

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児感染症学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>メトロニダゾール</p>
	<p>販売名</p>	<p>アネメトロ点滴静注液 500mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>効能又は効果</p> <p>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</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

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳膿瘍 2. 感染性腸炎 <ul style="list-style-type: none"> < 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 <p>以上は既に成人においては国内承認済みの内容</p>	
	<p>用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）</p>	<p>7.5mg/kg を 8 時間おきに 20 分以上かけて点滴静注する。最大投与量は成人の最大投与量を超えない。</p>
	<p>備 考 （該当する場合はチェックする。）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等）</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性の推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約年間 <u>35,750-45,500 人</u>（小児患児）</p> <p>< 推定方法 > 小児科学の教科書ネルソンによると急性虫垂炎の小児の発症率は、年間 1000 人あたり 4 人である*。急性虫垂炎は、小児で最も多くの嫌気性菌を標的に抗菌薬と外科的治療を要する疾患である。総務省発表の 2014 年 4 月 1 日の 15 歳未満の小児人口は、1633 万人であり、年間約 6 万 5 千人の虫垂炎の患児が見込まれる。小児の多くは学童以降の年齢で発症する。成人で腹膜炎をきたす虫垂穿孔が 23% であり¹⁾、一般に 5 才未満の虫垂穿孔は 82% と高いが、虫垂炎をきたすのは 95% が 5 才以上である²⁾。小児の虫垂穿孔を 20-30% で見積もると、腹膜炎を併発して、入院および静注抗菌薬が必要な児は、年間 13,000-19,500 人となる。</p> <p>さらに、これ以外の腹膜炎として、穿孔を伴わない虫垂炎による腹膜炎が考えられる。虫垂非穿孔例を前述の試算で 70-80% で見積もると年間 45,500-52,000 人の発生が予想される。抗菌薬投与が必要となる穿孔例に比して軽症であるため、静注抗菌薬が必要な症例を仮に 50% と推定するとなると、22,750-26,000 人が見込まれる。穿孔例と合算すると、<u>35,750-45,500 人</u>が見込まれる。</p> <p>虫垂炎以外の腹膜炎は、一般に小児においては稀な消化管疾患に併発するもので、これらの疾患に合併する腹膜炎の発生率の信頼できる小児疫学統計データはない。稀な疾患なので虫垂炎穿孔による腹膜炎から推測される推定人数に大きく上乗せされるとは考えにくい。</p>	

	<p>腹膜炎以外の適応症について</p> <p>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、胆嚢炎、肝膿瘍、化膿性髄膜炎、脳膿瘍における嫌気性菌による感染症、およびクロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎の小児の正確な疫学統計はなく、推定するのは困難である。いずれにしても、昨今の小児症例で虫垂炎を大きく上乗せされる件数はないと考えられる。</p> <p>アメーバ赤痢による感染症は、2012 から 2013 年の報告数 1582 件で小児の割合は明らかにされていないが、年齢平均±標準偏差（才）50.0±13.0 であり、小児は少ないと推測される³⁾。従って前述の虫垂炎による腹膜炎の推定数に大きく上乗せされるとは考えにくい。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果</p> <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 <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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>適応疾患によって上記のアからウの選択肢は異なるが、最も適切なものはアと考える。</p> <p>嫌気性菌による敗血症、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、化膿性髄膜炎、脳膿瘍は、抗菌薬および感染巣の外科的ドレナージが可能であれば外科的治療を併用して治療しない場合、致死性疾患である。治療しなかった場合のデータは非倫理的で研究として行うことは適切でなく、近年は治療を行った場合のデータしかなく、治療しなかった場合に致死性である重篤性をみるには抗菌薬の開発以前の1940年以前の報告を参照にする必要がある。</p> <p>フソバクテリウム属などの嫌気菌による敗血症を合併するレミエール症候群では、抗菌薬が実用化する前の1930年代で致死率は90%であった⁴⁾。近年でも成人の重症敗血症では、微生物別では嫌気性菌が最も高く死亡に関連し、mortality hazard は1.31 (95% CI, 1.23-1.40)である⁵⁾。嫌気性菌による敗血症は生命に影響する疾患である。肺炎、肺膿瘍、膿胸もレミエール症候群に83%と高率に合併する⁶⁾。前述の死亡率90%が外挿される。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎を併発する胆道系の腹膜炎では、抗菌薬が実用化前の1940年に致死率は30-50%と報告されている⁷⁾。化膿性の肝膿瘍では、1931年には死亡率は60%と報告されている⁸⁾。近年の報告でも、化膿性髄膜炎は死亡率20%⁹⁾、脳膿瘍の死亡率は20%¹⁰⁾と報告されている。</p> <p>アには該当しない適応疾患については下記に記す。</p>

治療をしなければ嫌気性菌による骨髄炎は骨の変形、病的骨折を合併することがある¹¹⁾。嫌気性菌による骨盤内炎症性疾患は、子宮外妊娠の合併が9%（コントロール1.9%）と増加したり、妊娠率が40%減少したり、妊孕性に不可逆的な障害を残す可能性がある¹²⁾。嫌気性菌による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染は、治療をしなければ皮膚軟部組織に障害を起こし、炎症による痛みや発熱によって日常生活に支障をきたしうる¹³⁾。本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎、アメーバ赤痢および消化管の疼痛、機能障害をきたし、体重減少、慢性下痢などの支障をきたすことがある^{14, 15)}。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

小児では虫垂炎の穿孔の疾患頻度は少なくない。腹腔内感染症の嫌気菌の治療でピペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム系などの広域抗菌薬が使用されることがあるが、理由として腹腔内感染症の起原菌で嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* に対し、以前使用されていた第2世代のセファマイシン系セフメタゾール、クリンダマイシンの抗菌薬の感受性が悪くなってきていることが挙げられる。一方、メトロニダゾールは感受性が保たれている¹⁶⁾。前述の広域抗菌薬を温存するという意味でも、消化管機能不全を伴い内服困難な腹腔内感染症で静注メトロニダゾールの選択肢は適正使用の上で重要である。海外では小児の腹腔内感染症の標準的な治療薬として使用されてきた実績もある。

脳膿瘍はしばしば嫌気性菌が原因となる。メトロニダゾールは中枢移行性を有するため、脳膿瘍に有効な薬剤である¹⁷⁾。国内では中枢移行性を有して嫌気性菌スペクトラムを有して有効とされるのはカルバペネム系のみである。カルバペネム系はβラクタム系で最も広域のスペクトラムを有し、近年、増加しているESBLやAmpCなどの耐性菌で使用する貴重で温存すべき抗菌薬である。近年、メタロβラクタマーゼを産生するカルバペネム系耐性腸内細菌が世界的に問題になっているおり、日本でもアウトブレイクがみられている。2014年に感染症法が改正されて報

告疾患にもなった。静注メトロニダゾールによりカルバペネム系が温存できるという観点で重要性は高い。

Clostridium difficile による偽膜性腸炎は、乳幼児には少なく、学童以降の疾患であるが、血液腫瘍疾患などの免疫不全児では重症化することも多く、静注メトロニダゾールは治療の選択肢になる。

赤痢アメーバは、日本の小児では輸入感染症で稀だが治療の選択肢となる。

敗血症

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で嫌気性菌の感染症で菌血症の治療薬としてメトロニダゾールが記載されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

深在性皮膚感染症

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で皮膚感染症では、嫌気性菌が感染源になることが記載されている¹⁹⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記載されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

小児感染症の成書の Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases で動物や人などによる外傷¹⁹⁾、熱傷²⁰⁾、手術関連²¹⁾において、嫌気性菌が感染源になることが記載されている。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

骨髄炎

小児感染症の成書の Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases で骨髄炎の稀な原因として嫌気性菌が挙げられている²²⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。

肺炎、肺膿瘍、膿胸

	<p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で肺炎とその合併症である肺膿瘍、膿胸の起因菌に嫌気性菌を挙げている²³⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>骨盤内炎症性疾患</p> <p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で性行為関連感染症の骨盤内炎症性疾患の起因菌に嫌気性菌を挙げている²⁴⁾。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>腹膜炎、腹腔内膿瘍</p> <p>米国のガイドラインにおいて、小児でのメトロニダゾールの投与が推奨されている²⁵⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。また現在、本邦ではピペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム系が多く使用されている状況で、抗菌薬の適正使用の観点から耐性菌対策として超広域抗菌薬を使用しなくても済むという利点大きい。</p> <p>胆嚢炎、肝膿瘍</p> <p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で胆嚢炎²⁶⁾、肝膿瘍²⁷⁾においても嫌気性菌が起因菌として記載されている。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>化膿性髄膜炎、脳膿瘍</p> <p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で脳膿瘍で嫌気性菌が起因菌となり²⁸⁾、脳膿瘍が髄膜炎の原因になることから²⁹⁾、それぞれで嫌気性菌が原因となる。同様にこれらの起因菌の治療でメトロニダゾールが記されている¹⁸⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考えると、嫌気性菌カバールの治療として使用できる。</p> <p>クロストリジウム・ディフィシル感染性腸炎</p>
--	---

	<p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> で重症の本疾患の治療では、メトロニダゾール治療が記載されている³⁰⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考慮しても本邦でも使用できる。</p> <p>アメーバ赤痢</p> <p>小児感染症の成書の <u>Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases</u> でメトロニダゾールによる治療が記載されている¹⁵⁾。他の先進国で使用されており、入院して点滴治療が容易な国内の医療事情を考慮しても本邦でも使用できる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
英国	販売名 (企業名)	<p>Flagyl™ 500mg/100ml Solution for Infusion (Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd)</p>	
	効能・効果	<p>本剤は嫌気性菌による感染症の治療および予防に使用される。本剤は広範囲の病原性微生物、特にバクテロイデス属、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、嫌気性球菌、ガルドネラ・バジナリスに有効である。</p> <p>敗血症、菌血症、腹膜炎、脳膿瘍、壊死性肺炎、骨髓炎、産褥敗血症、骨盤膿瘍、骨盤蜂巣炎、術後創感染 (感染部位から病原性嫌気性菌が同定されている場合)</p>	
	用法・用量	<p>成人 500mg を 8 時間毎に点滴静注する 小児 7.5mg/kg を 8 時間毎に点滴静注する</p>	
	備考		

独国	販売名（企業名）	Metronidazole B. Braun 5mg/ml infusionslosung (B Braun)
	効能・効果	メトロニダゾール感性の細菌（主に嫌気菌）による感染症の治療と予防に使用される。 <ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系感染症（脳膿瘍・髄膜炎） ・呼吸器感染症（壊死性肺炎、誤嚥性肺炎、肺炎） ・心内膜炎 ・消化管感染症（腹膜炎、肝膿瘍、結腸直腸術後感染症、腹部骨盤部化膿性疾患） ・婦人科感染症（子宮摘出後の子宮内膜炎、帝王切開、敗血症性流産、産褥熱） ・耳鼻科および歯科口腔領域感染症（ブドウ・ワンサンアンギーナ） ・骨・関節感染症（骨髄炎） ・ガス壊疽 ・敗血症性血栓静脈炎
	用法・用量	成人 500mg を 8 時間毎に投与する。必要に応じて 15mg/kg で開始することができる。 12 才未満 1 日 20-30mg/kg（7-10mg/kg を 8 時間毎に投与する）
	備考	
仏国	販売名（企業名）	FLAGYL® 0,5 POUR CENT, solution injectable (Sanofi-Aventis France)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・腸管または肝臓の重症のアメーバ症 ・本剤に感性の嫌気性菌による内科および外科感染症の治療
	用法・用量	アメーバ症 成人 1 日 1.5 g 小児 1 日 30-40mg/kg の点滴静注 嫌気菌感染症の治療 成人 1 日 1-1.5 g を 2-3 回に分割して点滴静注する 小児 1 日 20-30mg/kg を 2-3 回に分割して点滴静注する
	備考	
加国	販売名（企業名）	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	経口治療が不能・禁忌、または緊急治療が必要な重症嫌気性菌感染症
		用法・用量	24時間での投与量が4gを超えないこと 成人 500mgを8時間毎に点滴静注する。 小児 12才を超えると成人と同様 12才以下 7.5mg/kgを8時間毎に点滴静注する
	備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections ²⁵⁾	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	X. WHAT ARE APPROPRIATE <u>ANTIMICROBIAL REGIMENS FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED INTRA-ABDOMINAL INFECTION?</u> Recommendations 64. Routine use of broad-spectrum agents is not indicated for all children with fever and abdominal pain for whom there is a low suspicion of complicated appendicitis or other acute intra-abdominal infection (B-III). 65. Selection of specific antimicrobial therapy for pediatric patients with complicated intra-abdominal infection should be based on considerations of the origin of infection (community vs health care), severity of illness, and safety of the antimicrobial agents in specific pediatric age groups (A-II). 66. Acceptable broad-spectrum	

		<p>antimicrobial regimens for pediatric patients with complicated intra-abdominal infection include an aminoglycoside-based regimen, a carbapenem (imipenem, meropenem, or ertapenem), a b-lactam/b-lactamase-inhibitor combination (piperacillin-tazobactam or ticarcillin-clavulanate), or <u>an advanced-generation cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, or cefepime) with metronidazole</u> (Tables 2 and 5) (B-II). 67. <u>For children with severe reactions to b-lactam antibiotics, ciprofloxacin plus metronidazole</u> or an aminoglycoside-based regimen are recommended (B-III). 68. Necrotizing enterocolitis in neonates is managed with fluid resuscitation, intravenous broad-spectrum antibiotics (potentially including antifungal agents), and bowel decompression. Urgent or emergent operative intervention, consisting of either laparotomy or percutaneous drainage, should be performed when there is evidence of bowel perforation. Intraoperative Gram stains and cultures should be obtained (B-III). 69. <u>Broad-spectrum antibiotics that may be useful in neonates with this condition include ampicillin, gentamicin, and metronidazole; ampicillin, cefotaxime, and metronidazole;</u> or meropenem. Vancomycin may be used instead of ampicillin for suspected MRSA or ampicillin-resistant enterococcal infection. Fluconazole or amphotericin B should be used if the Gram stain or cultures of specimens obtained at operation are consistent with a fungal infection (B-II).</p> <p>Table 2. Agents and Regimens that May Be Used for the Initial Empiric Treatment of</p>
--	--	--

			<p>Extra-biliary Complicated Intra-abdominal Infection Regimen Community-acquired infection in pediatric patients</p> <p>Single agent Ertapenem, meropenem, imipenemcilastatin, ticarcillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam Cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecycline, and ticarcillin-clavulanic acid</p> <p>Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, and piperacillin-tazobactam</p> <p>Combination <u>Ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, or ceftazidime, each in combination with metronidazole; gentamicin or tobramycin, each in combination with metronidazole or clindamycin, and with or without ampicillin</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Table 5. Initial Intravenous Pediatric Dosages of Antibiotics for Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection Antibiotic, age range Dosagea Frequency of dosing</p> <p>Amikacinb 15–22.5 mg/kg/day Every 8–24 h</p> <p>Ampicillin sodiumc 200 mg/kg/day Every 6 h</p> <p>Ampicillin-sulbactamc 200 mg/kg/day of ampicillin component Every 6 h</p> <p>Aztreonamc 90–120 mg/kg/day Every 6–8 h</p> <p>Cefepimec 100 mg/kg/day Every 12 h</p> <p>Cefotaximec 150–200 mg/kg/day Every 6–8 h</p> <p>Cefotetanc 40–80 mg/kg/day Every 12 h</p> <p>Cefoxitinc 160 mg/kg/day Every 4–6 h</p> <p>Ceftazidimec 150 mg/kg/day Every 8 h</p> <p>Ceftriaxonec 50–75 mg/kg/day Every 12–24 h</p> <p>Cefuroximec 150 mg/kg/day Every 6–8 h</p> <p>Ciprofloxacin 20–30 mg/kg/day Every 12 h</p> <p>Clindamycin 20–40 mg/kg/day Every 6–8 h</p> <p>Ertapenem 3 months to 12 years 15 mg/kg twice daily (not to exceed 1 g/day) Every 12 h</p> <p>13 years 1 g/day Every 24 h</p> <p>Gentamicinb 3–7.5 mg/kg/day Every 2–4 h</p> <p>Imipenem-cilastatinc 60–100 mg/kg/day</p>

		<p>Every 6 h Meropenemc 60 mg/kg/day Every 8 h <u>Metronidazole 30–40 mg/kg/day</u> Every 8 h Piperacillin-tazobactamc 200–300 mg/kg/day of piperacillin component Every 6–8 h Ticarcillin-clavulanatec 200–300 mg/kg/day of ticarcillin component Every 4–6 h Tobramycinb 3.0–7.5 mg/kg/day Every 8–24 h Vancomycinb 40 mg/kg/day as 1 h infusion Every 6–8 h a Dosages are based on normal renal and hepatic function. Dose in mg/kg should be based on total body weight. Further information on pediatric dosing can be obtained elsewhere [186–188]. b Antibiotic serum concentrations and renal function should be monitored. c b-Lactam antibiotic dosages should be maximized if undrained intra-abdominal abscesses may be present.</p>
	ガイドラインの根拠論文	St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. J Pediatr Surg 2008; 43:981–5.
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライン名	
	効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			
ガイドライン			

	の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) RCT の検索

データベース Pub Med

検索式 ((`"metronidazole"[MeSH Terms]` OR `"metronidazole"[All Fields]`) AND (`"child"[MeSH Terms]` OR `"child"[All Fields]` OR `"children"[All Fields]`) AND (`Randomized Controlled Trial[ptyp]` AND `"2005/06/15"[PDat]` : `"2015/06/12"[PDat]`)

検索時期 2015年6月12日

検索結果 49件

2) 総説の検索

データベース Pub Med

検索式 ((`"metronidazole"[MeSH Terms]` OR `"metronidazole"[All Fields]`) AND (`"therapy"[Subheading]` OR `"therapy"[All Fields]` OR `"treatment"[All Fields]` OR `"therapeutics"[MeSH Terms]` OR `"therapeutics"[All Fields]`) AND `anaerobic[All Fields]` AND (`"infection"[MeSH Terms]` OR `"infection"[All Fields]` OR `"infections"[All Fields]`) AND (`Review[ptyp]` AND `"2005/06/15"[PDat]` : `"2015/06/12"[PDat]` AND `"humans"[MeSH Terms]`)

検索時期 2015年6月12日

検索結果 38件

3) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases は、小児感染症の第一人者である米国の Drexel 大学のサラ・ロング教授の主編集の小児感染症分野の教科書で、小児領域の感染症について記載している。

<海外における臨床試験等>

1) Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial.¹⁷⁾

穿孔した虫垂炎の虫垂切除術後の小児をアンピシリン、ゲンタマイシン、クリンダマイシンの3剤とセフトリアキソン、メトロニダゾールの2剤にランダム割り付けをしたところ、メトロニダゾールを含むレジメンが効果的でコストも安く、合併症も増えなかった。用法用量は、メトロニダゾール 30mg/kg/日で使用された。安全性につい

ては、全ての術後およびフォロー中の異常を調査対象としているが、メトロニダゾール投与群において重篤な副作用は報告されていない。

＜日本における臨床試験等※＞

1) UMIN および医中誌で検索したが該当する臨床試験はなし。

＜小児に対する本剤の有効性及び安全性を検討している報告について＞

小児感染症の成書 Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases の記載では、メトロニダゾールの小児での有効性について、主に嫌気性菌感染症で用いられ、各組織の移行性も良い。腹腔内感染症、頭頸部の嫌気性菌の混合感染症、中枢移行性も良いために髄膜炎、脳室炎、脳膿瘍でも用いられる。女性では骨盤内炎症性疾患、クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎でも用いられる。用法用量については、静注メトロニダゾールは、22.5-40mg/kg/日を 8 時間おき投与で一日最大投与量を 4 g/日としている³¹⁾。

250 名の小児の穿孔性の虫垂炎に対して、57 名のセフトリアキソン、メトロニダゾールのレジメンと 193 名の古典的なアンピシリン、ゲンタマイシン、クリンダマイシンのレジメンを比較し、メトロニダゾールを含むレジメンの方が術後の解熱が優れていたと有効性が報告されている。用法用量は、静注メトロニダゾールを 30mg/kg/日を 24 時間おきに投与している³²⁾。

98 名の起因菌が判明した脳膿瘍の小児で、82.7%がセフォタキシムまたはセフトリアキソンとメトロニダゾールでカバーできたという報告がある³³⁾。

米国の小児のクロストリジウム・ディフィシルの治療では、56-61%でメトロニダゾールが使用されている。米国小児科学会は、メトロニダゾールをクロストリジウム・ディフィシルの偽膜性腸炎の第一選択薬として推奨している³⁴⁾。小児の偽膜性腸炎に対して、メトロニダゾールの治療で 8 例中 8 例で細菌学的にクロストリジウム・ディフィシルの培養陰性が得られ、バンコマイシンで治療失敗した 1 例でメトロニダゾールで治療に同様に成功したという報告がある³⁵⁾。国内でも偽膜性腸炎をメトロニダゾールで治療成功の 1 例報告がなされている³⁶⁾。

赤痢アメーバに対しては、166 人にメトロニダゾールで治療され 88%の治癒率があった³⁷⁾。

安全性については、成人、小児ともに神経毒性による神経障害があるが、通常、投薬中止後、数週間で回復する³⁸⁾。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Loöfmark による Clinical Infectious Diseases の総説³⁹⁾

メトロニダゾールは 45 年以上使用されているが、引き続き嫌気性菌治療の選択肢であり続けている。小児においては、腹腔内感染症でセフェム系とメトロニダゾールの併用療法が推奨される。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th edition, Saunders, 2012

190. Clostridium difficile

Treatment for initial episodes of C. difficile infection consists of discontinuation of precipitating antimicrobial agent and initiation of metronidazole (oral or intravenous) or vancomycin (oral only) therapy.

192. Bacteroides and Prevotella Species and Other Anaerobic Gram-Negative Bacilli

Resistance to antimicrobial agents has a broad basis, but β -lactamase production has the most clinical significance. All *B. fragilis* group strains produce β -lactamase, as do many clinical isolates of *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *B. wadsworthia*, and *Bacteroides splanchnicus* which renders them resistant to penicillins. Agents active in vitro against β -lactamase-producing AGNB include metronidazole, clindamycin, chloramphenicol, cefoxitin, carbapenems, and combinations of a penicillin and a β -lactamase inhibitor (e.g., ampicillin-sulbactam, ampicillin-clavulanate, ticarcillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam)

263. Entamoeba histolytica (Amebiasis)

Invasive amebiasis should be treated with metronidazole plus a luminal agent.

293. Antimicrobial Agents

Metronidazole	100%	<20%	Widely distributed, including fetus, amniotic fluid, CSF	Hepatic	Renal (60–80% with 10–20% as unchanged drug); biliary minor	Neonates, 22.5 to 109 hours (varies inversely with gestational age) Children/adults, 6–14 hours
---------------	------	------	--	---------	---	---

＜日本における教科書等＞

1) 小児の使用で検索したかぎりでは記載はない。これは、成人向けに国内販売されたのが昨年 2014 年であったためと思われる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 米国感染症学会の腹腔内感染症のガイドラインで小児での静注メトロニダゾールが推奨されている。²⁵⁾同学会の皮膚軟部組織感染症ガイドラインでは、壊死性感染症における小児で静注メトロニダゾールが推奨されている⁴⁰⁾。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 小児における記載は検索したかぎりではなし。これは、成人向けに国内販売されたのが昨年 2014 年であったためと思われる。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 小児での臨床試験は行われていない。成人適応で販売後、適応外使用だが国内の小児病院などで使用実績がある。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 国内では成人で認められており、欧米諸国では小児でも認められており、かつ十分な小児での使用実績もある。安全性の観点でも、海外では小児でも長く標準的な治療薬として使用されてきた実績のある薬剤で、成人に比して副作用が多い報告はなく、小児での効能・効果の追加は妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 海外で使用実績が十分ある小児の用法・用量が確立しており、妥当であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 嫌気性菌感染症の静注治療薬で中枢移行性もあり、現在、日本の市場に出ている小児の抗菌薬にはない特徴がある。虫垂炎による腹膜炎は小児では十分な症例数があり、本剤は嫌気性菌に対して感受性が保たれており、適応疾患がある。また近年の耐性菌対策は、世界規模で問題となっており、日本も対策をとるべきであり、本剤の承認は、小児領域で広域抗菌薬を温存する治療選択枝を可能にすることは意義が非常に大きい。以上より、妥当と考える。

＜マウス及びラットでそれぞれ肺腫瘍及び乳房腫瘍の発生について＞

げっ歯類においてのみ認められているもので、他の動物では観察されていない。また人においての有意な腫瘍発生率上昇の報告はない⁴¹⁾。小児においては、1つの研究で妊娠中の母体へのメトロニダゾール投与による影響をみた研究で、あらゆる小児の癌の発生の上昇はみられなかった。神経芽腫の上昇がみられたが統計学的には有意でなかった⁴²⁾。小児および成人において、メトロニダゾールで腫瘍を発生するというデータはないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 成人では市販されており、適応外で小児での使用実績のあることから、国内での小児への使用実態調査を行い、効能・効果、安全性に問題がなければ承認可能と考える。しかし販売されて間もないことから、小児の大規模な症例数の調査は困難と考える。(調査可能な予想症例数 30 例程度)

日本小児総合医療施設協議会という主に三次医療を担う国内の小児専門病院を中心とした 32 施設で小児症例の使用経験を聞いたところ、2014 年 9 月から 2015 年 6 月までで、使用経験数は 30 例程度であった。虫垂炎による腹膜炎の症例数自体は十分にあるものの、本剤に小児適応がないこと、販売後間もなく小児適応もないので小児医療関係者の間で認知度が低いことにより、実際の小児への本剤使用症例数自体は少ないと考えられる。

5. 備考

＜担当者氏名及び連絡先＞

6. 参考文献一覧

1. Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, et al.: Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. *Ann Surg* 256: 538-43, 2012
2. Aiken JJ, Oldham KT: Acute appendicitis. In Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, et al., eds: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Saunders, Philadelphia, pp1349-55, 2011.
3. 国立感染症研究所: アメーバ赤痢報告数の増加、2010～2013 年. *IASR* 35: 223-4, 2014
4. Venglarcik J: Lemierre's syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 22: 921-3, 2003
5. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, et al.: Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med* 43: 65-77, 2015
6. GOLDHAGEN J, ALFORD BA, PREWITT LH, et al.: Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein: report of three cases and review of the

- pediatric literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 7: 410-3, 1988
7. Douglas DM, Turner GG: Rapid Death in Bile Peritonitis. *Br Med J* 2: 280-1, 1940
 8. Boland FK: ABSCESS OF THE LIVER. *Ann Surg* 94: 766-75, 1931
 9. Sarrazin JL, Bonneville F, Martin-Blondel G: Brain infections. *Diagn Interv Imaging* 93: 473-90, 2012
 10. Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain MA, et al.: Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract* 4: S67-81, 2013
 11. Espinosa CM, Davis MM, Gilsdorf JR: Anaerobic osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 30: 422-3, 2011
 12. Mitchell C, Prabhu M: Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 27: 793-809, 2013
 13. Brook I: Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 6: 328-38, 2008
 14. Schutze GE, Willoughby RE: Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 131: 196-200, 2013
 15. McNeil C, Singh U: Entamoeba histolytica (Amebiasis). In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp1273-8, 2012.
 16. Watanabe K, Ueno K, Kato N, et al.: In vitro susceptibility of clinical isolates of Bacteroides fragilis and Bacteroides thetaiotaomicron in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 1069-73, 1992
 17. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al.: Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 43: 981-5, 2008
 18. Buckingham S: Bacteroides, Fusobacterium, and Prevotella. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1825-34, 2014.
 19. Jackson MA: Skin infection. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp772-92, 2014.
 20. Patel JA, Williams-Bouyer N: Infections in burn patients. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1047-62, 2014.
 21. Mazade MA: Infections Related to Craniofacial Surgical Procedures. In Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp1043-6, 2014.
 22. Gutierrez K: Osteomyelitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp469-77, 2012.

23. Mani CS, Murray DL: Acute Pneumonia and Its Complications. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp235-45, 2012.
24. Kester LM, Burstein GR, Blythe MJ: Sexually Transmitted Infection Syndromes. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp345-9, 2012.
25. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.: Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 50: 133-64, 2010
26. Yazigi N, Connelly BL: Cholecystitis and Cholangitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp412-4, 2012.
27. Diefenbach KA, Moss RL: Intra-Abdominal, Visceral, and Retroperitoneal Abscesses. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp423-7, 2012.
28. Harrison CJ: Focal Suppurative Infections of the Nervous System. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp319-30, 2012.
29. Livingston RA, Harrison CJ: Recurrent Meningitis. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp287-92, 2012.
30. Singh N, Hyun DY: Clostridium difficile. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp977-9, 2012.
31. Bradley JS, Sauberan JB: Antimicrobial Agents. In Long SS PL, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed, Saunders, Philadelphia, pp1453-84, 2012.
32. St. Peter SD, Little DC, Calkins CM, et al.: A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. *Journal of Pediatric Surgery* 41: 1020-4, 2006
33. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, et al.: Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 32: 129-35, 2013
34. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE: Clostridium difficile Infection in children. *JAMA Pediatr* 167: 567-73, 2013
35. Na JY, Park JM, Lee KS, et al.: Clinical Characteristics of Symptomatic Clostridium difficile Infection in Children: Conditions as Infection Risks and Whether Probiotics Is Effective. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 17: 232-8, 2014

36. 垣内俊彦, 新井勝大: バンコマイシンとセフトラジジム使用中に発症した偽膜性腸炎の一例. 小児科診療 74: 149-51, 2011
37. Pehrson PO, Bengtsson E: A long-term follow up study of amoebiasis treated with metronidazole. Scand J Infect Dis 16: 195-8, 1984
38. Iyer RS, Chaturvedi A, Pruthi S, et al.: Medication neurotoxicity in children. Pediatr Radiol 41: 1455-64, 2011
39. Löfmark S, Edlund C, Nord CE: Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. Clinical Infectious Diseases 50: S16-S23, 2010
40. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2014
41. Chua K, Howden BP: Metronidazole. In Grayson M, ed. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs, 6th ed, CRC Press, pp1211-37, 2010.
42. Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, et al.: Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. Cancer 83: 1461-8, 1998