

# Metronidazole 注射液の安全性と有効性

## —使用成績調査—

勝浦 雅士<sup>1)</sup>・杉山 典子<sup>2)</sup>・金子 桃子<sup>2)</sup>・小山 卓己<sup>2)</sup>・杉本奈扶美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> ファイザー R&D 合同会社市販後調査企画マネジメント部\*

<sup>2)</sup> 同 バイオメトリクス・データマネジメント統括部

受付日：2020年6月4日 受理日：2020年9月8日

Metronidazole 注射液（アネトロロ<sup>®</sup>点滴静注液 500 mg，以下，本剤）は，2014年7月に嫌気性菌感染症，感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む，以下，感染性腸炎）およびアメーバ赤痢を適応症として承認された。使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討する目的で，使用成績調査を実施した。解析対象集団 107 例のうち，男性（64.5%）および 65 歳以上（62.6%）の割合が高かった。診断名の内訳は，嫌気性菌感染症 74 例，感染性腸炎 23 例，アメーバ赤痢 7 例および嫌気性菌感染症＋感染性腸炎 3 例であった。副作用は 7 例に 10 件認められ，副作用発現割合は 6.54% であった。主な副作用は，悪心および肝障害（各 1.87%）であった。重篤な副作用は 1 例に 1 件認められ，肝障害であった。未知の副作用は 2 例に 2 件認められ，舌変色および重篤な肝障害であった。中枢神経障害に該当する副作用は 1 例に 1 件認められた。臨床効果は，有効 91 例，無効 4 例，判定不能 12 例であり，有効率は 95.8% であった。診断名別の有効率は，嫌気性菌感染症で 93.8%，感染性腸炎，アメーバ赤痢および嫌気性菌感染症＋感染性腸炎でいずれも 100.0% であった。微生物学的効果は，消失 13 例，推定消失 22 例，判定不能 72 例であり，消失率は 100.0% であった。原因微生物別の有効率は，嫌気性菌感染症では *Bacteroides thetaiotaomicron* および *Fusobacterium* spp.，感染性腸炎では *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*，アメーバ赤痢では *Entamoeba histolytica*，嫌気性菌感染症＋感染性腸炎では *C. difficile* において，いずれも 100.0% であった。原因微生物別の消失率は，嫌気性菌感染症の *Fusobacterium* spp. で 100.0%，感染性腸炎の *C. difficile* で 85.7%，アメーバ赤痢の *E. histolytica* で 100.0% であった。以上，使用実態下における本剤の安全性および有効性について，新たな注意喚起を要する特記すべき事項は認められなかった。

**Key words:** metronidazole, postmarketing surveillance, effectiveness, safety

### はじめに

Metronidazole (MNZ) は，菌体または原虫内の酸化還元系によって還元されニトロソ化合物となり，偏性嫌気性菌または原虫に対して強い抗菌活性や抗原虫活性を有する。1959年に初めて使用され<sup>1)</sup>，国内外のガイドラインなどで嫌気性菌感染症に対して推奨されている<sup>2-5)</sup>。

国内では，MNZ 経口剤がトリコモナス症を適応症として 1961年に承認され，2007年以降，嫌気性菌感染症，感染性腸炎，細菌性膣症，ヘリコバクター・ピロリ感染症，アメーバ赤痢およびランブル鞭毛虫感染症に対して追加承認された。また，MNZ 膣錠も 1961年にトリコモナス症，2012年に細菌性膣症を適応症として承認された。その後，各種団体（日本感染症教育研究会，日本感染症学会，厚生労

\*東京都渋谷区代々木 3-22-7

働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する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、日本呼吸器学会)から国内におけるMNZ静注剤の開発要望があった。ファイザー株式会社は、これに応じて国内臨床試験<sup>6)</sup>を実施し、海外臨床試験の成績、国内臨床研究の報告<sup>7,8)</sup>、海外臨床研究の報告<sup>9-11)</sup>と合わせて、「嫌気性菌感染症」、「感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む、以下、感染性腸炎)」および「アメーバ赤痢」を適応症として、2014年7月にMNZ注射液(アネメトロ<sup>®</sup>点滴静注液500mg、以下、本剤)の製造販売承認を取得した。しかし、国内臨床試験の対象疾患は、嫌気性菌感染症の中の腹腔内感染症および骨盤内炎症性疾患のみであった<sup>6)</sup>。加えて、*Clostridioides (Clostridium) difficile*による感染性腸炎およびアメーバ赤痢に対する本剤の有効性については、国内外の臨床研究報告を主に評価して承認されたため、日本人における本剤の安全性および有効性に関する情報は限られていた。

こういった背景のもと、嫌気性菌感染症だけでなく感染性腸炎およびアメーバ赤痢も対象として、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討する目的で、使用成績調査を実施した。また、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項の、重要な特定されたリスクである中枢神経障害の発現傾向について検討した。

## 1. 材料と方法

### 1. 調査対象および目標症例数

本調査は、多施設共同オープン使用成績調査とした。調査対象は、過去にMNZ(注射剤)の使用経験がなく、嫌気性菌感染症、感染性腸炎あるいはアメーバ赤痢に本剤が投与された患者とした。なお、過去にMNZ(経口剤・錠剤)の使用経験がある患者も除外せず調査対象に含めた。目標症例数は、本剤の国内臨床試験<sup>6)</sup>で認められた最も頻度の低い副作用を参考にし、真の発現率が3%の副作用を95%の確率で検出できる例数として100例と設定した。

### 2. 調査方法および調査項目

本調査は中央登録方式にて実施し、本剤投与後速やかに登録票を登録センターにFAXすることとした。調査期間は2015年4月から2017年5月までとした。観察期間は、本剤投与開始日から投与終了日までとし、投与が長期に及ぶ場合は、投与開始8週

目(投与開始日を1日目として56日目)までとした。

データ収集は所定の調査票を用いて行い、調査項目は、患者背景[性別、年齢、身長、体重、入院/外来の区分、調査対象の疾患(疾患名、重症度)、病歴、調査対象の疾患が手術による二次感染の場合の手術歴]、本剤の投与記録、併用療法、検査(臨床検査、微生物学的検査)、調査中止・終了記録、有効性評価(臨床効果、微生物学的効果)、有害事象(有害事象名、中枢神経障害に該当する有害事象の有無、発現日、処置、重篤性、転帰、本剤との因果関係)とした。なお、重篤な有害事象に関しては、観察期間終了後28日までを報告期間とした。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)を遵守して実施した。

## 3. 解析方法

### (1) 安全性

安全性解析対象集団は、登録された症例のうち、調査票未回収、契約違反・不備、登録違反、投与情報なし、または有害事象情報なし(未記載、再来院なし)の条件に1つでも該当する症例を除外した集団とした。

有害事象の因果関係および重篤性は、医師評価を用いて集計した。有害事象の器官別大分類および基本語への分類はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) version 20.0に基づいて行った。本剤との因果関係を否定できない事象を副作用として取り扱い、器官別大分類および基本語ごとに副作用の発現症例数とその割合[(%)：副作用発現症例数/調査症例数]を集計した。副作用発現件数については、同一症例に同一基本語事象が複数回発現した場合にも「1件」として取り扱い、その合計を集計した。また、本剤の医薬品リスク管理計画において、重要な特定されたリスクの一つとして設定された中枢神経障害の発現状況を集計した。中枢神経障害に該当する事象は、MedDRA標準検索式の痙攣(狭域)、非感染性脳症/譫妄(狭域および広域)および末梢性ニューロパチー(狭域)、基本語の運動失調、大脳性運動失調、小脳性運動失調、脊髄小脳失調症、前庭性運動失調および神経系障害とした。なお、有害事象に関しては、観察期間終了後28日までを集計期間とした。

## (2) 有効性

有効性は、臨床効果と微生物学的効果について評価した。微生物学的効果は症例ごとに評価された微生物学的効果と原因微生物の消長から評価した。有効性解析対象集団として、臨床効果解析対象集団と微生物学的効果解析対象集団を設定した。

臨床効果解析対象集団は、安全性解析対象集団から臨床効果情報なしまたは調査対象外疾患のいずれかに該当する症例を除外した集団とした。臨床効果は、調査担当医師が観察期間終了時における本剤の臨床効果を本剤投与開始時と比較し、「有効」、「無効」および「判定不能」の3区分で総合的に評価した。有効率は、「有効」と評価された症例（有効例）の割合とし、「判定不能」の症例は分母から除いて算出した。各疾患における判定基準は以下のとおりとした。嫌気性菌感染症および感染性腸炎に関しては、評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に他の抗菌薬による治療が必要なしと判断された場合を「有効」、「有効」の基準を満たさない場合を「無効」、臨床効果の評価が困難な場合を「判定不能」とした。アメーバ赤痢に関しては、評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に抗アメーバ剤（paromomycin など）以外の他の抗菌薬による治療が必要なしと判断された場合を「有効」、「有効」の基準を満たさない場合を「無効」、臨床効果の評価が困難な場合を「判定不能」とした。

微生物学的効果解析対象集団は、安全性解析対象集団から微生物学的効果情報なしまたは調査対象外疾患のいずれかに該当する症例を除外した集団とした。微生物学的効果は、調査担当医師が症例ごとに観察期間終了時における本剤の微生物学的効果を本剤投与開始前と比較し、「消失」、「推定消失」、「一部消失」、「存続」および「判定不能」の5区分で評価した。消失率は、「消失」または「推定消失」と評価された症例の割合とし、「判定不能」の症例は分母から除いて算出した。判定基準は以下のとおりとした。適切に採取された検体から本剤の投与後に原因微生物が検出されなかった場合を「消失」、治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合を「推定消失」、適切に採取された検体から本剤

の投与後に複数の原因微生物のうち一部が検出された場合を「一部消失」、臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因微生物が検出された場合を「存続」、微生物学的検査は実施されたが、原因微生物が分離または推定できなかった場合、あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合を「判定不能」とした。一方、原因微生物の消長は、調査担当医師が投与開始前に検出された原因微生物ごとに投与後の微生物学的検査の結果に基づき判断し、「消失」、「存続」および「判定不能」の3区分で評価した。消失率は、「消失」と評価された原因微生物の割合とし、「判定不能」の原因微生物は分母から除いて算出した。判定基準は以下のとおりとした。投与開始時に検出された原因微生物が投与後に検出されなかった場合（菌量が「-」または検体採取不能の場合）を「消失」、投与開始時に検出された原因微生物が投与後も検体から検出された場合を「存続」、種々の理由により投与後の微生物学的検査がまったく実施されなかった場合を「判定不能」とした。なお、原因微生物が *Entamoeba histolytica* の場合は、投与開始時におけるアメーバ原虫の検査結果が陽性で、投与後に陰性になった場合を「消失」、投与後も陽性の場合を「存続」とした。

有効性と患者背景の関連性を評価するために、患者背景因子〔肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、年齢（15歳以上65歳未満、65歳以上）、診断名（嫌気性菌感染症<基準>、感染性腸炎、アメーバ赤痢、嫌気性菌感染症+感染性腸炎）、前治療薬（感染症に対する治療薬）の有無、併用薬（感染症に対する治療薬）の有無、1日最大投与回数（1回、2回、3回<基準>、4回）、増量の有無〕別に部分集団間での臨床効果の有効率のリスク比およびリスク差を算出した。臨床効果の有効率、リスク比およびリスク差については、それぞれの95%信頼区間（CI）を算出した。

## II. 結果

### 1. 解析対象症例

本調査の契約が締結された施設のうち10施設において107例が登録され、107例全例の調査票を回収した。解析対象除外に該当する症例はなかったため、107例全例を安全性、臨床効果および微生物学的効果に関する解析対象集団とした。

## 2. 患者背景

本調査の患者背景を Table 1 に示す。

解析対象集団 107 例のうち、性別では男性(64.5%)の割合が高く、年齢別では、15歳未満(小児)への使用例はなく、65歳以上(62.6%)の割合が高かった。診断名の内訳は、嫌気性菌感染症 74 例(69.2%)、感染性腸炎 23 例(21.5%)、アメーバ赤痢 7 例(6.5%)および嫌気性菌感染症+感染性腸炎 3 例(2.8%)であった。嫌気性菌感染症のうち、腹腔内膿瘍が 17 例(15.9%)と最も多く、次いで肺炎が 14 例(13.1%)、腹膜炎が 7 例(6.5%)であった。肝機能障害を有する症例は 22 例(20.6%)、腎機能障害を有する症例は 18 例(16.8%)であった。

診断名別の重症度を Table 2 に示す。

嫌気性菌感染症では、肝膿瘍を除くいずれの詳細診断名においても重度の症例が認められたが、多くは中等度であった。感染性腸炎およびアメーバ赤痢でも、多くは中等度の症例であった。

感染症に対する治療として、本剤投与前に薬剤が使用された症例の割合は 44.9%であった (Table 1)。前治療薬のうち、最も多く使用されたのは抗生物質製剤である meropenem (MEPM) (11.2%) であり、次いで sulbactam/ampicillin (10.3%)、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (7.5%) であった。また、感染症に対する治療として、本剤と併用して薬剤が使用された症例の割合は 84.1%であった (Table 1)。併用薬のうち、最も多く併用されたのは抗生物質製剤である MEPM(13.1%)であり、次いで TAZ/PIPC (12.1%)、ceftriaxone (CTRX) (11.2%) であった。

## 3. 本剤の投与状況

本剤の投与状況を Table 3 に示す。

投与期間は、4日以上7日以内が 43.0%と最も多く、投与期間の中央値は 7.0 日(範囲:1~28 日)であった。1日最大投与回数は、3回が 81.3%と最も多く、4回も 6.5%でみられた。

## 4. 中止状況

本剤の投与が中止された症例の割合は 14.0% (15/107 例)であった。中止理由(重複あり)の内訳は、有害事象 5 例、臨床効果不十分および転院各 2 例、その他 7 例であった。

## 5. 安全性

副作用の発現状況を Table 4 に示す。

副作用は 7 例に 10 件認められ、副作用発現割合

は 6.54%であった。発現した副作用は、悪心、肝障害(各 2 例)、意識変容状態、頭痛、舌変色、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各 1 例)であった。

重篤な副作用として肝障害が 1 例に 1 件認められた。肝障害を発現したのは 75 歳の男性で、重度の嫌気性菌感染症(腹膜炎)患者であり、既往歴はなく、肝機能障害、腎機能障害、過敏性腸症候群、小腸穿孔および膀胱癌を合併していた。本剤(1回 500 mg)は、1日 1 回で 1 日間、1日 2 回で 1 日間投与された。本剤投与開始 2 日目に本事象が認められ、投与が中止された。転帰は未回復であり、担当医師は、本事象の発現に対する本剤以外の要因として合併症を報告した。

副作用の発現が認められた 7 例のうち、本剤投与開始 3 日以内で発現した症例は、6 例(5.61%)、4日以上 10 日以内および 10 日超では各 1 例(0.93%)であった(重複あり)。3 日以内で発現した副作用は、悪心、肝障害(各 2 例)、意識変容状態、頭痛および嘔吐(各 1 例)、4 日以上 10 日以内に発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各 1 例)、10 日を超えて発現した副作用は、舌変色(1 例)であった。なお、4 日以上 10 日以内で認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は同一症例に発現しており、当該症例は本剤投与開始 3 日目に悪心および頭痛が認められた。

1日最大投与回数別での副作用の発現割合は、2回で 20.00%(2/10 例)、3回で 5.75%(5/87 例)であり、1回(0/3 例)および 4回(0/7 例)では副作用の発現は認められなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用(未知の副作用)は、2例に 2 件認められ、副作用発現割合は 1.87%であった。発現した副作用は、舌変色および肝障害(各 1 例)であった。なお、非重篤な肝障害は既知であり、重篤のものを未知とした。

重要な特定されたりスクである中枢神経障害に該当する有害事象は 1 例に 1 件認められ、有害事象発現割合は 0.93%であった。当該症例は 67 歳の女性で、中等度の感染性腸炎患者であり、既往歴として、くも膜下出血、心筋梗塞および脂質異常症があり、

Table 1. Patient characteristics

Item	metronidazole (N = 107) n (%) or as indicated	
	Sex	Male
	Female	38 (35.5)
Age (years)	Mean $\pm$ SD	66.2 $\pm$ 17.0
	Median (Min.-Max.)	70.0 (16-94)
	< 15	0 (0.0)
	15-64	40 (37.4)
	$\geq$ 65	67 (62.6)
	10-19	1 (0.9)
	20-39	8 (7.5)
	40-64	31 (29.0)
	65-69	13 (12.1)
	70-74	11 (10.3)
	$\geq$ 75	43 (40.2)
Hospitalization status	Inpatient	107 (100.0)
	Outpatient	0 (0.0)
Body weight (kg)	N	98
	Mean $\pm$ SD	53.3 $\pm$ 12.8
	Median (Min.-Max.)	52.5 (25.5-100.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N	96
	Mean $\pm$ SD	20.6 $\pm$ 4.4
	Median (Min.-Max.)	20.2 (11.8-37.7)
General diagnosis	Anaerobic infection	74 (69.2)
	Infectious enterocolitis*	23 (21.5)
	Amebic dysentery	7 (6.5)
	Anaerobic infection + Infectious enterocolitis*	3 (2.8)
Detailed diagnosis of anaerobic infection	Pneumonia	14 (13.1)
	Lung abscess	5 (4.7)
	Pyothorax	4 (3.7)
	Peritonitis	7 (6.5)
	Intra-abdominal abscess	17 (15.9)
	Liver abscess	1 (0.9)
	Cholecystitis	0 (0.0)
	Purulent meningitis	0 (0.0)
	Pelvic inflammatory disease	0 (0.0)
	Deep skin infection	1 (0.9)
	Secondary infection**	4 (3.7)
	Brain abscess	0 (0.0)
	Osteomyelitis	0 (0.0)
	Sepsis	6 (5.6)
	Others	10 (9.3)
	Peritonitis + Intra-abdominal abscess	1 (0.9)
	Intra-abdominal abscess + Others	1 (0.9)
	Secondary infection** + Others	1 (0.9)
	Sepsis + Others	1 (0.9)
	Peritonitis + Intra-abdominal abscess + Sepsis	1 (0.9)
Detailed diagnosis of amebic dysentery	Amebic colitis	5 (4.7)
	Amebic liver abscess	0 (0.0)
	Amebic colitis + Amebic liver abscess	2 (1.9)
Detailed diagnosis of anaerobic infection with infectious enterocolitis*	Peritonitis + Infectious enteritis*	1 (0.9)
	Osteomyelitis + Infectious enteritis*	1 (0.9)
	Sepsis + Infectious enteritis*	1 (0.9)

(Continued)

Table 1. (Continued)

Item	metronidazole (N = 107) n (%) or as indicated	
	Hepatic dysfunction	No
	Yes	22 (20.6)
Renal dysfunction	No	89 (83.2)
	Yes	18 (16.8)
Medical history other than hepatic dysfunction or renal dysfunction	No	69 (64.5)
	Yes	38 (35.5)
Complication other than hepatic dysfunction or renal dysfunction	No	27 (25.2)
	Yes	80 (74.8)
Prior use of drugs to treat infection	No	59 (55.1)
	Yes	48 (44.9)
Concomitant use of drugs to treat infection	No	17 (15.9)
	Yes	90 (84.1)

BMI, body mass index

\* Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.

\*\* Secondary infection, including that complicating traumatic injury, thermal burn, and surgical wounds.

Table 2. Distribution of the severity of diseases within each diagnostic category (N = 107)

General diagnostic name	Detailed diagnosis	Severity							
		Mild		Moderate		Severe		Unknown	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anaerobic infection	Pneumonia	2	(1.9)	8	(7.5)	4	(3.7)	0	(0.0)
	Lung abscess	0	(0.0)	4	(3.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
	Pyothorax	0	(0.0)	3	(2.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
	Peritonitis	1	(0.9)	6	(5.6)	3	(2.8)	0	(0.0)
	Intra-abdominal abscess	1	(0.9)	15	(14.0)	4	(3.7)	0	(0.0)
	Liver abscess	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Deep skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	Secondary infection*	0	(0.0)	3	(2.8)	2	(1.9)	0	(0.0)
	Osteomyelitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	Sepsis	1	(0.9)	7	(6.5)	1	(0.9)	0	(0.0)
Others	2	(1.9)	7	(6.5)	3	(2.8)	1	(0.9)	
Infectious enterocolitis**	—	3	(2.8)	20	(18.7)	2	(1.9)	1	(0.9)
Amebic dysentery	Amebic colitis	1	(0.9)	5	(4.7)	1	(0.9)	0	(0.0)
	Amebic liver abscess	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Cases with more than one general diagnosis or detailed diagnosis were included.

\* Secondary infection, including that complicating traumatic injury, thermal burn, and surgical wounds.

\*\* Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.

合併症はなかった。本剤投与開始3日目にJapan Coma Scale 300の意識変容状態が認められ、その5日後に投与が中止された。本事象は非重篤であり、発現日から11日目に消失・回復した。本剤との因果関係はありと判断されたが、当該症例はくも膜下出血の既往歴があり、脳に器質的病変があると考えられることから、担当医師は、本事象を発現した本剤以外の要因の一つとして、てんかんの可能性を報告した。

なお、安全性に影響を与えられとされる患者背景因子として、1日最大投与回数、増量、過量投与、肝機能障害、脳・脊髄に対する器質的疾患などを設定したが、患者背景因子別の副作用発現状況については、安全性解析対象集団107例のうち副作用を発現した症例数は7例と少数であったことから検討しなかった。

Table 3. Summary of administration schedule of the study drug (N = 107)

		n (%)
Duration of treatment (days) (excluding periods of treatment suspension)	Mean $\pm$ SD	7.9 $\pm$ 4.7
	Median (Min.-Max.)	7.0 (1-28)
	1 day	3 (2.8)
	2 days	4 (3.7)
	3 days	7 (6.5)
	4 days	8 (7.5)
	5 days	17 (15.9)
	6 days	10 (9.3)
	7 days	11 (10.3)
	8 days	12 (11.2)
	9 days	3 (2.8)
	10 days	6 (5.6)
	11 days	9 (8.4)
	12 days	1 (0.9)
	13 days	3 (2.8)
	14 days	3 (2.8)
	15 days	2 (1.9)
	16 days	2 (1.9)
	17 days	1 (0.9)
	18 days	1 (0.9)
	19 days	0 (0.0)
	20 days	2 (1.9)
	21 days	1 (0.9)
	$\geq 22$ days	1 (0.9)
	$\leq 3$ days	14 (13.1)
	4-7 days	46 (43.0)
	8-14 days	37 (34.6)
	15-21 days	9 (8.4)
	$\geq 22$ days	1 (0.9)
Amount of drug in a single dose (mg)	Mean $\pm$ SD	500.0 $\pm$ 0.0
	Median (Min.-Max.)	500.0 (500-500)
	< 500 mg	0 (0.0)
	500 mg	107 (100.0)
	> 500 mg	0 (0.0)
Maximum number of daily doses	Once	3 (2.8)
	Twice	10 (9.3)
	Three times	87 (81.3)
	Four times	7 (6.5)

## 6. 有効性

### (1) 臨床効果

臨床効果は、有効 91 例、無効 4 例、判定不能 12 例であり、有効率は 95.8% (91/95 例, 95% CI : 89.6~98.8) であった。

診断名別の臨床効果を Table 5 に示す。

診断名別の有効率は、嫌気性菌感染症で 93.8%、感染性腸炎、アメーバ赤痢および嫌気性菌感染症 + 感染性腸炎でいずれも 100.0% であった。嫌気性菌感染症での詳細診断名別の有効率（有効および無効の総数が 1 以下の場合を除く）は、肺炎で 100.0% (12/12 例, 95% CI : 73.5~100.0)、肺膿瘍で 100.0%

(5/5 例, 95% CI : 47.8~100.0)、膿胸で 100.0% (4/4 例, 95% CI : 39.8~100.0)、腹膜炎で 100.0% (6/6 例, 95% CI : 54.1~100.0)、腹腔内膿瘍で 93.3% (14/15 例, 95% CI : 68.1~99.8)、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で 75.0% (3/4 例, 95% CI : 19.4~99.4)、敗血症で 83.3% (5/6 例, 95% CI : 35.9~99.6) およびその他で 85.7% (6/7 例, 95% CI : 42.1~99.6) であった。

1 日最大投与回数別の有効率は、1 回で 100.0% (1/1 例, 95% CI : 2.5~100.0)、2 回で 88.9% (8/9 例, 95% CI : 51.8~99.7)、3 回で 96.2% (76/79 例, 95% CI : 89.3~99.2) および 4 回で 100.0% (6/6 例, 95%

CI : 54.1~100.0) であった。

各診断名での原因微生物別の臨床効果を Table 6 に示す。原因微生物別の臨床効果で有効と評価されたのは、嫌気性菌感染症では *Peptostreptococcus* spp.(1例), *Bacteroides fragilis* (1例), *Bacteroides thetaiotaomicron* (3例), *Bacteroides* spp.(1例), *Prevotella melaninogenica* (1例), *Prevotella* spp.(1例), *Fusobacterium* spp.(3例), *C. difficile* (1例) および *Clostridium* spp.(1例), 感染性腸炎では *C. difficile* (14例), アメーバ赤痢では *E. histolytica* (7例), 嫌気性菌感染症+感染性腸炎では *C. difficile* (2例) であった。原因微生物別の有効率(有効および無効の総数が1以下の場合を除く)は、嫌気性菌感染症では *B. thetaiotaomicron* および *Fusobacterium* spp., 感染性腸炎では *C. difficile*,

アメーバ赤痢では *E. histolytica*, 嫌気性菌感染症+感染性腸炎では *C. difficile* において、いずれも100.0%であった。

## (2) 微生物学的効果

### 1) 症例ごとに評価された微生物学的効果

微生物学的効果は、消失13例, 推定消失22例, 判定不能72例であり, 消失率は100.0% (35/35例, 95% CI : 90.0~100.0) であった。

診断名別での微生物学的効果の消失および推定消失の内訳は、嫌気性菌感染症では6例および14例, 感染性腸炎では4例および3例, アメーバ赤痢では2例および4例, 嫌気性菌感染症+感染性腸炎では各1例であった (Table 7)。嫌気性菌感染症での詳細診断名別の内訳は、肺炎で推定消失1例, 肺膿瘍で消失1例, 膿胸で消失1例, 腹膜炎で推定消失2例, 腹腔内膿瘍で消失1例および推定消失5例, 肝膿瘍で推定消失1例, 外傷・熱傷および手術創等の二次感染で消失1例および推定消失2例, 敗血症で消失1例および推定消失1例, その他で消失1例および推定消失1例, 腹膜炎+腹腔内膿瘍+敗血症で推定消失1例であった。

1日最大投与回数別の微生物学的効果で、消失および推定消失の両方またはいずれかを認めたのは、2回(消失1例, 推定消失0例), 3回(消失8例, 推定消失21例) および4回(消失4例, 推定消失1例) であった。

### 2) 原因微生物別の消長

原因微生物別の消長で、消失を認めたのは、嫌気性菌感染症で同定された *B. fragilis* (1株), *B. thetaiotaomicron* (1株), *Bacteroides* spp.(1株), *P. melaninogenica* (1株), *Fusobacterium* spp.(2株), *C. difficile* (1株) および *Clostridium* spp.(1株), 感染性腸炎で同定された *C. difficile* (6株),

Table 4. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

ADR profile	metronidazole (N = 107), n (%) or as indicated
	Number of patients with ADRs (%)
Number of occurrences of ADRs	10
ADRs	
Nervous system disorders	2 (1.87)
Altered state of consciousness	1 (0.93)
Headache	1 (0.93)
Gastrointestinal disorders	4 (3.74)
Nausea	2 (1.87)
Tongue discoloration	1 (0.93)
Vomiting	1 (0.93)
Hepatobiliary disorders	2 (1.87)
Liver disorder	2 (1.87)
Laboratory test abnormality	1 (0.93)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.93)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.93)

Summarized using MedDRA/J20.0.

Table 5. Clinical response to metronidazole according to the diagnosis

Diagnosis name (n)	Clinical response, n (%)			Clinical response rate* (%)	95% CI
	Effective	Ineffective	Indeterminate		
Anaerobic infection (74)	60 (81.1)	4 (5.4)	10 (13.5)	93.8	84.8-98.3
Infectious enterocolitis** (23)	21 (91.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	100.0	83.9-100.0
Amebic dysentery (7)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	59.0-100.0
Anaerobic infection with infectious enterocolitis** (3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	29.2-100.0

\*Clinical response rate (%) = (Number effective) / (Numbers effective and ineffective) × 100.

\*\*Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.



Table 6. Clinical response to metronidazole according to the causative microorganisms within each diagnostic category

Diagnosis name and causative microorganism (n)	Clinical response			Clinical response rate* (%)	95% CI
	Effective	Ineffective	Indeterminate		
<b>Anaerobic infection</b>					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	0	0	1	—	—
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
<i>Bacteroides fragilis</i> (1)	1	0	0	—	—
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3)	3	0	0	100.0	29.2-100.0
<i>Bacteroides</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
<i>Prevotella melaninogenica</i> (2)	1	0	1	—	—
<i>Prevotella</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
<i>Fusobacterium</i> spp. (3)	3	0	0	100.0	29.2-100.0
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (1)	1	0	0	—	—
<i>Clostridium</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
Others (22)	14	0	8	100.0	76.8-100.0
<b>Infectious enterocolitis**</b>					
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (16)	14	0	2	100.0	76.8-100.0
Others (1)	1	0	0	—	—
<b>Amebic dysentery</b>					
<i>Entamoeba histolytica</i> (7)	7	0	0	100.0	59.0-100.0
<b>Anaerobic infection with infectious enterocolitis*</b>					
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (2)	2	0	0	100.0	15.8-100.0
Others (2)	2	0	0	100.0	15.8-100.0

\*Clinical response rate (%) = (Number effective) / (Numbers effective and ineffective) × 100. The value is not shown for cases where the total number of effective and ineffective was 1 or less.

\*\*Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.

Table 7. Microbiological response to metronidazole according to the diagnosis

Diagnosis name (n)	Microbiological response, n (%)					Eradication rate* (%)	95% CI
	Eradication	Presumed eradication	Partial eradication	Persistence	Indeterminate		
Anaerobic infection (74)	6 (8.1)	14 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (73.0)	100.0	83.2-100.0
Infectious enterocolitis** (23)	4 (17.4)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (69.6)	100.0	59.0-100.0
Amebic dysentery (7)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	100.0	54.1-100.0
Anaerobic infection with infectious enterocolitis** (3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	100.0	15.8-100.0

\*Eradication rate (%) = (Number eradication and presumed eradication) / (Number of all patients excluding indeterminate) × 100.

\*\*Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.

アメーバ赤痢で同定された *E. histolytica* (7 株), 嫌気性菌感染症 + 感染性腸炎で同定された *C. difficile* (1 株) であった (Table 8)。原因微生物別の消失率 (消失および存続の総数が 1 以下の場合を除く) は, 嫌気性菌感染症で同定された *Fusobacterium* spp. で 100.0%, 感染性腸炎で同定された *C. difficile* で 85.7%, アメーバ赤痢で同定された *E. histolytica* で 100.0% であった。

1 日最大投与回数別で原因微生物の消失を認めたのは, 2 回での *E. histolytica* (1 株), 3 回での *B. fra-*

*gilis* (1 株), *B. thetaiotaomicron* (1 株), *Bacteroides* spp. (1 株), *Fusobacterium* spp. (1 株), *Clostridium* spp. (1 株), *E. histolytica* (5 株) および *C. difficile* (6 株), 4 回での *P. melaninogenica* (1 株), *Fusobacterium* spp. (1 株), *C. difficile* (2 株) および *E. histolytica* (1 株) であった。

(3) 有効性に影響を与えられ考えられる患者背景因子

患者背景因子別の有効率は, すべての部分集団において 87.5% 以上であり, リスク比が 2 以上または

Table 8. Microbiological response to metronidazole according to the causative microorganisms within each diagnostic category

Diagnosis name	Causative microorganism (number of strains)	Microbiological effect			Eradication rate* (%)	95% CI
		Eradica- tion	Persis- tence	Indeter- minate		
Anaerobic infection	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	0	0	1	—	—
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (1)	0	0	1	—	—
	<i>Bacteroides fragilis</i> (1)	1	0	0	—	—
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3)	1	0	2	—	—
	<i>Bacteroides</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
	<i>Prevotella melaninogenica</i> (2)	1	0	1	—	—
	<i>Prevotella</i> spp. (1)	0	0	1	—	—
	<i>Fusobacterium</i> spp. (3)	2	0	1	100.0	15.8-100.0
	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (1)	1	0	0	—	—
	<i>Clostridium</i> spp. (1)	1	0	0	—	—
	Others (18)	11	1	6	91.7	61.5-99.8
Infectious enterocolitis**	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (16)	6	1	9	85.7	42.1-99.6
	Others (1)	0	0	1	—	—
Amebic dysentery	<i>Entamoeba histolytica</i> (8)	7	0	1	100.0	59.0-100.0
Anaerobic infection with infectious enterocolitis**	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (2)	1	0	1	—	—
	Others (3)	3	0	0	100.0	29.2-100.0

\* Eradication rate (%) = (Number of eradication) / (Numbers of eradication and persistence) × 100. The value is not shown for cases where the total number of eradication and persistence was 1 or less.

\*\* Infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis.

0.5以下の患者背景因子はなかった。リスク差が比較的大きかった患者背景因子は、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無および前治療薬（感染症に対する治療薬）の有無であった。肝機能障害がある症例の有効率は、肝機能障害がない症例よりも低く、肝機能障害なしに対するありのリスク差は、-7.89%（95% CI：-22.16～-6.37）であった。腎機能障害がある症例の有効率は、腎機能障害がない症例よりも低く、腎機能障害なしに対するありのリスク差は、-9.97%（95% CI：-26.54～-6.60）であった。前治療薬（感染症に対する治療薬）がある症例の有効率は、前治療薬（感染症に対する治療薬）がない症例よりも低く、前治療薬（感染症に対する治療薬）なしに対するありのリスク差は、-9.52%（95% CI：-18.40～-0.65）であった。一方、患者背景因子別の消失率は、すべての部分集団において100.0%であったため、リスク比およびリスク差は算出しなかった。

### III. 考察

国内臨床試験<sup>6)</sup>で認められた本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は36.8%（14/38例）であり、主な有害事象は、器官別大分類の胃腸

障害に含まれる下痢（23.7%、9/38例）および悪心（5.3%、2/38例）であった。また、重度の腹腔内感染症に対する海外臨床研究では、MNZ注射剤とgentamicin（GM）を併用投与した症例において認められた臨床的に顕著な有害事象は、重複感染11.7%（7/60例）および下痢10.2%（6/59例）であった<sup>11)</sup>。一方、本調査で認められた副作用の発現割合は6.54%（7/107例）であり、最も発現割合が高かった器官別大分類は胃腸障害であった〔悪心2例、舌変色および嘔吐各1例、3.74%（4/107例）〕。本調査では対照群を設定していないため、本剤の副作用発現リスクについて正確に判断することは困難と考えられるものの、既報と同様に胃腸障害が主に発現していた。

本剤の重大な副作用として中枢神経障害がある<sup>12)</sup>。国内外で脳、脊髄に器質的疾患のある患者における重篤な中枢神経系副作用が集積されており、死亡例や後遺症の残る症例も認められているため、脳、脊髄に器質的疾患のある患者（化膿性髄膜炎および脳膿瘍の患者を除く）に対しては「禁忌」とされている<sup>12)</sup>。また、脳症、痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調などの中枢神経障害があらわれ

ることがあるため、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起されている。中枢神経障害の中でもメトロニダゾール誘発性脳症は、一般的に投与期間と総投与量が発現リスクになるとされており、加藤らは、メトロニダゾール誘発性脳症の国内報告34例について解析し、症状出現までのMNZ経口剤の投与期間は平均61.3日(中央値51日、範囲2~210日)、総投与量は95.9g(中央値67.0g、範囲30~367.5g)であったことを報告している<sup>13)</sup>。一方、本調査では、中枢神経障害に該当する副作用(意識変容状態)は、1例に1件認められ、本剤1回500mgを1日3回で投与開始3日目に発現していた。当該症例は、既往歴としてくも膜下出血などがあり、本剤投与開始3日目にJapan Coma Scale 300の意識変容状態が認められ、その5日後に投与が中止された。当該事象は、発現日から11日目に消失・回復した。本調査でみられた中枢神経障害は当該1例のみ(発現割合0.93%)であったが、添付文書に準じた本剤の適正使用が望まれる。

「使用上の注意」から予測できない副作用(未知の副作用)は2例に2件認められた。重篤な肝障害を発現した症例は、本剤投与開始2日目に本事象が認められたため、投与が中止された。本剤の添付文書での重要な基本的注意の項においても「肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。」と注意喚起している<sup>12)</sup>。一方、舌変色を発現した症例は、本剤投与開始10日を超えて本事象が認められた。海外でMNZを用いた抗菌薬療法中に舌の黒色化が認められた症例では、抗菌薬療法に続発するカンジダ感染症あるいは飲食物などによって引き起こされた可能性もあると報告されている<sup>14,15)</sup>。

以上、本調査において認められた副作用は、これまでの報告と同様であったことから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えた。

本剤の承認前に実施された国内臨床試験<sup>6)</sup>では、嫌気性菌感染症のうち腹膜炎および腹腔内膿瘍ならびに骨盤内炎症性疾患の患者のみを組み入れたため、有効性に関する情報が限られていたが、本調査では、製造販売後の使用実態下におけるさまざまな感染部位での嫌気性菌感染症の患者に加えて、感染性腸炎およびアメーバ赤痢の患者の有効性に関する情報を

収集した。

嫌気性菌感染症に関して、本剤とCTRXを併用した国内臨床試験<sup>6)</sup>において、有効率は、腹膜炎および腹腔内膿瘍で100.0%(20/20例)ならびに骨盤内炎症性疾患で90.0%(9/10例)であり、腹膜炎および腹腔内膿瘍の疾患別では、腹腔内膿瘍で100.0%(6/6例)、腹腔内膿瘍+腹膜炎で100.0%(11/11例)および腹膜炎で100.0%(3/3例)、消失率は、腹膜炎および腹腔内膿瘍ならびに骨盤内炎症性疾患のいずれにおいても100.0%であった。また、複雑性腹腔内感染症に対してtazobactam/ceftolozaneと本剤を併用した試験における有効率は92.0%(81/88例)であり、疾患別では胆嚢炎で92.3%(24/26例)、肝膿瘍で100.0%(6/6例)、腹腔内膿瘍で93.5%(58/62例)および腹膜炎で90.2%(55/61例)であった<sup>16)</sup>。海外においては、重度の腹腔内感染症に対する臨床研究でのMNZ注射剤とGMの併用投与での有効率は、94.4%(68/72例)であった<sup>11)</sup>。一方、本調査における腹腔内感染症に関連する詳細診断名別の有効率は、腹膜炎で100.0%(6/6例)および腹腔内膿瘍で93.3%(14/15例)であり、消失率は、腹膜炎(推定消失2例)および腹腔内膿瘍(消失1例および推定消失5例)のいずれにおいても100.0%であった。本調査での嫌気性菌感染症における本剤の有効率および消失率は、直接的な比較は困難であるものの、腹腔内感染症に関して既報と大きく異ならなかった。ただし、本調査では、非薬物治療に関する情報は収集していない。腹膜炎および腹腔内膿瘍などでは、ドレーナージや手術などの非薬物治療が行われることがあるため、非薬物治療が臨床症状の改善に寄与した可能性も考えられる。

嫌気性菌感染症における本剤の適応菌種は、本剤に感性の*Peptostreptococcus*属、*Bacteroides*属、*Prevotella*属、*Porphyromonas*属、*Fusobacterium*属、*Clostridium*属および*Eubacterium*属である<sup>12)</sup>。本調査では、すべての適応菌種に対する本剤の有効率および消失率を検討することはできなかったものの、本調査で同定された原因微生物別の臨床効果は、判定不能1例のみであった*Peptostreptococcus anaerobius*を除くすべての適応菌種に対して有効であった。また、原因微生物の消長として*B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron*、*Bacteroides* spp.、*P. melaninogenica*、*Fusobacterium* spp.、*C. difficile*および

*Clostridium* spp. の消失も認められており、適応菌種に対する本剤の微生物学的効果に大きな問題はないと考えた。

感染性腸炎の治療にはMNZ経口剤が使用されるが、経口投与が困難な場合には静注が推奨されている<sup>17)</sup>。本調査における当該疾患の重症度の多くは中等度以上であったことから、経口投与が比較的困難な症例に本剤が選択されたと思われる。本剤の承認前に*C. difficile* 腸炎（偽膜性腸炎）に対してMNZ注射剤を使用した国内報告では、著効3例、有効4例、無効1例および不明2例であった<sup>7)</sup>。一方、本調査での当該疾患における本剤の有効率および消失率はいずれも100.0%であり、既報と同様に高い有効性が確認された。また、当該疾患で同定された*C. difficile* に対する本剤の有効率および消失率は、それぞれ100.0%および85.7%であり、当該疾患における本剤の効果が微生物学的にも裏づけられたと考えた。

アメーバ赤痢に対する治療薬剤の中で、MNZは、大腸炎や肝膿瘍などの治療に用いる組織移行の良い薬剤として位置づけられている<sup>18)</sup>。中等度から重度の腸アメーバ症およびアメーバ性肝膿瘍患者28例にMNZ注射剤を投与した国内臨床研究では、臨床的アウトカムは、腸アメーバ症で治癒26%（5例）、改善42%（8例）および死亡32%（6例）、アメーバ性肝膿瘍で治癒67%（4例）および改善33%（2例）、腸アメーバ症+アメーバ性肝膿瘍で改善67%（2例）および死亡33%（1例）であった<sup>8)</sup>。一方、本調査での当該疾患における本剤の有効率および消失率はいずれも100.0%であり、既報と同様に高い有効性が確認された。また、当該疾患で同定された*E. histolytica* に対する本剤の有効率および消失率は、いずれも100.0%であり、当該疾患における本剤の効果が微生物学的にも裏づけられたと考えた。

患者背景因子別の有効率は、すべての部分集団において87.5%以上であった。肝機能障害の有無、腎機能障害の有無および前治療薬（感染症に対する治療薬）の有無で比較的大きなリスク差（-7~-10%程度）がみられたものの、リスク比が2以上または0.5以下の患者背景因子はなく、有効性に影響を及ぼす可能性がありさらなる検討を必要とする要因は認められなかった。

なお、本剤は、通常1日3回投与であるが、難治

性または重症感染症には症状に応じて1日4回投与できる<sup>12)</sup>。本調査では、中等度以上の症例が多く、1日4回投与が行われた症例は6.5%であった。当該症例において副作用の発現は認められず、有効率および消失率はいずれも100.0%であった。これらのことから、症例数は限られるものの、本剤1日4回投与の安全性および有効性が認められた。ただし、本調査は日常診療の中で得られる情報を収集した使用実態下での調査であり、重症度の判定基準は設定しておらず、医師により一定の判定基準に基づかない重症度分類が行われた可能性がある。

以上、本調査の結果から、使用実態下における本剤の安全性および有効性について、新たな注意喚起を要する特記すべき事項は認められなかった。

#### 謝 辞

本調査の実施に際してご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただいた医療機関および先生方に感謝申し上げます。また、本論文作成に協力していただいた株式会社ウィズウィグに感謝申し上げます。

利益相反自己申告：勝浦雅士、杉山典子、金子桃子、小山卓己および杉本奈扶美は、ファイザーR&D合同会社の社員である。

本調査の結果は、ファイザー株式会社の委託によりファイザーR&D合同会社が報告した。

#### 文献

- 1) Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada L C, Ruvalcaba Ledezma J C, López Contreras L: Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 397-401
- 2) 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, 協和企画, 東京, 2007
- 3) Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Dellinger E P, Goldstein E J, Gorbach S L, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52
- 4) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, 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. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
- 5) Workowski K A, Bolan G A: Sexually transmit-

- ted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 1-137
- 6) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Nagashima M: Efficacy and safety of metronidazole injection for the treatment of infectious peritonitis, abdominal abscess and pelvic inflammatory diseases in Japan. J Infect Chemother 2015; 21: 96-104
  - 7) 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立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業 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 2010; 15-8
  - 8) Kimura M, Nakamura T, Nawa Y: Experience with intravenous metronidazole to treat moderate-to-severe amebiasis in Japan. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 381-5
  - 9) FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine G M: Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1176-80
  - 10) Satpathy B K, Acharya S K, Satpathy S: Comparative study of intravenous metronidazole and intramuscular dehydroemetine in amoebic liver abscess. J Indian Med Assoc 1988; 86: 38-40
  - 11) Canadian Metronidazole-Clindamycin Study Group: Prospective, randomized comparison of metronidazole and clindamycin, each with gentamicin, for the treatment of serious intra-abdominal infection. Surgery 1983; 93: 221-9
  - 12) ファイザー株式会社：アネメトロ<sup>®</sup>点滴静注液 500 mg 添付文書。2020 年 6 月改訂（第 1 版）
  - 13) 加藤英明, 宗佐博子, 森 雅亮, 金子 猛：メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察。感染症誌 2015; 89: 559-66
  - 14) Sheikh Z, Khan A S, Khan S: Lingua villosa nigra. Lancet 2011; 377: 1183
  - 15) Sakallioglu O: Black tongue due to lansoprazole plus metronidazole. Indian Pediatr 2014; 51: 763
  - 16) Mikamo H, Monden K, Miyasaka Y, Horiuchi T, Fujimoto G, Fukuhara T, et al: The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. J Infect Chemother 2019; 25: 111-6
  - 17) 日本感染症学会, 日本化学療法学会：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—。日治療会誌 2016; 64: 31-65
  - 18) 日本医療研究開発機構 熱帯病治療薬研究班編：寄生虫薬物治療の手引き 2020 改訂第 10.1 版 [cited 2020 Apr 28]  
<https://www.nettai.org/資料集/>

## Safety and effectiveness of metronidazole injection: A drug use-results survey

Masashi Katsuura<sup>1)</sup>, Noriko Sugiyama<sup>2)</sup>, Momoko Kaneko<sup>2)</sup>,  
Takumi Koyama<sup>2)</sup> and Naomi Sugimoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Post Marketing Study Strategy and Management, Pfizer R&D Japan G.K., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Biometrics and Data Management, Pfizer R&D Japan G.K.

Metronidazole (MNZ) injection (ANAEMETRO<sup>®</sup> Intravenous infusion 500 mg) was approved for the treatment of anaerobic infections, infectious enterocolitis, including pseudomembranous colitis, and amebic dysentery in July 2014. We conducted a drug use-results survey to evaluate the safety and effectiveness of MNZ injection used in routine medical practice in Japan. In an analysis of 107 patients, the percentages of male patients and patients  $\geq 65$  years of age were comparatively high, at 64.5% and 62.6%, respectively. The diagnoses included anaerobic infection in 74 patients, infectious enterocolitis in 23 patients, amebic dysentery in 7 patients, and anaerobic infection with infectious enterocolitis in 3 patients. Seven patients developed 10 adverse drug reactions (ADRs), representing an incidence rate of 6.54%. The common ADRs were nausea and liver disorder, occurring at an incidence rate of 1.87% each. One patient developed a serious liver disorder, which was a serious ADR. Two patients developed 2 unpredictable ADRs, namely, tongue discoloration and serious liver disorder. One patient developed an ADR involving the central nervous system. Overall, the clinical response to MNZ injection was classified as effective in 91 patients, ineffective in 4 patients, and indeterminate in 12 patients; the overall clinical response rate was 95.8%. When evaluated by the diagnosis, the clinical response rate was 93.8% in patients with anaerobic infection and 100.0% in those with infectious enterocolitis, amebic dysentery, and anaerobic infection with infectious enterocolitis. The microbiological response was rated as eradicated in 13 patients, presumed eradicated in 22 patients, and indeterminate in 72 patients; the rate of eradication was 100.0%. When evaluated by the causative microorganism, the clinical response rates were 100.0% for *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Fusobacterium* spp. in patients with anaerobic infection, for *Clostridioides (Clostridium) difficile* in patients with infectious enterocolitis, for *Entamoeba histolytica* in patients with amebic dysentery, and for *C. difficile* in patients with anaerobic infection with infectious enterocolitis. The eradication rate was 100.0% for *Fusobacterium* spp. in patients with anaerobic infection. The eradication rate of *C. difficile* in patients with infectious enterocolitis was 85.7%. The eradication rate of *E. histolytica* in patients with amebic dysentery was 100%. In conclusion, MNZ injection is effective for the treatment of infections caused by anaerobic bacteria, infectious enterocolitis, and amebic dysentery. No specific concerns with respect to drug safety were identified.