*G. morbillorum* (MIC>128µg/mL) を除き、≤0.06~2µg/mL の範囲であった。原因菌として分離同定された嫌気性菌に対する本剤及び CTRX の併用投与でのデータレビュー委員会判定による細菌学的効果は、大部分が「消失」又は「推定消失」であった。以上より、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で分離同定された嫌気性菌に対する本剤の有効性は確認できたと考える。さらに、海外臨床試験及び国内外の臨床研究・症例報告<sup>78)</sup> から、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で対象としなかった各種嫌気性菌感染症に対して、本剤は有効であることが示されている。

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における併用薬を CTRX と設定したことについて、以下のように説明した。

嫌気性菌による感染症は好気性菌との混合感染が多いことから、海外の教科書及びガイドラインでは、本剤による治療時にはセファロスポリン系薬等の好気性菌に対して抗菌活性を有する抗菌薬との併用が推奨されている<sup>3)</sup>。国内第Ⅲ相試験で併用薬とした CTRX は、国内においても汎用され、好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する第 3 世代セファロスポリン系薬であり、有効性及

<sup>78)</sup> 松田静治 他, 嫌気性菌感染症研究, 14: 67-74, 1984, 木村幹男, 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確率に関する研究A 分野稀少疾病治療薬の開発に関する研究 (課題番号KHA2031) 分担研究報告書: 15-18, 2010, Eykyn SJ and Phillips I, *Br Med J*, 2: 1418-1421, 1976, Smith JA et al, *Ann Surg*, 192(2): 213-220, 1980, Huizinga WK et al, *Br J Surg*, 75(11): 1134-1138, 1988, Mehtar S et al, *J Antimicrob Chemother*, 39(5): 631-638, 1997, Galgiani JN et al, *Am J Med*, 65: 284-289, 1978, George WL et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 21(3): 441-449, 1982, Clay PG et al, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2(3): 181-189, 2004, Ramakrishnan KM et al, *Burns*, 12: 270-272, 1986, Melo JC et al, *Am J Med Sci*, 280(3): 143-149, 1980, Sanders CV et al, *Am Rev Respir Dis*, 120(2): 337-343, 1979, Bakir S et al, *Am J Otolaryngol*, 33(1): 56-63, 2012, Gall SA et al, *Obstet Gynecol*, 57(1): 51-8, 1981, Canadian Metronidazole-Clindamycin Study Group, *Surgery*, 93(1, part2): 221-229, 1983, Tabibian JH et al, *Aliment Pharmacol Ther*, 37(6): 604-612, 2013, Wang S et al, *J Chemother*, 19(4): 410-416, 2007, Friedenberg F et al, *Dis Colon Rectum*, 44(8): 1176-1180, 2001, Jansson AK et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(1): 7-14, 2004, Hood FJC, *J Antimicrob Chemother*, 4(Suppl. C): 71-73, 1978

び安全性が確立された薬剤である。以上より、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）では好気性菌に対する併用薬を CTRX に統一した。

機構は、以下のように考える。

抗菌薬の臨床試験において、抗菌活性を有する併用薬の選択は、有効性評価への影響が懸念されることから慎重に検討されるべきと考えるが、本剤による治療対象となる腹腔内膿瘍等の嫌気性菌が関与する感染症は、好気性菌との混合感染であることが多く、国内外のガイドライン等において、腹腔内膿瘍等に対して、本剤に加えて好気性菌に抗菌活性をもつ抗菌薬の併用が推奨されており、本剤による単剤治療が困難であることは理解できる。また、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における腹腔内感染症で示された有効率、及び共通に認められた原因菌の菌消失率は、好気性菌のみに抗菌活性を有するアミノグリコシド系薬に併用薬が限定された海外第Ⅲ相試験（MED-77-02-113 試験）におけるものと同様であり、国内第Ⅲ相試験においても一定の有効性は示されたものとする。

さらに、本薬経口剤は嫌気性菌による感染症に対して国内外で承認されており、標準的な治療薬とされているが、その絶対的 BA は約 100%であり、経口投与時と静脈内投与時の本薬の薬物動態は大きく異なること<sup>41)</sup>、海外において本剤は嫌気性菌による感染症に対して既に承認されており、標準的な治療薬とされていることも踏まえ、本剤の嫌気性菌による感染症に対する一定の有効性は期待できると判断した。なお、申請適応症及び適応菌種の適切性については、「＜審査の概略＞（4） 効能・効果について」の項で議論することとしたい。

## 2) *C. difficile* による感染性腸炎に対する有効性について

申請者は、本剤の *C. difficile* による感染性腸炎に対する有効性について、国内外の臨床研究報告から、以下のように説明した。

国内臨床研究報告<sup>79)</sup> では、本剤を 3 日間以上投与された *C. difficile* による感染性腸炎患者 10 例における有効性及び安全性が検討された。*C. difficile* による感染性腸炎の診断根拠は、便中 *C. difficile* 毒素検出が 8 例、腹部コンピューター断層撮影（computed tomography : CT）が 2 例、内視鏡検査が 1 例及び臨床診断が 1 例であった（重複含む）。これらの症例における主治医の有効性評価は、著効 3 例、有効 4 例、無効 1 例及び不明 2 例であった。

海外臨床研究報告<sup>80)</sup> において、初期治療として本剤 500mg TID が投与された重症 *C. difficile* による感染性腸炎患者 10 例における本剤の有効性及び安全性が検討された。本剤での治療を開始する時点で認められた嘔吐、発熱及び腹痛は、本剤の投与によりそれぞれ 4/7 例、2/3 例及び 4/8 例で回復が認められた。1 例は投与中に嘔吐を発症したが、本事象は最終的には本薬経口剤投与を開始した後に回復した。

以上より、本剤は *C. difficile* による感染性腸炎患者に対して有効と考えられる。

機構は、本剤の *C. difficile* による感染性腸炎に対する有効性について、以下のように考える。

本申請においては *C. difficile* による感染性腸炎に対する臨床試験は実施されていないものの、本薬経口剤では *C. difficile* による感染性腸炎に対する効能・効果を有していること、少数例での検討では

<sup>79)</sup> 木村幹男, 稀少疾病治療薬の効果・副作用. 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確率に関する研究 A 分野稀少疾病治療薬の開発に関する研究 (課題番号 KHA2031) 分担研究報告書: 15-18, 2010

<sup>80)</sup> FriedenberG F et al, *Dis Colon Rectum*, 44(8): 1176-1180, 2001



あるものの、国内外の臨床研究報告より本剤の有効性は示唆されており、本薬の薬物動態プロファイル（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 国内外の薬物動態の異同について」の項参照）を踏まえると、*C. difficile*による感染性腸炎に対する本剤の有効性は期待できると考える。

### 3) アメーバ赤痢に対する有効性について

申請者は、本剤のアメーバ赤痢に対する有効性について、国内外の臨床研究報告から以下のように説明した。

国内臨床研究<sup>81)</sup>において、中等度から重度の腸アメーバ症、アメーバ性肝膿瘍、又はその両方に罹患した日本人患者 28 例に対し、本剤が投与された<sup>82)</sup>。

腸アメーバ症 (19 例) における臨床効果は、治癒 5 例 (26%)、改善 8 例 (42%) 及び死亡 6 例 (32%) であった。アメーバ性肝膿瘍 (6 例) における臨床効果は、治癒 4 例 (67%)、改善 2 例 (33%) であった。腸アメーバ症及びアメーバ性肝膿瘍の両方に罹患した患者 (3 例) における臨床効果は、改善 2 例 (67%) 及び死亡 1 例 (33%) であった。安全性について、死亡例における死因はいずれも難治性のアメーバ症の合併症又は基礎疾患の悪化によるものと判断された。以上より、良好な忍容性及び有効性を示していたことから、本剤は中等度から重度の、特に腸管型のアメーバ症の治療においてより広く推奨されるべき薬剤であると考えられる。

海外研究報告<sup>83)</sup>では、アメーバ性肝膿瘍に対し、本剤 500mg TID 静脈内投与 18 例と dehydroemetine 60mg QD 筋肉内投与 18 例において、本剤の有効性及び安全性が検討された。投与開始 9～15 日後の肝臓サイズの抑制は、本剤群では 13 例 (72.2%)、dehydroemetine 群では 7 例 (38.9%) に認められた。dehydroemetine 群では投与 10 日後に 5 例において発熱が持続しており、これら 5 例は無効例と判断されたことから、本剤投与は、dehydroemetine の筋肉内投与よりもアメーバ性肝膿瘍を有する患者の治療により有効であると考えられている。

以上より、本剤はアメーバ赤痢に対して有効と考えられる。

機構は、本剤のアメーバ赤痢に対する有効性について、以下のように考える。

本申請では、アメーバ赤痢に対する臨床試験は実施されていないものの、本薬経口剤は本邦においてもアメーバ赤痢に対する効能・効果を有していること、国内外の臨床研究報告では本剤の有効性が示唆されていること、本薬の薬物動態プロファイル（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 国内外の薬物動態の異同について」の項参照）を踏まえると、アメーバ赤痢に対する本剤の有効性は期待できると考える。

### (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の検討を行った結果、許容可能と考える。なお、日本人における本剤の安全性情報は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

<sup>81)</sup> Kimura M et al, *Am J Trop Med Hyg*, 77(2): 381-385, 2007

<sup>82)</sup> 本剤の投与量は、患者ごとに担当医師により決定され、25/28 例が本剤 1500mg/日 (TID 投与)、残りの 3 例は、それぞれ 500mg/日、2000mg/日、及び 2000mg/日の後 1500mg/日で投与された。22/28 例は経過中に本薬経口剤が投与された。

<sup>83)</sup> Satpathy BK et al, *J Indian Med Assoc*, 86(2): 38-40, 1988

### 1) 日本人における安全性について

申請者は以下のように説明した。

本剤の安全性について、国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）において認められた有害事象より（「<提出された資料の概略>（1）臨床薬理試験、1）国内第Ⅰ相試験」及び「（3）第Ⅲ相試験、1）国内第Ⅲ相試験」の項参照）、死亡は認められておらず、その他の重篤な副作用は、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）の9例で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

以上より、本剤 500mg TID（難治性又は重症感染症には症状に応じて本剤 500mg QID）の静脈内投与は、日本人において安全性に問題なく、忍容性は良好であると考えられる。

機構は、国内第Ⅰ相試験（A6831006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）において、治験薬と関連する重篤な有害事象は認められておらず、本剤は忍容可能と考える。なお、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で多く認められた消化器系に関する事象及び海外製造販売後に報告された脳症については、以下の項で検討することとした。

### 2) 消化器系に関する有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で認められた消化器系の有害事象について、以下のように説明した。

本薬経口剤において、消化器系の副作用が報告されており、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）においても、胃腸障害に分類される有害事象が 57.9%（22/38 例）に認められた。国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で認められた消化器系の有害事象<sup>84)</sup>は、下痢 31.6%（12/38 例）、麻痺性イレウス 13.2%（5/38 例）、悪心及び嘔吐各 10.5%（4/38 例）、腹部膨満及び上腹部痛各 7.9%（3/38 例）、便秘 5.3%（2/38 例）、腹部不快感及びイレウス各 2.6%（1/38 例）であった。このうち下痢 23.7%（9/38 例）、悪心 5.3%（2/38 例）、上腹部痛及び嘔吐各 2.6%（1/38 例）は治験薬との因果関係が否定されず、重症度は軽度～中等度であった。また、消化器系の有害事象の多くは、第6日目以内に発現しており、平均持続期間は多くの事象で5日以内であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）で認められた消化器系の有害事象は、試験の対象となった腹腔内感染症及び PID の疾病に関連する症状としても認められること、また、臨床試験では重度の事象は認められていないことから、現時点で消化器系有害事象に対する本剤の忍容性は概ね問題ないものとする。ただし、本剤が投与された症例に関する情報は限定的であることから、製造販売後調査において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ提供する必要があると考える。

### 3) 脳症について

機構は、本剤投与時に発現が報告されている脳症について、現在までに得られている情報を提示し、本剤投与時の安全性上の懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<sup>84)</sup> MedDRA 器官別大分類の胃腸障害に分類される有害事象のうち、肛門周囲痛及び口内炎を除く、腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、便秘、下痢、イレウス、麻痺性イレウス、悪心及び嘔吐を対象とした。

本剤に起因する脳症は、脳 MRI で両小脳歯状核の高信号病変が認められる特異的な特徴を有しており<sup>85)</sup>、長期投与時における本薬の累積投与量 (21g~2kg) と関連すると報告されているが<sup>86)</sup>、その機序は不明である。

最新の PSUR (調査対象期間 2010 年 9 月 7 日~2012 年 7 月 28 日) において記載されている脳症及び中毒性脳症に関する有害事象<sup>87)</sup> は 23 例 (23 件) (脳症: 10 件、中毒性脳症: 12 件、譫妄: 1 件) に認められ、死亡に至った事象は認められなかった。このうち、脳症の 1 例は、セフェピム及び本剤の投与 2 日目に脳症を発現し、両薬とも投与 4 日目で投与が中止されているが、認められた脳症は本剤に起因する脳症に特有の脳 MRI の特徴を示しておらず、投与 2 日目に発現していた。なお、脳症については最新の PSUR (調査対象期間 2010 年 9 月 7 日~2012 年 7 月 28 日) において報告された全有害事象に含まれる割合 3.7% (10/268 件) が国際誕生日からの累積データ (調査対象期間 1961 年 2 月 27 日~2012 年 7 月 28 日) の割合 1.3% (34/2561 例) と比較して増加したこと、累積報告件数 34 件と比較した場合に 1 年 10 カ月の期間中での報告件数としては 10 件と多いことから、英国では添付文書に記載を追加し注意喚起を行うこととされている。本邦においても、本剤の添付文書において「重大な副作用」、中枢神経障害の事象として記載を追加して注意喚起する予定である。

機構は、本剤投与時における脳症について、以下のように考える。

脳症は予後に影響する可能性がある重要な有害事象であり、国内臨床試験では報告されていないものの、海外の最新の PSUR (調査対象期間 2010 年 9 月 7 日~2012 年 7 月 28 日) において、本剤に関連して報告された全有害事象に含まれる割合が累積データと比較して増加しており、嫌気性菌による感染症患者及びアメーバ赤痢患者のうち、特に重症度が高く、経静脈投与が必要となる患者が本剤の投与対象となることを踏まえると、脳症については、添付文書における注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、引き続き情報収集する必要があると考える。また、本剤の累積投与量が増加することにより、脳症の発症リスクが増大すると考えられていることから、添付文書において、漫然とした長期投与を行わないよう注意喚起する必要があると考える。

### (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

腹腔内感染症、PID、脳膿瘍及び誤嚥性肺炎等に代表される嫌気性菌感染症は、主に体内に常在する嫌気性菌を原因菌とする感染症である。

嫌気性菌感染症に対し国内で使用されている抗菌薬は、ペニシリン系薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、セファロsporin系薬、カルバペネム系薬、CLDM 等があるが、近年、嫌気性菌における β-ラクタム系薬に対する耐性化傾向が認められている。また、*B. fragilis group* における CLDM 及びセファロsporin系薬のセフメタゾールに対する耐性化が進んでおり、特に、*B. fragilis group* の中でも、*B. thetaiotaomicron* 等の *B. fragilis* 以外の *Bacteroides* 属 (*non-fragilis*) では、*B. fragilis* よりも耐性化傾向が強く、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬に対しても耐性化が認められている<sup>88)</sup>。

嫌気性菌感染症は重篤化することが多く、特にグラム陰性桿菌と嫌気性菌の混合感染が多い腹腔内

<sup>85)</sup> Sharma P et al, *Am J Roentgenol*, 193: 879-886, 2009

<sup>86)</sup> Bottenberg MM et al, *J Clin Pharmacol*, 51: 112-116, 2011

<sup>87)</sup> MedDRA 15.0 MedDRA 標準検索式 (Standard MedDRA Query : SMQ) の Non-infectious encephalopathy/delirium (非感染性脳症/譫妄) に含まれる基本語

<sup>88)</sup> Tran CM et al, *J Infect Chemother*, 19(2): 279-290, 2013, Takesue Y et al, *J Infect Chemother*, 18(6): 816-826, 2012

感染症において、その多くは内服が不可能であり、注射剤による治療が必要となる。また、腹腔内感染症等の外科領域だけでなく、誤嚥性肺炎及び人工呼吸器関連肺炎の重症例を含む呼吸器感染症等の内科領域においても、注射剤が必要とされている。

本薬は、*Bacteroides* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属及び *Peptostreptococcus* 属等の嫌気性菌に対して強い抗菌活性を有しており、海外では各種ガイドライン<sup>2,3, 89)</sup> や成書<sup>5, 90)</sup> で推奨される等、嫌気性菌感染症に対する有効な治療薬として高く位置付けられている。さらに、国内の嫌気性菌治療薬に対する耐性化が問題となっている *B. fragilis* group に対しても本薬は抗菌活性を有している。

さらに、本薬はアメーバ原虫に対しても強い抗原虫活性を有しており、国内の熱帯病治療薬研究班による「寄生虫薬物治療の手引き-2010-」では、アメーバ性大腸炎及びアメーバ性肝膿瘍に対する第1選択薬として本薬経口剤が推奨されており、病態が悪化して経口投与不能な場合や、下痢により経口投与では吸収が低下する患者、アメーバ性肝膿瘍を発症した患者に対しては本剤による治療が必要となるが、本邦では未承認であり、重症アメーバ症患者の治療に重大な支障を来している。

以上より、国内で耐性化が問題となっている嫌気性菌感染症及び重症アメーバ症における経口投与不能な症例に対して、本剤は治療選択肢の一つとなりうると考える。

機構は、以上の申請者の説明のとおり、本剤は、重症の嫌気性菌による感染症、*C. difficile* による感染性腸炎及びアメーバ赤痢における新たな治療の選択肢として臨床的に意義があるものとする。

#### (4) 効能・効果について

##### 1) 適応症について

申請効能・効果における適応症は「各種嫌気性菌感染症及びアメーバ赤痢」であり、申請者はこの設定根拠について、以下のように説明している。

本薬は各種嫌気性菌感染症の原因菌に強い抗菌活性を示しており、腹腔内感染症及び PID を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) において、腹腔内感染症及び女性生殖器感染症に対する本剤の有効性が確認できた。さらに、海外臨床試験、国内外の臨床研究及び国内外の症例報告から、本薬経口剤で適応を有している疾患に加えて、血流感染症、耳鼻咽喉科領域感染症及び歯科・口腔外科領域感染症に対しても、本剤は効果があると考えられた。

さらに、本剤は、赤痢アメーバ (*E. histolytica*) に対しても強い抗原虫活性を示し、国内外の臨床研究から、アメーバ赤痢に対して、本剤は効果があることが示された。

以上から、適応症を「各種嫌気性菌感染症及びアメーバ赤痢」と設定した。

機構は、本薬経口剤では嫌気性菌による感染症に対する適応症として、以下のように感染臓器等に基づく定義に沿った適応症が設定されているのに対し、本剤では「各種嫌気性菌感染症」と設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

<sup>89)</sup> Davies CW et al, *Thorax*, 58: ii18-ii28, 2003

<sup>90)</sup> Bryant AE and Stevens DL, Gas gangrene and other Clostridial Infections. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed.*: 1205-1210, 2012

## 嫌気性菌感染症

<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」

## 感染性腸炎

<適応症>感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

申請者は、以下のように説明した。

本剤の有用性は本薬経口剤が適応を取得している疾患のみならず、適応を取得していない疾患に対しても国内外の臨床試験及び臨床研究等で示されており、本薬経口剤で適応症とされていない疾患においても、海外の成書<sup>5)</sup>では治療の選択肢として本剤が記載されている場合もある。そのため、幅広い嫌気性菌感染症に対して本剤が使用可能とすることは重要であり、医療現場の要望を満たすために、臨床現場の実態に合わせて、本剤の適応症として「各種嫌気性菌感染症」との記載は適切と考える。

機構は、本剤の適応症について、以下のように考える。

本薬経口剤の絶対的 BA は約 100%であり、経口投与時と静脈内投与時の本薬の薬物動態は大きく異なること<sup>4)</sup>から、本薬経口剤の適応症である嫌気性菌による感染症、*C. difficile*による感染性腸炎、及びアメーバ赤痢について、本剤の有効性は期待できると考える。

しかしながら、以下の理由から嫌気性菌による感染症における適応症を「各種嫌気性菌感染症」とすることは適切ではなく、有効性に関する成績が得られている感染症名を個別に明記すべきであると考える。

- ・ 薬物動態データから抗菌薬の有効性について推定することは可能であるものの、感染局所の環境の異同による抗菌活性の違い等の影響が考えられることから、個々の感染症ごとに有効性の評価が必要であること。
- ・ 感染症の治療効果の判定においては、感染部位に対応した臨床症状・所見に基づく評価が必要であり、感染臓器が異なる場合には有効性評価に差異が認められる。
- ・ 実臨床における抗菌薬の投与開始時には、特定の臓器に起因する症状・所見に基づく臨床診断が行われており、抗菌薬選択において、本剤の有効性が示された個々の感染症名を示すことは重要な情報と考えられること。
- ・ *C. difficile*による感染性腸炎については、膿瘍等の複数の嫌気性菌の関与が強く疑われる他の嫌気性菌による感染症と異なり、実臨床においては、好気性菌、腸管ウイルスが原因となる場合との鑑別が必要な感染性腸炎として診断される疾患であり、既に適応をもっている本薬経口剤において、適応症を「感染性腸炎（偽膜性腸炎を含む）」と「嫌気性菌感染症」と別に記載されていること。

また、嫌気性菌による感染症のうち、本薬経口剤における適応症に含まれている疾患に加えて、「膿胸」<sup>91)</sup>、「胆嚢炎」<sup>92)</sup>及び「化膿性髄膜炎」<sup>93)</sup>及び「敗血症」<sup>94)</sup>に関しては、国内外臨床研究、

<sup>91)</sup> 海外第Ⅱ相試験（MED-77-02-074 試験）における治癒率（臨床症状の改善及び嫌気性菌の消失）は 100%（2/2 例）、及び海外第Ⅲ相試験（MED-77-02-113 試験）における臨床的及び細菌学的効果は 1/1 例で有効。

<sup>92)</sup> 海外第Ⅲ相試験（MED-77-02-113 試験）における臨床的及び細菌学的効果は 1/1 例で有効。

臨床試験成績並びに以下のとおり国内外の成書及びガイドラインの記載を確認した結果、適応症とすることが適切と判断した。

- ・ 膿胸について、膿胸の治療に関する英国ガイドライン<sup>89)</sup>では、 $\beta$ ラクタマーゼ産生嫌気性菌の混合感染が想定される膿胸の治療において、本剤又は $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の投与が必要な場合があるとして、市中及び院内発生の膿胸の経験的治療における治療選択肢のひとつとされており、海外成書<sup>95)</sup>では、膿胸の治療選択肢のひとつとして記載されていること。加えて、国内の嫌気性菌感染症ガイドライン<sup>96)</sup>において、本剤が膿胸を含む呼吸器感染症の治療選択肢のひとつとされていること。
- ・ 胆嚢炎について、腹腔内感染症の診断・治療に関する米国ガイドライン<sup>3)</sup>では、市中発症の重症、高齢又は免疫不全を伴う胆嚢炎、院内発症の胆嚢炎等における経験的治療において本剤とセファロsporin系薬等との併用が推奨されており、海外成書<sup>97)</sup>においても、手術後に合併した胆嚢炎の治療薬として本剤の使用が推奨されていること。また、国内ガイドライン<sup>98, 99)</sup>においても、セファロsporin系薬等を使用する際には本剤の使用が望ましいと記載されていること。
- ・ 化膿性髄膜炎について、海外成書<sup>90)</sup>では、中枢神経感染症のうち嫌気性菌が原因となる化膿性髄膜炎の発症は希であるものの、脳室シャント等に関連する症例は存在し、髄膜炎を含む中枢神経感染症に対して本剤が治療の選択肢となる旨の記載があること。加えて、国内ガイドライン<sup>100)</sup>において、嫌気性菌による化膿性髄膜炎の発生頻度は低いものの、治療に際しては本剤による治療が望ましいと記載されていること。
- ・ 敗血症について、海外成書では、嫌気性菌であるクロストリジウム属<sup>90)</sup>及び*B. fragilis*等のバクテロイデス属<sup>101)</sup>による敗血症に対して本剤が推奨されていること。

## 2) 適応菌種について

機構は、本薬経口剤において適応菌種に含まれていない菌種について、国内外臨床試験及び臨床研究報告等における本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ゲメラ属については、国内第Ⅲ相試験 (A6831005 試験) において、PID の被験者から *G. morbillorum* が原因菌として 1 例同定された。原因菌別の臨床効果は、EOT 及び TOC のいずれも有効であったが、*G. morbillorum* に対する本薬の MIC は  $>128\mu\text{g/mL}$  であり、併用薬である CTRX の MIC は  $0.5\mu\text{g/mL}$  であった。

---

<sup>93)</sup> 海外第Ⅱ相試験 (MED-77-02-074 試験) における治癒率 (臨床症状の改善及び嫌気性菌の消失) 100% (4/4 例) (本薬経口投与のみを受けた被験者 1 例を含む)

<sup>94)</sup> 海外第Ⅱ相試験 (MED-77-02-074 試験) における治癒率 (臨床症状の改善及び嫌気性菌の消失) 100% (26/26 例)、及び海外第Ⅲ相試験 (MED-77-02-113 試験) における細菌学的効果は 1 例で有効。

<sup>95)</sup> Septimus EJ, Pleural Effusion and Empyema. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7<sup>th</sup> ed.*: 917-924, 2010

<sup>96)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編, *嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007*, 第 1 版: 52-60

<sup>97)</sup> Sifri CD and Madoff LC, Infections of the Liver and Biliary System. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7<sup>th</sup> ed.*: 1035-1044, 2010

<sup>98)</sup> Gomi H et al, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 20: 60-70, 2013

<sup>99)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編, *嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007*, 第 1 版: 110-122

<sup>100)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編, *嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007*, 第 1 版: 64-72

<sup>101)</sup> Archer GL et al, Treatment and prophylaxis of bacterial infection. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed.*: 1133-1150, 2012

また、海外臨床研究<sup>102)</sup>において、脳膿瘍と診断され、セフトキシムにより治療を受けた患者を対象に、治験薬の投与期間、菌消失率、予後因子と関連した臨床効果及び副作用についてレトロスペクティブに評価されたが、セフトキシムにより治療を受けた患者 62/66 例で本薬が併用投与（投与経路の記載なし）されており、当該報告では *α-Streptococcus milleri* 及び *G. morbillorum* の複数菌感染が脳内膿瘍で 1 例認められたが、原因菌別の臨床効果は記載されていない。

パルビモナス属について、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）では、腹腔内感染症 2 例において *Pa. micra* が原因菌として同定され、その臨床効果は、EOT でいずれも改善及び TOC でいずれも治癒と判定された。なお、国内外臨床研究報告は認められなかった。

エガセラ属について、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）では、腹腔内感染症 1 例で *E. lenta* が原因菌として 1 株同定され、その臨床効果は、EOT で改善及び TOC で治癒であった。なお、国内外の臨床研究報告は認められなかった。

ベイヨネラ属について、国内外臨床試験では同定されなかったが、海外臨床研究<sup>103)</sup>において、嫌気性菌による肺膿瘍及びその関連疾患の治療における本薬 250～500mg を 6～8 時間ごとに経口投与した際の効果が検討され、ベイヨネラ属 [*Veillonella alcalescens*（以下、「*V. alcalescens*」）2 例及び *Veillonella parvula*（以下、「*V. parvula*」）3 例] が分離された肺膿瘍 5 例において、治癒 2 例 [*V. alcalescens*、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*α-Streptococcus*、*S. epidermidis*、*Bacillus spp.*、*Bacteroides spp.*] 及び (*V. parvula*、*Peptostreptococcus spp.*、*E. lentum*、*Bifidobacterium spp.*、*B. melaninogenicus*) 各 1 例]、治療失敗 2 例 [*V. alcalescens*、*Neisseria spp.*、*Diphtherois*] 及び (*V. parvula*、*E. moniliforme*、*F. necrophorum*) 各 1 例] 及び判定不能 1 例 (*V. parvula*、*α-Streptococcus*、*Neisseria spp.*、*P. intermedius*、*B. melaninogenicus*、*Eubacterium spp.*、*B. corrodens* 1 例) であった。

破傷風菌について、国内外臨床試験で同定されなかったが、外国臨床研究<sup>104)</sup>において、嫌気性菌に感染した広範囲熱傷患者に対し本薬 500mg BID（静脈内投与）から 400mg TID（経口投与）に切り替えが投与された 33 例のうち、*C. tetani* が 3 株同定されたが、原因菌別の臨床効果は記載されていない。

ガス壊疽菌群に含まれる *C. perfringens* が原因菌として確認されたのは、海外第Ⅱ相試験（MED-77-02-074 試験）における 3 例であり、3 例ともに治癒と判定された。また、海外臨床研究<sup>105)</sup>において、嫌気性菌敗血症に対する本薬静脈内投与及び経口投与 [注射剤：500mg TID（小児：250mg TID）、経口剤：400mg TID（小児：200mg TID）] の治療効果が評価された。44/50 例で菌培養が実施され、44 例全例から嫌気性菌が分離され、ガス壊疽菌群は *C. perfringens*（13 株）及び *C. septicum*（1 株）であったが、感受性データ及び原因菌別の臨床効果は記載されていない。また、海外臨床研究<sup>104)</sup>では、嫌気性菌に感染した広範囲熱傷患者における本薬 500mg BID（静脈内投与）から 400mg TID（経口投与）に切り替えの効果が検討され、33 例の患者の創傷から検出された *C. septicum* は 5 株であったが、原因菌別の臨床効果は記載されていない。

機構は、本剤の適応菌種について、本薬経口剤の適応菌種を本剤の適応菌種とすることは受け入れ可能と考えるものの、それ以外の菌種について、以下のように考える。

ゲメラ属、パルビモナス属又はエガセラ属については、国内外臨床試験で原因菌として同定された

<sup>102)</sup> Jansson AK et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(1): 7-14, 2004

<sup>103)</sup> Sanders CV et al, *Am Rev Respir Dis*, 120(2): 337-343, 1979

<sup>104)</sup> Ramakrishnan KM et al, *Burns*, 12: 270-272, 1986

<sup>105)</sup> Eykyn SJ and Phillips I, *Br Med J*, 2: 1418-1421, 1976

のは、本剤と CTRX が併用投与された国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）のみであり、いずれも 1 例又は 2 例と少数例であり、*G. morbillorum* の本剤に対する MIC は  $> 128\mu\text{mol/L}$  と高値であったが、CTRX に対する MIC は  $0.5\mu\text{mol/L}$  であり、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）併用薬である CTRX によって治癒に至った可能性があること、いずれの菌種についても本剤の有効性を検討した臨床研究報告はないことを踏まえると、これらの菌種における本剤の有効性について判断することはできないと考える。

ベイヨネラ属及び破傷風菌については国内外臨床試験で検討された症例はなく、ベイヨネラ属については、海外臨床研究において、個別の症例における抗菌薬の併用の有無が不明であること、並びに治癒例において 2 例同定されているものの、治療失敗例 2 例及び治療効果判定不能例 1 例からも同定されていることから、ベイヨネラ属に対する本剤の有効性について判断することは困難である。また、破傷風菌については、海外臨床研究において広範囲熱傷の患者から分離された症例における本剤の有効性に関する情報は得られておらず、破傷風菌に対する有効性について判断することはできないと考える。

以上から、ゲメラ属、パルビモナス属、エガセラ属、ベイヨネラ属及び破傷風菌については、本剤投与時の臨床的有効性についての情報は不足しており、本剤の適応菌種とすることは適切でないと判断した。

ガス壊疽菌群については、国内外臨床試験において有効性評価がなされたのは敗血症、壊疽又は蜂窩織炎各 1 例から同定された *C. perfringens* の計 3 例のみであり、ガス壊疽菌群に含まれる他の菌種についての情報は臨床試験から得られていない。海外臨床研究において、嫌気性菌敗血症及び広範囲熱傷患者から *C. perfringens* 及び *C. septicum* が分離されているものの、原因菌別の有効性の評価は得られていないことから、*C. perfringens* 以外のガス壊疽菌群について有効性が評価可能な臨床試験又は臨床研究報告が得られておらず、ガス壊疽菌群に含まれる複数の菌について有効性が示されているとは判断できないと考える。また *C. perfringens* については、クロストリジウム属に含まれることから、新たにガス壊疽菌群を適応菌種と設定する必要はないと判断した。

以上 1) 2) を踏まえて、本剤の適応症及び適応菌種は、以下のとおりとすることが適切であると考えられる。

## 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、破傷風菌、~~ガス壊疽菌群~~、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属、~~ゲメラ属~~、~~パルビモナス属~~、~~エガセラ属~~、~~ベイヨネラ属~~

### < 適応症 >

#### 各種嫌気性菌感染症

- ・ 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
- ・ 骨盤内炎症性疾患
- ・ 肺炎、肺膿瘍、膿胸
- ・ 腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、胆嚢炎
- ・ 化膿性髄膜炎、脳膿瘍



・骨髄炎

## 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

（下線部追加・取り消し線部削除）

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

### (5) 用法・用量について

機構は、本剤 500mg QID 静脈内投与時の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）において、本剤 500mg QID 静脈内投与を受けたのは、腹腔内感染症 1 例及び PID 1 例であった。腹腔内感染症症例の臨床効果は、EOT で「改善」及び TOC で「治癒」であり、PID 症例の臨床効果は EOT 及び TOC いずれも「改善」であった。安全性については、発現した有害事象は腹腔内感染症症例で麻痺性イレウス 1 件、PID 症例で上腹部痛、下痢、悪心、嘔吐、注射部位疼痛、ヘモグロビン減少及び不眠症各 1 件であったが、いずれも軽度から中等度であり、転帰は消失であった。本剤 500mg QID 静脈内投与の対象は難治性又は重症感染症患者であり、投与経験も限られているが、本剤 500mg TID 投与された被験者と比較して、本剤 500mg QID が投与された被験者に特筆すべき事象は認められておらず、本剤 500mg QID での有効性及び安全性は、本剤 500mg TID と差異はないと考える。

また、国内ガイドライン<sup>1)</sup>においては、本剤 500mg QID 静脈内投与に関して、以下の記載がある。

PID に対し本薬 500mg QID の経口投与が推奨されているが、骨盤腹膜炎まで進展した重症例や、嘔吐等による服薬困難例、感染拡大による肝周囲炎、肝周囲膿瘍発症例については注射剤を選択することが望ましいとされている<sup>106)</sup>。本剤の使用が可能であれば、これらが投与対象となると考えている。また、脳膿瘍に対しても本薬 500mg QID の経口投与が推奨されている<sup>100)</sup> が、臨床症状が強い初期段階で経口投与が困難な場合は本剤 500mg QID 静脈内投与の対象となると考える。また、破傷風の治療では 500mg QID の経口又は静脈内投与が推奨されている<sup>107)</sup>。

海外の成書及びガイドラインでは、深在性皮膚感染症<sup>2,90)</sup> に対して、セフトキシム、バンコマイシン及びシプロフロキサシンとの併用で、本剤 500mg QID 静脈内投与が推奨されており、誤嚥性肺炎又は肺膿瘍<sup>108)</sup> に対しては、CTR-X との併用で、本剤 500 mg QID 又は 1g BID を静脈内投与することが推奨されている。さらに、破傷風<sup>109, 110)</sup> に対して、本剤 500 mg QID 経口投与又は 1g BID 静脈内投与が推奨されている。

また、嫌気性菌は常在菌として存在するため、内因性感染症である好気性菌との混合感染症において、糖尿病、悪性腫瘍、悪性血液疾患等の基礎疾患を持つ患者（compromised host）及び免疫抑制状態にある患者では、感染症に罹患した場合、難治性又は重症感染症となることが想定される。このよう

<sup>106)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編、*嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007*, 第 1 版: 123-131

<sup>107)</sup> 日本化学療法学会 日本嫌気性菌感染症研究会 編、*嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007*, 第 1 版: 169-180

<sup>108)</sup> *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 42<sup>nd</sup> ed.*: 43, 2012

<sup>109)</sup> *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 42<sup>nd</sup> ed.*: 64, 2012

<sup>110)</sup> Thwaites CL and Lam MY, Tetanus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> ed.*: 1197-1199, 2012

な患者では、本剤 500mg QID 静脈内投与の投与対象になると考える。

以上より、国内ガイドライン並びに海外の成書及びガイドラインにおいて、難治性又は重症感染症となるリスクが想定される基礎疾患を有する患者等では、本剤 500mg QID の投与を推奨する記載があることを踏まえると、患者の状態に応じて、本剤 500mg QID の投与される可能性があるため、本剤 500mg QID 静脈内投与を設定する必要があると考える。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

本剤経口剤の絶対的 BA は約 100%であり、経口投与時と静脈内投与時の本剤の薬物動態は大きく異なること<sup>41)</sup>、及び本剤経口剤 500mg TID 及び QID の投与が嫌気性菌感染症、感染性腸炎及びアメーバ赤痢の適応症で既に承認されていることを踏まえると、本剤においても本剤経口剤と同様の用法・用量において有効性及び忍容性は期待できるものと考え。また、国内外臨床試験において本剤 500mg TID 静脈内投与の有効性及び安全性は示されている一方で、本剤 500mg QID 静脈内投与については、国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における投与経験は少ないものの、国内外ガイドライン及び成書において難治性又は重症感染症に対して本剤 500mg QID を推奨する記載が認められていること等を踏まえると、難治性又は重症感染症に対しては、治療上の必要性、累積投与量の増加に伴う脳症のリスク上昇等を十分検討した上で、本剤 500mg QID を投与することは可能と考える。なお、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 点滴時間について」の項で議論したとおり、本剤の点滴時間を「20 分以上かけて点滴静脈内投与」と規定することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に以下の使用成績調査を計画している。

- 調査目的：本剤の日常診療下における安全性及び有効性の検討
- 調査予定被験者数：100 例
- 調査方式：レトロスペクティブ調査
- 調査予定期間：2 年
- 調査項目：患者背景、本剤の投与記録、併用療法、検査（臨床評価項目、細菌学的検査）、有効性評価（臨床効果）、調査終了時（中止時）の記録、有害事象、中枢神経障害に関する有害事象の詳細

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（A6831005 試験）における安全性及び有効性に関する情報は限られていること等を踏まえ、製造販売後には、以下の点について調査を行う必要があると考える。

- 消化器症状の発現状況について
- 神経学的症状の発現状況について
- 本剤 500mg QID 投与を受けた症例における安全性及び有効性について

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

### 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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2.1-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、嫌気性菌による感染症である敗血症、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、感染性腸炎並びにアメーバ赤痢に対して、本剤は一定の有効性が期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

また、本剤は、本薬の経口投与が困難な患者に対し、静脈内投与の選択肢を与えることから、臨床的に意義があると考え。ただし、本剤の国内臨床試験における有効性及び安全性に関する情報は限定的であり、製造販売後には本剤投与時の有効性及び安全性について引き続き情報収集を行う必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 14 日

### I. 申請品目

[販 売 名] アネメトロ点滴静注液 500mg  
[一 般 名] メトロニダゾール  
[申 請 者 名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 29 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 効能・効果について

申請効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 効能・効果について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 臨床試験成績等のエビデンスが乏しい適応症を含めることが困難であることは理解できるものの、特に、破傷風は発症患者数が少ないながらも近年増加傾向にあり、致命率が高い疾患であること、現在承認されている抗菌薬が少ないこと、並びに本剤は国内外のガイドライン及び成書で使用が推奨されていることを踏まえ、本申請で適応症に含めることが望ましい疾患と考える。

機構は、専門委員からの意見について、以下のように考える。

国内外のガイドライン及び成書等において、本剤は破傷風における抗菌薬治療の選択肢として推奨されているものの、スパズムの管理を中心に集学的治療を必要とする破傷風の管理において、抗菌薬治療による転帰改善への寄与については議論があり、臨床研究において認められた患者の生存、症状増悪の抑制等が抗菌薬投与による治療効果であるか評価することは困難であるとする指摘も成書<sup>111)</sup>に記載されていることについて確認した。

以上の情報及び審査報告 (1) において判断したように臨床症候群である「破傷風」に対する本剤の有効性に関し、本剤の細菌学的効果及び臨床的有効性について判断しうる臨床試験成績はないことを踏まえると、現時点で適応症に破傷風と明記して積極的に推奨するまでには至らないものとする。

ただし、破傷風発症に先行又は合併する深在性皮膚感染症等に対する本剤の投与を否定するものではなく、破傷風合併時においても、本剤は当該の皮膚感染症等に対する治療の選択肢になりうると考

<sup>111)</sup> Reddy P et al, *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 7th ed.*: 3091-3102, 2009

える。

以上の機構の判断について、専門委員の同意が得られたことから、本剤の効能・効果を以下のとおりとするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

#### 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、破傷風菌、~~ガス壊疽菌群~~、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属、~~ダメラ属~~、~~パルビモナス属~~、~~エガセラ属~~、~~ベイヨネラ属~~

<適応症>

各種嫌気性菌感染症

- ・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

（下線部追加・取り消し線部削除）

### (2) 用法・用量について

申請用法・用量に対する機構の判断について（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>（2）点滴時間について」の項及び「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（5）用法・用量について」の項参照）、専門委員の同意が得られたことから、本剤の用法・用量を以下のとおりとするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

通常、成人にはメトロニダゾールとして1日1500mg（力価）を3回に分けて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日2000mg（力価）を4回に分けて投与できる。

### (3) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）、

専門委員から支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- 使用成績調査はプロスペクティブ調査として実施すべきと考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、使用成績調査をプロスペクティブ調査として実施すること、及び使用成績調査の中で以下の点についても情報収集するよう申請者に求めた。

- 消化器症状の発現状況について
- 神経学的症状の発現状況について
- 本剤 500mg QID 投与を受けた症例における安全性及び有効性について

申請者は、使用成績調査をプロスペクティブ調査として実施すること、及び製造販売後において上記の点についても情報収集することを了解し、機構の意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、及び使用成績調査を表 19 のとおり実施する旨を説明した。なお、使用成績調査における目標例数については、国内第 III 相試験（A6831005 試験）において認められた上腹部痛、嘔吐等の副作用の最小発現頻度が約 3%（副作用発現例数 1 例）であることから、発現率約 3%の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例検出できる例数として 100 例と算出される旨を説明した。

表17 医薬品リスク管理計画（案）における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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中枢神経障害</li> <li>・ 末梢神経障害</li> <li>・ 無菌性髄膜炎</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 急性膵炎</li> <li>・ 白血球減少、好中球減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発癌性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表19 使用成績調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
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。
調査期間（観察期間）	2年間（投与開始から投与終了日まで：最大 8 週間）
予定症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与記録、併用療法、検査（臨床評価項目、細菌学的検査）、有効性評価（臨床効果）、調査終了時（中止時）の記録、有害事象、中枢神経障害に関する有害事象の詳細

機構は、以上の製造販売後調査計画（案）について了承した。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 1. 嫌気性菌感染症

<適応菌種>

本剤に感性的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>本剤に感性的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

[用法・用量] 通常、成人にはメトロニダゾールとして1日1500mg（力価）を3回に分けて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日2000mg（力価）を4回に分けて投与できる。