

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

|  |
|--|
| 抗原虫剤                                   |
| 日本薬局方 メトロニダゾール錠                        |
| <b>フラジール<sup>®</sup>内服錠250mg</b>       |
| <b>FLAGYL<sup>®</sup> Oral Tablets</b> |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 糖衣錠   |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                           | 1錠中 メトロニダゾール 250 mg   |
| 一般名                             | 和名：メトロニダゾール (JAN)<br>洋名：Metronidazole (JAN、INN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による）<br>販売開始年月日：1961年11月1日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：シオノギファーマ株式会社<br>販売元：塩野義製薬株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 塩野義製薬株式会社 医薬情報センター<br>TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://med.shionogi.co.jp/">https://med.shionogi.co.jp/</a> |

本IFは2022年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | 8. トランスポーターに関する情報                     | 21        |
| 1. 開発の経緯                     | 1         | 9. 透析等による除去率                          | 22        |
| 2. 製品の治療学的特性                 | 2         | 10. 特定の背景を有する患者                       | 22        |
| 3. 製品の製剤学的特性                 | 2         | 11. その他                               | 22        |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性           | 2         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>23</b> |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項         | 3         | 1. 警告内容とその理由                          | 23        |
| 6. RMP の概要                   | 3         | 2. 禁忌内容とその理由                          | 23        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>4</b>  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                 | 23        |
| 1. 販売名                       | 4         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                 | 23        |
| 2. 一般名                       | 4         | 5. 重要な基本的注意とその理由                      | 24        |
| 3. 構造式又は示性式                  | 4         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                  | 25        |
| 4. 分子式及び分子量                  | 4         | 7. 相互作用                               | 27        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質              | 4         | 8. 副作用                                | 29        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号            | 4         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                       | 38        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>5</b>  | 10. 過量投与                              | 39        |
| 1. 物理化学的性質                   | 5         | 11. 適用上の注意                            | 39        |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性         | 5         | 12. その他の注意                            | 39        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法            | 6         | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>40</b> |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>7</b>  | 1. 薬理試験                               | 40        |
| 1. 剤形                        | 7         | 2. 毒性試験                               | 40        |
| 2. 製剤の組成                     | 7         | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | <b>42</b> |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量              | 8         | 1. 規制区分                               | 42        |
| 4. 力価                        | 8         | 2. 有効期間                               | 42        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物             | 8         | 3. 包装状態での貯法                           | 42        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性           | 8         | 4. 取扱い上の注意                            | 42        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性              | 9         | 5. 患者向け資材                             | 42        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）         | 9         | 6. 同一成分・同効薬                           | 42        |
| 9. 溶出性                       | 9         | 7. 国際誕生年月日                            | 42        |
| 10. 容器・包装                    | 9         | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日  | 42        |
| 11. 別途提供される資材類               | 9         | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容     | 43        |
| 12. その他                      | 9         | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容            | 43        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>10</b> | 11. 再審査期間                             | 43        |
| 1. 効能又は効果                    | 10        | 12. 投薬期間制限に関する情報                      | 44        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意             | 11        | 13. 各種コード                             | 44        |
| 3. 用法及び用量                    | 12        | 14. 保険給付上の注意                          | 44        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意             | 13        | <b>XI. 文献</b> .....                   | <b>45</b> |
| 5. 臨床成績                      | 13        | 1. 引用文献                               | 45        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>15</b> | 2. その他の参考文献                           | 46        |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群         | 15        | <b>XII. 参考資料</b> .....                | <b>47</b> |
| 2. 薬理作用                      | 15        | 1. 主な外国での発売状況                         | 47        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>17</b> | 2. 海外における臨床支援情報                       | 53        |
| 1. 血中濃度の推移                   | 17        | <b>XIII. 備考</b> .....                 | <b>55</b> |
| 2. 薬物速度論的パラメータ               | 17        | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報       | 55        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析           | 18        | 2. その他の関連資料                           | 55        |
| 4. 吸収                        | 18        |                                       |           |
| 5. 分布                        | 18        |                                       |           |
| 6. 代謝                        | 20        |                                       |           |
| 7. 排泄                        | 21        |                                       |           |

## 略語表

| 略語       | 略語内容                                  |
|----------|---------------------------------------|
| HPLC     | 高速液体クロマトグラフィー                         |
| MIC      | 最小発育阻止濃度                              |
| PPI/AM療法 | プロトンポンプインヒビター/アモキシシリン水和物/メトロニダゾール併用療法 |
| AMPC     | アモキシシリン水和物                            |
| CAM      | クラリスロマイシン                             |
| MNZ      | メトロニダゾール                              |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フラジール内服錠 250mg は、1957 年フランス ローヌ・プーラン ローラー社研究所（現サノフィ）で開発された抗トリコモナス剤メトロニダゾールの経口用製剤である。国内では塩野義製薬株式会社が 1961 年輸入承認を受け、同年発売した。その後、1976 年 10 月の再評価結果により、効能・効果はトリコモナス症からトリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）に変更され、用法・用量も変更された。

2005 年 7 月に日本ヘリコバクター学会からヘリコバクター・ピロリの二次除菌療法の保険適用に係る要望書が提出されたことを受け、関連する会社が海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として臨床試験を実施することなく共同で申請し、2007 年 8 月に本剤とアモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビターを用いた胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する「効能・効果」及び「用法・用量」が医学薬学上公知であるとして追加承認された。

更に、2010 年 6 月に胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する「効能・効果」が医学薬学上公知であるとして追加承認された。

細菌性膣症は、学会等（日本産科婦人科学会、日本周産期新生児医学会、性の健康医学財団）から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」で検討、評価された結果、本剤の「細菌性膣症」に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると判断された。この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2011 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 2 号）等に基づき、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012 年 3 月に「細菌性膣症」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症は、学会等（日本感染症教育研究会、社団法人日本感染症学会、東京 HIV 診療ネットワーク、厚生労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）から厚生労働省に対して適応追加の要望書が提出されたことを受け、厚生労働省が発出した開発要請（2010 年 5 月 21 日）に基づき塩野義製薬株式会社が公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012 年 8 月に「嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

2011 年 12 月に日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会及び日本ヘリコバクター学会から厚生労働省へ、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対するヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応追加の要望書が提出されたことを受け、関連する会社が国内外の公表文献等を科学的根拠として臨床試験を実施することなく共同で申請し、2013 年 2 月に医学薬学上公知であるとして「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の「効能・効果」が追加承認された。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）に対する再評価結果における有効性評価対象例 337 例中、治癒率は 96.4%（325 例）であった。また、原虫再出現率は有効性評価対象例 284 例中、14.1%（40 例）であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対するプロトンポンプインヒビター／アモキシシリン水和物／メトロニダゾール併用療法（PPI／AM 療法）は承認の用法・用量（プロトンポンプインヒビター常用量＋アモキシシリン水和物 750 mg＋メトロニダゾール 250 mg 1 日 2 回、7 日間）において 81.7～100%の除菌効果\*が得られる治療法であることが報告されている。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

※：評価基準等が異なる複数の臨床研究成績 [1] [2] [3]に基づき記載

- (3) 重大な副作用〈効能共通〉：末梢神経障害、中枢神経障害、無菌性髄膜炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性膵炎、白血球減少、好中球減少、肝機能障害、QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (4) 重大な副作用〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉：出血性大腸炎があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

メトロニダゾールは光によって変化するため、糖衣錠とした。（「III. 1. (1) 外観・性状」、「IV. 1. (1) 剤形の区別、(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有・無 |
|--------------------------|-----|
| RMP                      | 無   |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無   |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無   |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無   |

(2024 年 2 月時点)

### 公知申請について

- ・2005 年 7 月に日本ヘリコバクター学会からヘリコバクター・ピロリの二次除菌療法の保険適用に係る要望書が提出されたことを受け、関連する会社が海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として臨床試験を実施することなく共同で申請し、2007 年 8 月に本剤とアモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビターを用いた胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する「効能・効果」及び「用法・用量」が医学薬学上公知であるとして追加承認された。
- ・更に、2010 年 6 月に「胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」におけるヘリコバクター・ピロリ除菌に関する「効能・効果」が医学薬学上公知であるとして追加承認された。

- ・「細菌性膣症」については、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012年3月に「細菌性膣症」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。
- ・「嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症」については、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012年8月に「嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。
- ・2011年12月に日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会及び日本ヘリコバクター学会から厚生労働省へ、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対するヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応追加の要望書が提出されたことを受け、関連する会社が国内外の公表文献等を科学的根拠として臨床試験を実施することなく共同で申請し、2013年2月に医学薬学上公知であるとして「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の「効能・効果」が追加承認された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

フラジール®内服錠250mg

(2) 洋名

FLAGYL® Oral Tablets

(3) 名称の由来

Flagellum (鞭毛生物) + YL (語尾調整)

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトロニダゾール (JAN) [日局]

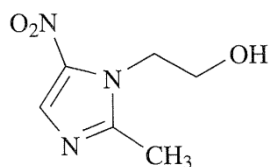
(2) 洋名 (命名法)

Metronidazole (JAN, INN)

(3) ステム

抗原虫剤: -nidazole

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_6H_9N_3O_3$

分子量: 171.15

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名: メトロニダゾール

略号: MTZ、MNZ

治験成分記号: 8823RP

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である [4]。

希塩酸に溶ける [4]。

光によって黄褐色になる [4]。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性 [4]

(測定温度 20±5℃)

| 溶媒           | 溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量* |            | 日本薬局方による溶解性の用語 |
|--------------|---------------------|------------|----------------|
| 酢酸 (100)     | 1 mL 以上             | 10 mL 未満   | 溶けやすい          |
| エタノール (99.5) | 30 mL 以上            | 100 mL 未満  | やや溶けにくい        |
| アセトン         | 30 mL 以上            | 100 mL 未満  | やや溶けにくい        |
| 水            | 100 mL 以上           | 1000 mL 未満 | 溶けにくい          |

\*：日局 18 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：159～163℃ [4]

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.6（イミダゾール環）〔紫外可視吸光度測定法〕 [5]

##### (6) 分配係数

0.81 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液] [6]

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2 有効成分の安定性

| 試験   | 保存条件                                | 保存形態     | 保存期間 | 結果   |
|------|-------------------------------------|----------|------|--|
| 苛酷試験 | 20～26℃、25～50%RH<br>白色蛍光灯下 約 1000 lx | オープンシャーレ | 90 日 | 外観：時間の経過と共に徐々に、うすい黄白色からうすい緑色を帯びた黄色へ変化した。<br>含量：規格内 |

測定項目：外観、含量

測定法：HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### (1) 確認試験法

日局「メトロニダゾール」の確認試験法 [4]

##### 1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### 2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### (2) 定量法

日局「メトロニダゾール」の定量法 [4]

電位差滴定法（過塩素酸で滴定）

## IV. 製剤に関する項目




### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

糖衣錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 販売名   | フラジール内服錠250mg   |   |   |
| 性状・剤形 | 白色の円形の糖衣錠である。   |   |   |
| 外形    | <br>表面 | <br>裏面 | <br>側面 |
| 大きさ   | 直径 約 10.8 mm<br>厚さ 約 6.0 mm   |   |   |
| 質量    | 約 0.6 g   |   |   |

#### (3) 識別コード

表IV-2 識別コード

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 販売名   | フラジール内服錠250mg   |  |
| 識別コード |  763 |  |
| 記載場所  | 錠剤、PTPシート   |  |

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |   |
|------|---|
| 販売名  | フラジール内服錠250mg   |
| 有効成分 | 1錠中<br>メトロニダゾール 250 mg  |
| 添加剤  | コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

2-メチル-5-ニトロイミダゾール

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

表IV-4 製剤の安定性（長期保存試験）

| 試験     | 保存条件 | 保存形態  | 保存期間 | 結果                |
|--------|------|-------|------|-------------------|
| 長期保存試験 | 室温   | PTP包装 | 3年   | 外観：変化なし<br>含量：規格内 |

測定項目：外観、含量

測定法：紫外可視吸光度測定法

(2) 苛酷試験

表IV-5 製剤の安定性（苛酷試験）

| 試験   | 保存条件               | 保存期間 | 結果  |
|------|--------------------|------|---|
| 苛酷試験 | 45℃、遮光、密栓          | 4ヵ月  | 外観：2ヵ月時点でわずかに黄色味を帯びた白色の糖衣錠、4ヵ月時点でやや黄色味を帯びた白色の糖衣錠になった。<br>含量：規格内 |
|      | 37℃、75%RH、遮光       | 4ヵ月  | 外観：2ヵ月時点でわずかに黄色味を帯びた白色の糖衣錠、4ヵ月時点でやや黄色味を帯びた白色の糖衣錠になった。<br>含量：規格内 |
|      | 20℃、50%RH、50000 lx | 5時間  | 外観：2時間では変化なく、5時間でわずかに黄色味を帯びた白色の糖衣錠になった。<br>含量：規格内               |

測定項目：外観、含量

測定法：紫外可視吸光度測定法

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の90分間の溶出率は70%以上である）<sup>[4]</sup>。

条件：回転数 50 rpm

試験液 水

分析法 紫外可視吸光度測定法

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTPシート：ポリエチレン、ポリプロピレン、アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

○ トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

○ 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＞

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）

○ 細菌性腔症

＜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・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

＜適応症＞

細菌性腔症

○ ヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

○ アメーバ赤痢

○ ランブル鞭毛虫感染症

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能・効果に関連する注意

#### 〈感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）〉

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>[7]</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

#### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

5.2 プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。

5.3 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

5.4 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

5.5 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

5.6 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合は、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

#### （解 説）

##### 〈感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）〉

5.1 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』（薬生安発 0327 第 1 号、平成 30 年 3 月 27 日付）を受け、「抗微生物薬適正使用の手引き」（厚生労働省健康局結核感染症課編）に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を図った。

##### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

5.2 本療法は、クラリスロマイシン（CAM）耐性ヘリコバクター・ピロリに対し用いられるが、一次除菌前の薬剤感受性試験は一般的でないこと、プロトンポンプインヒビター（PPI）+アモキシシリン水和物（AMPC）+CAM による併用療法に比し、PPI+AMPC+メトロニダゾール（MNZ）による併用療法の除菌率はやや劣ること等の理由から本併用療法の効能・効果は再除菌（二次除菌）法に限定されている。

5.3 胃 MALT リンパ腫：ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の適応は、限局期（Lugano 国際会議の分類の stage I 若しくは II<sub>1</sub>）であり、進行期症例における有効性は確立されていない。除菌治療後も経過観察を十分に行い、必要に応じて適切な追加治療を行うこと。

5.4 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の適応となるのは、血小板数 1 万/μL を超える 18 歳以上の慢性 ITP 症例である。除菌治療後も経過観察を十分に行い、必要に応じて適切な追加治療を行うこと。

5.5 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃：ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行うこと。



5.6 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、1) 及び 2) の両方を実施する必要がある。

1) ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定

2) 胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250 mg を1日2回、10日間経口投与する。

##### 〈嫌気性菌感染症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回又は4回経口投与する。

##### 〈感染性腸炎〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日4回又は1回 500 mg を1日3回、10～14日間経口投与する。

##### 〈細菌性膣症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250 mg を1日3回又は1回 500 mg を1日2回7日間経口投与する。

##### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

##### 〈アメーバ赤痢〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回10日間経口投与する。

なお、症状に応じて1回 750 mg を1日3回経口投与する。

##### 〈ランブル鞭毛虫感染症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日3回5～7日間経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 末梢神経障害、中枢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に10日を超えて本剤を投与する場合や1500 mg/日以上の高用量投与時には、副作用の発現に十分注意すること。[2.2、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

###### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

7.2 プロトンポンプインヒビターは、以下のいずれか1剤を選択する。

- ・ランソプラゾールとして1回30 mg
- ・オメプラゾールとして1回20 mg
- ・ラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg
- ・エソメプラゾールとして1回20 mg
- ・ボノプラザンとして1回20 mg

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当しない（公知申請に基づき、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、細菌性膣症、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の効能効果を取得した医薬品である）

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

###### 2) 安全性試験

該当資料なし

##### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

- 1) トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

再評価結果<sup>※</sup>における有効性評価対象例 337 例中、治癒率は 96.4%（325 例）であった。また、原虫再出現率は有効性評価対象例 284 例中 14.1%（40 例）であった [8]。

表 V-1 臨床効果

| 一次効果      |      |          | 遠隔成績      |        |            |
|-----------|------|----------|-----------|--------|------------|
| 有効性評価対象例数 | 治癒例数 | 治癒率* (%) | 有効性評価対象例数 | 原虫再出現例 | 原虫再出現率 (%) |
| 337       | 325  | 96.4     | 284       | 40     | 14.1       |

\*：治癒率 (%) = (治癒例数/有効性評価対象例数) × 100

※：1974 年 7 月申請、1976 年 10 月再評価結果

- 2) 嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症

本療法の安全性及び有効性の根拠情報については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メトロニダゾール（嫌気性菌、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎の効能追加）」を参照すること。

- 3) 細菌性膣症

本療法の安全性及び有効性の根拠情報については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メトロニダゾール（細菌性膣症の効能追加）」を参照すること。

- 4) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

プロトンポンプインヒビター／アモキシシリン水和物／メトロニダゾール併用療法（PPI／AM 療法）は承認の用法・用量（プロトンポンプインヒビター常用量＋アモキシシリン水和物 750 mg＋メトロニダゾール 250 mg 1 日 2 回、7 日間）において、81.7～100%の除菌効果<sup>\*</sup>が得られる治療法であることが報告されている。

※：評価基準等が異なる複数の臨床研究成績 [1] [2] [3]に基づき記載

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チニダゾール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。この R-NO が抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルが DNA を切断し、DNA らせん構造の不安定化を招く [9] [10] [11]。

##### 2) 薬理作用

*Trichomonas vaginalis* に対し、抗原虫作用を示す [12]。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗トリコモナス作用 (*in vitro*)

###### ① 標準株に対する感受性

24 時間以内にトリコモナス原虫を 99% 殺滅するに要する最小濃度はメトロニダゾール 1 : 400000 (sorel 培地) [13]

###### ② 臨床分離株に対する MIC 分布

表VI-1 臨床分離株に対する MIC 分布 [14]

| 1964年3月以降に分離した脛トリコモナス株に対する MIC 分布 (49 株) |    | 1961年5月分離の脛トリコモナス保存株に対する MIC 分布 (株数不明) |
|--|----|--|
| MIC (µg/mL)                              | 株数 |  |
| 0.39                                     | 2  | 1.56~3.12 µg/mL                        |
| 0.78                                     | 14 |  |
| 1.56                                     | 23 |  |
| 3.12                                     | 9  |  |
| 6.25                                     | 1  |  |

MIC : 最小発育阻止濃度

##### 2) 抗トリコモナス作用 (*in vivo*)

ニトロイミダゾール系 (メトロニダゾール、ニトリミダジン<sup>注</sup>、チニダゾール) に 0.78 µg/mL の MIC を示す *Trichomonas vaginalis* 株を 37°C、48 時間培養し、その 0.5 mL をマウス背面に皮下接種し、同時にメトロニダゾール、ニトリミダジン、チニダゾールの各薬剤を胃ゾンデによりマウス ( $n=10$ /群) に 0.78、1.56、3.12、6.25、12.5、25、50、100 mg/kg/日を 5 日間投与した。7 日目に接種部位の局所膿瘍形成の有無、原虫の有無を指標とし判定した。

その結果、メトロニダゾールは 12.5 mg/kg で原虫性膿瘍形成を防止した [15]。

注：本邦未発売

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

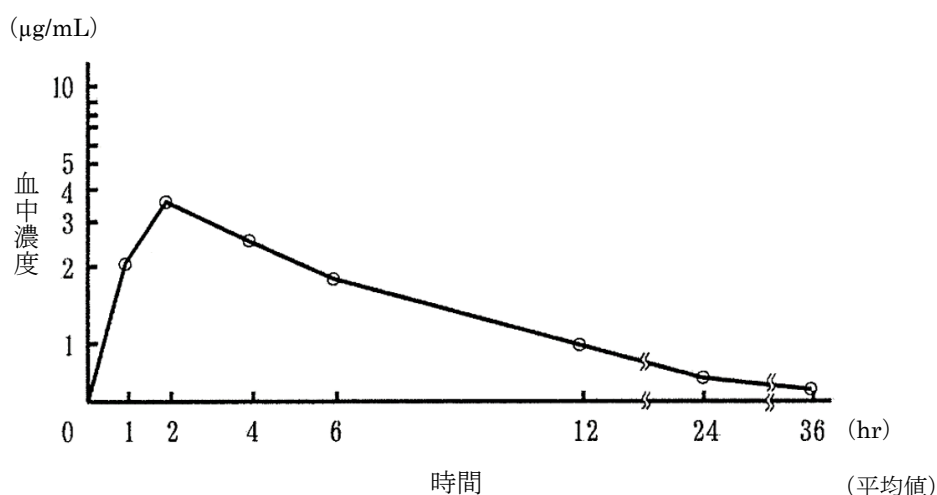
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康女性 5 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与したときの血中濃度を **図VII-1** に示す。血中濃度は 2 時間後に最高値を示した<sup>[16]</sup> (測定法：生物学的測定法)。

**図VII-1 経口投与時の血中濃度**



##### 2) 反復投与

健康女性 7 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を空腹時投与し、以後 12 時間ごとに 250 mg 1 日 2 回 7 日間投与した。化学的定量法により、血中濃度を投与期間中及び投与終了 2 日目の計 9 日間にわたり連続測定した。

血中濃度は 2 時間目に最高値 20.2  $\mu\text{g/mL}$  を示し、血中に長時間遷延し、投与後 12 時間目においても 4.5  $\mu\text{g/mL}$  を示した。

その後 12 時間間隔の投与期間中、投与第 5 日目までは血中に漸増傾向を呈したが、第 6、7 日には飽和濃度に達し、一定となった<sup>[17]</sup>。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

経口投与により消化管より吸収される。

ラットに経口投与後、胃・十二指腸から吸収された薬剤は、血中から肝に移行し、抱合体として胆汁中に排泄され、腸管に戻り、脱抱合されて再吸収される。再吸収は小腸で最大に行われる<sup>[18]</sup>。

### 5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

雄マウス（albino系、 $n=12$ ）に<sup>14</sup>C-標識メトロニダゾール（3.0  $\mu$ Ci）0.18 mg/kgを静脈内投与後、臓器を摘出してラジオアッセイ法により放射活性を測定した。その結果、脳全体の放射能測定では、血中とほぼ同等の放射能レベルが認められ、4時間以上留まっていた<sup>[19]</sup>。

また、雄マウス（albino系、 $n=7$ ）に<sup>14</sup>C-標識メトロニダゾール（3.0  $\mu$ Ci）0.18 mg/kgを静脈内投与後、オートラジオグラフィ法により検討した。その結果、脳領域では小脳及び海馬領域で最も長く分布が認められた<sup>[19]</sup>。

脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く）には禁忌である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200 mg\*を3時間ごと\*に投与して、母子各24例の血中濃度を測定したとき、新生児の血中濃度の平均値は約6  $\mu$ g/mLであり、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた<sup>[20]</sup>（外国人によるデータ）。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

\*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

### (3) 乳汁への移行性

平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200 mg\*を単回経口投与し、4 時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は投与後 4 時間目では 3.4 µg/mL、8 時間目では 2.2 µg/mL、12 時間目<sup>注</sup>では 1.3 µg/mL で母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は検出限界以下～0.4 µg/mL と極めて微量であった<sup>[21]</sup> (測定法：polarography) (外国人によるデータ)。

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

注：5 例で実施

\*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説量」の項参照）

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 腔内への移行

婦人科入院患者 1 群 3～5 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与した場合の腔内濃度は、1 時間値：trace～1.7 (平均 1.0) µg/mL、2 時間値：trace～4.1 (平均 2.6) µg/mL、4 時間値：trace～2.3 (平均 1.0) µg/mL、6 時間値：trace～1.2 (平均 0.4) µg/mL であり、腔内移行は 4 時間後まで十分な抗原濃度を示した<sup>[16]</sup> (測定法：bioassay)。

#### 2) 尿中への移行

健康女性 3 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与したときの尿中排泄量は、0～6 時間値：3.4～11.2 (平均 7.9) mg、6～12 時間値：6.2～11.1 (平均 8.1) mg、12～24 時間値：3.7～5.2 (平均 4.6) mg、24～48 時間値：1.2～3.0 (平均 2.5) mg であった<sup>[16]</sup> (測定法：bioassay)。

#### 3) 精液への移行

成人男性 10 例にメトロニダゾール 1 回 200 mg\*を 1 日 3 回\*7 日間経口投与したとき、その 8 時間後の精液中濃度は 4.8 µg/mL であった<sup>[21]</sup> (測定法：polarography) (外国人によるデータ)。

\*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

#### 4) その他の組織への移行性

- ① 雄マウス (albino 系、 $n=7$ ) に <sup>14</sup>C-標識メトロニダゾール (3.0 µCi) 0.18 mg/kg を静脈内投与後、オートラジオグラフィ法により全身分布を検討した。その結果、静脈内投与 20 分後、肝臓、胃、膀胱、腎臓に血中よりも高放射活性がみられた。時間の経過と共に組織の全放射活性の減少が起こり、24 時間では肝臓、唾液腺、消化器、腎臓において血中よりも高濃度にみられたが、72 時間後には肝臓のみにみられた。脳領域では小脳及び海馬領域で最も長く分布が認められた<sup>[19]</sup>。
- ② 雄マウス ( $n=5$ ) に <sup>14</sup>C-標識メトロニダゾール (16.9 µCi) 1.0 mg を胃管により経口投与後、オートラジオグラフィ法により全身分布を検討した。その結果、消化管により高い活性がみられたほかは静脈内投与の場合と有意な差がなかった<sup>[19]</sup>。
- ③ 雄マウス (albino 系、 $n=12$ ) に <sup>14</sup>C-標識メトロニダゾール 3.0 µCi を静脈内投与後、臓器を摘出してラジオアッセイ法により放射活性を測定した。その結果、肝臓、唾液腺、消化管、腎臓における活性が血液中よりも高く、少なくとも注射後 24 時間の間は組織にとどまっていることを示した<sup>[19]</sup>。



④ 雌ラット ( $n=20$ ) に胃ゾンデにより 50 mg/kg 1 回強制投与し bioassay により測定した。投与後 3 時間値は腎臓>肝臓>血清>唾液腺>脳の順であり、6~12 時間値もこの傾向を認めた。しかし、12 時間後にはいずれの臓器にも低値であった [22]。

#### (6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法にて測定された血漿蛋白結合率は 1  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 8.1%、10  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では 11.2%であった [23] (外国人によるデータ)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

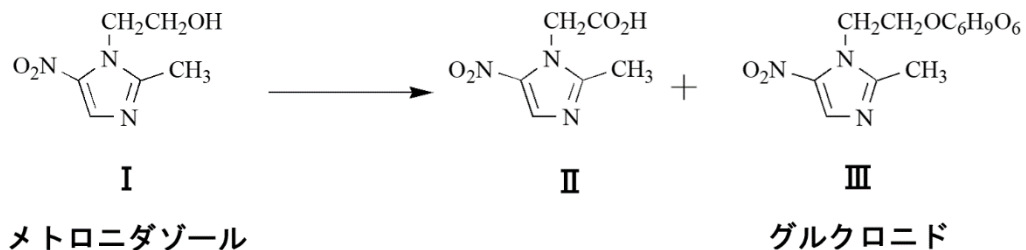
1) 代謝部位：主として肝臓で代謝される [24]。

#### 2) 代謝経路

トリコモナス膣炎患者にメトロニダゾール 250 mg を 1 日 3 回\*経口投与し、24 時間にわたり尿を採取し代謝物を検討した。その結果、尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が 30~40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール (ヒドロキシメトロニダゾール：酸化代謝物) 及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で 40~50%を占めた [24] (外国人によるデータ)。

また、ヒトとイヌ (ビーグル) を用いたメトロニダゾールの代謝に関する研究では、**図VII-2** に示すような、同一の代謝パターンを示した [25] (外国人によるデータ)。

図VII-2 代謝経路



\*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、主代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールへの代謝には CYP2A6 が関与していた [26]。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に腎臓

### (2) 排泄率

#### 1) 単回投与

健康女性 3 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与したときの 48 時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では 9.2%、化学的定量法では 30.6%であった [16]。

#### 2) 反復投与

健康女性 7 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を空腹時投与し、以後 12 時間ごとに 250 mg 1 日 2 回 7 日間投与した。化学的定量法により、尿中濃度を投与期間中及び投与終了 2 日目の計 9 日間にわたり連続測定した。その結果、表Ⅶ-1 に示すとおり 12 時間間隔の投与期間中、尿中排泄率は投与第 1 日から第 5 日まででは投与量の 23.5~49.1%と血中濃度上昇に応じ増加し、第 6、7 日には投与量の 51.0%、51.5%で一定となった。投与終了後の第 8、9 日には投与量の 8.3%、1.7%であった [17]。

表Ⅶ-1 メトロニダゾール内服錠 250 mg 1 日 2 回 7 日間投与時の尿中排泄

| 投与日   | 投与後 (hr) | 尿中排泄量 (mg)    | 尿中排泄率 (%)   |
|-------|----------|---------------|-------------|
| 第 1 日 | 0~ 6     | 30.2 ± 7.99   | 23.5 ± 3.00 |
|       | 6~12     | 27.9 ± 4.05   |             |
|       | 12~24    | 59.2 ± 4.44   |             |
| 第 2 日 | 0~12     | 69.2 ± 5.19   | 29.4 ± 2.26 |
|       | 12~24    | 77.7 ± 5.70   |             |
| 第 3 日 | 0~12     | 86.1 ± 7.74   | 35.7 ± 3.41 |
|       | 12~24    | 93.5 ± 10.52  |             |
| 第 4 日 | 0~12     | 102.2 ± 13.94 | 42.6 ± 6.11 |
|       | 12~24    | 111.0 ± 16.96 |             |
| 第 5 日 | 0~12     | 121.1 ± 19.65 | 49.1 ± 7.64 |
|       | 12~24    | 124.6 ± 19.54 |             |
| 第 6 日 | 0~12     | 126.7 ± 23.73 | 51.0 ± 8.66 |
|       | 12~24    | 128.6 ± 18.98 |             |
| 第 7 日 | 0~12     | 128.9 ± 21.39 | 51.5 ± 8.38 |
|       | 12~24    | 128.5 ± 20.72 |             |
| 第 8 日 | 0~12     | 29.0 ± 3.41   | 8.3 ± 0.85  |
|       | 12~24    | 12.4 ± 1.05   |             |
| 第 9 日 | 0~12     | 6.3 ± 1.84    | 1.7 ± 0.22  |
|       | 12~24    | 2.1 ± 0.32    |             |

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

[参 考]

血液透析を受けている腎機能障害を有する患者 4 例にメトロニダゾール 500 mg を 30 分かけて単回点滴静注した。単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約 45%が除去されたとの報告がある [27] (外国人によるデータ)。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者

（解 説）

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

##### 2.2 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く） [中枢神経系症状があらわれることがある。] [7.1、9.1.2、11.1.2 参照]

（解 説）

2012年8月の効能・効果等の追加承認（脳膿瘍）に伴い、脳、脊髄に器質的疾患のある患者に関しては海外添付文書（米、英、独、仏）では禁忌に設定されていないものの、国内外の副作用報告には脳、脊髄に器質的疾患のある患者での重篤な中枢神経系副作用の集積もあり、死亡例や後遺症の残る症例も認められていることから、脳、脊髄に器質的疾患のある患者のうち脳膿瘍の患者を除き、引き続き禁忌として注意を喚起した。なお、追加承認された脳膿瘍は、死亡や神経学的後遺症を生じるおそれのある重篤な疾患であり、本剤による治療の必要性が高いと考えられることから、中枢神経障害の発現に注意した上で本剤投与が可能となるよう、脳膿瘍の患者を「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に設定した。また、中枢神経障害に関する注意喚起を強化するために、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項に中枢神経障害に関する注意を追記した。

##### 2.3 妊娠3ヵ月以内の女性（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く） [9.5.1 参照]

（解 説）

胎児への影響は不明だが、胎盤関門を通過し胎児へ移行することが報告されている。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

#### 〈効能共通〉

8.2 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.1、11.1.6 参照]

(解 説)

「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

#### 〈効能共通〉

8.3 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。 [9.1.3、11.1.7 参照]

(解 説)

「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

#### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

8.4 プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン）及びアモキシシリン水和物の電子添文に記載されている使用上の注意を必ず確認すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 血液疾患のある患者

白血球減少、好中球減少があらわれることがある。 [8.2、11.1.6 参照]

#### (解 説)

2012年8月の効能・効果等の追加承認に伴い、従来禁忌とされていた患者への投与を必要とする場合があることから、禁忌の項の見直しを行った。血液疾患のある患者に関しては、海外添付文書（米、英、独、仏）では禁忌に設定されておらず、国内外の副作用報告や海外文献等の情報においても、血液疾患のある患者での血液関連副作用の発現症例は認められなかった。

以上の確認結果に基づき、血液疾患のある患者については、白血球減少、好中球減少の発現に注意した上で本剤投与が可能となるよう、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に設定した。また、白血球減少、好中球減少に関する注意喚起を強化するために、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項に白血球減少、好中球減少に関する注意を追記した。

##### 9.1.2 脳膿瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。 [2.2、7.1、11.1.2 参照]

#### (解 説)

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

##### 9.1.3 コケイン症候群の患者

重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ることがある。 [8.3、11.1.7 参照]

#### (解 説)

海外において、メトロニダゾール含有医薬品を使用したコケイン症候群の患者で、投与後の急激な症状の発現を伴う致死的な転帰を含む、重度の肝毒性又は急性肝不全の症例が報告されていることから<sup>[28]</sup> 2016年10月に、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全監視リスク評価委員会（PRAC）より、製品情報の改訂勧告が発表された。この勧告を契機として、欧米でメトロニダゾール含有医薬品の添付文書の改訂が行われている。

現時点においては国内での症例報告はないが、このような海外の対応状況や文献情報を踏まえ、国内においても「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項にコケイン症候群の患者を追記し、注意喚起を行うこととした。

(2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 血液透析患者**

本薬の注射剤において、メトロニダゾール 500 mg の単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約 45% が除去されたとの報告がある [27]。

(3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。

(解 説)

メトロニダゾール注射液の添付文書での公表文献\*に基づく「使用上の注意」の記載状況を検討した結果、同一成分で投与経路が異なる本剤についても同様の内容を追記し、注意を喚起した。

[参 考]

\* : Muscara, M. N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ; 40 : 477 (PMID : 8703652)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

**9.5.1 妊娠 3 ヶ月以内の女性**

投与しないこと。ただし有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く。 [2.3、16.3.2 参照]

**9.5.2 妊娠 3 ヶ月を過ぎた女性**

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [16.3.2 参照]

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。 [16.3.3 参照]

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

一般に生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） |  |   |
|----------------------|--|---|
| 薬剤名等                 | 臨床症状・措置方法                                | 機序・危険因子   |
| アルコール                | 腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。 | 本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。 |
| リトナビル含有製剤（内用液）       | ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。               | リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。 |
| ジスルフィラム              | 精神症状（錯乱等）が出現することがある。                     | 機序は不明である。   |
| ワルファリン               | ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。         | 本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。                      |
| リチウム                 | リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。         | 機序は不明である。   |

#### [参 考]

Alexander, I. : Br. J. Clin. Pract. 1985 ; 39 : 292 (PMID : 4027157) (アルコール)

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, Rockville Maryland : The United States Pharmacopeial Convention Inc. ; 1994. p1905 (アルコール)

Physician's Desk Reference. Montvale, New Jersey : Medical Economic Company Inc. ; 1996. p2435 (アルコール)

Rothstein, E. et al. : N. Engl. J. Med. 1969 ; 280 : 1006 (PMID : 4888076) (ジスルフィラム)

O'Reilly, R. A. et al. : N. Engl. J. Med. 1976 ; 295 : 354 (PMID : 934223) (ワルファリン)

Teicher, M. H. et al. : JAMA. 1987 ; 257 : 3365 (PMID : 3586264) (リチウム)

Ayd, F. J. et al. : Int. Drug Ther. Newsletter. 1982 ; 17 : 13 (リチウム)



## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等       | 臨床症状・措置方法                  | 機序・危険因子                                  |
|------------|----------------------------|--|
| ブスルファン     | ブスルファンの作用が増強されることがある。      | 本剤はブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。               |
| 5-フルオロウラシル | 5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。 | 本剤は5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。           |
| シクロスポリン    | シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。    | 本剤はシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。              |
| フェノバルビタール  | 本剤の作用が減弱する可能性がある。          | フェノバルビタールは本剤の代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。 |

### （解説）

メトロニダゾール注射液の添付文書での公表文献\*1~\*6に基づく「使用上の注意」の記載状況を検討した結果、同一成分で投与経路が異なる本剤についても同様の内容を追記し、注意を喚起した。

### 〔参考〕

\*1 : Nilsson, C. et al. : Bone Marrow Transplant. 2003 ; 31 : 429 (PMID : 12665836)

(ブスルファン)

\*2 : Gulbis, A. M. et al. : Ann. Pharmacother. 2011 ; 45 : e39 (PMID : 21730282)

(ブスルファン)

\*3 : Bardakji, Z. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1986 ; 8 : 140 (PMID : 3791559)

(5-フルオロウラシル)

\*4 : Zylber-Katz, E. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1988 ; 22 : 504 (PMID : 3293960)

(シクロスポリン)

\*5 : Mead, P. B. et al. : N. Engl. J. Med. 1982 ; 306 : 1490 (PMID : 7078600)

(フェノバルビタール)

\*6 : Gupte, S. : N. Engl. J. Med. 1983 ; 308 : 529 (PMID : 6823276)

(フェノバルビタール)

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### <効能共通>

##### 11.1.1 末梢神経障害（頻度不明）

四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1 参照]

(解 説)

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

###### <効能共通>

##### 11.1.2 中枢神経障害（頻度不明）

脳症、痙攣、錯乱、幻覚、小脳失調等があらわれることがある。ふらつき、歩行障害、意識障害、構語障害、四肢のしびれ等の初期症状があらわれ、本剤による脳症が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。[2.2、7.1、9.1.2 参照]

(解 説)

中枢神経障害については、2004年9月より「その他の注意」の項に適応外疾患に対する高用量（用法・用量外）投与例における副作用 [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41]として記載して注意喚起を図ってきた。2012年8月の効能・効果等の追加承認に伴い、効能・効果あるいは用法・用量内となること、及びこれまでに集積された中枢神経障害の副作用の症例情報を踏まえ、「中枢神経障害」を「重大な副作用」の項に移動し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を次に示す。

症例の概要（中毒性脳症）

| 患者    |   | 1日投与量<br>投与期間                      | 副作用  |   |
|-------|---|------------------------------------|--|---|
| 性・年齢  | 使用理由<br>(合併症)   |                                    | 経過及び処置   |   |
| 男・80代 | 偽膜性大腸炎<br>(尿路感染、深部静脈血栓症)  | 1500 mg<br>30日間<br>1500 mg<br>15日間 | 初回投与開始日<br><br>初回投与開始 3 日目<br>初回投与開始 19 日目<br><br>初回投与開始 30 日目<br>(投与終了日)<br>再投与開始日<br>(初回投与終了 17 日後)<br><u>再投与開始 15 日目</u><br>(投与中止日)<br>投与中止 3 日後<br><br>投与中止 6 日後<br><br>投与中止 27 日後<br><br>投与中止 33 日後 | 偽膜性大腸炎に対し、本剤 1500 mg/日<br>投与開始<br>当院入院。尿培養で緑膿菌検出<br>右大腿部の腫脹を認め、FDP、Dダイマー高値。CTにて右深部静脈血栓を認めため、下大静脈にフィルター留置、ヘパリン投与開始<br>本剤投与終了<br>腹部症状は軽快傾向<br>偽膜性大腸炎の再燃のため、本剤 1500 mg/日の投与再開<br>中毒性脳症発現<br>本剤投与中止<br>不随意運動や小脳症状を疑わせる所見あり<br>MRI 施行：両側小脳歯状核に T2 で左右対称性の高信号域を確認<br>保存的に治療し、次第に症状は改善<br>MRI 施行：両側小脳歯状核にみられた左右対称性の高信号域の消失を確認<br>長期臥床に伴う廃用症候群に対するリハビリが進んだため、転院 |
| 既往歴   |   |                                    |  |   |
| なし    |   |                                    |  |   |
| 併用薬   | バンコマイシン塩酸塩、メロペネム水和物、セフトリアキソンナトリウム水和物、ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、酪酸菌製剤、レボフロキサシン水和物 |                                    |  |   |

\_\_\_\_：発現日

〈効能共通〉

11.1.3 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。

（解説）

海外添付文書の記載状況、及び国内において 2012 年 8 月に追加承認された効能・効果、用法・用量内の症例で本剤との因果関係を否定できない「無菌性髄膜炎」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「無菌性髄膜炎」を追記して注意を喚起した。代表的な症例の概要を以下に示す。

症例の概要（無菌性髄膜炎）

| 患者          |                          | 1日投与量<br>投与期間                                       | 副作用                      |  |                |                       |
|-------------|--------------------------|---|--------------------------|--|----------------|-----------------------|
| 性・年齢        | 使用理由<br>(合併症)            |   | 経過及び処置                   |  |                |                       |
| 男・40代       | 肝アメーバ症<br>(十二指腸潰瘍、HIV感染) | 2000 mg<br>14日間<br>1500 mg<br>1日間<br>1500 mg<br>1日間 | 初回投与開始日                  | アメーバ性肝膿瘍にて入院<br>本剤 2000 mg/日投与開始<br>入院中、頭痛、項部硬直等の髄膜炎症状は認めず<br>本剤投与終了                   |                |                       |
|             |                          |   | 初回投与開始 14 日目<br>(投与終了日)  |  |                |                       |
|             |                          |   | 再投与開始日<br>(初回投与終了 7 日後)  | 外来にて本剤 1500 mg/日で再開<br>同日夜より、頭痛、発熱出現<br>(症状発現まで本剤 1 回 500 mg を 2 回内服)                  |                |                       |
|             |                          |   | 再投与 2 日目<br>(再投与中止日)     | 項部硬直、全身に淡い皮疹あり、髄膜炎と診断<br>腰椎穿刺：細胞数増多（単核優位）<br>初圧 11 cmH <sub>2</sub> O、細菌培養陰性<br>本剤投与中止 |                |                       |
|             |                          |   | 再投与中止 1 日後               | 入院し、セフトリアキソンナトリウム 4g/日にて治療開始（2 週間）   |                |                       |
|             |                          |   | 再投与中止 14 日後              | 髄膜炎が回復   |                |                       |
|             |                          |   | 再々投与開始日<br>(再投与中止 23 日後) | 本剤 1500 mg/日にて再々投与開始<br>同日夜より、頭痛、発熱出現<br>(症状発現まで本剤 1 回 500 mg を 2 回内服)                 |                |                       |
|             |                          |   | 再々投与 2 日目<br>(再々投与中止日)   | 項部硬直あり、髄膜炎と診断<br>腰椎穿刺：細胞数増多（単核優位）<br>初圧 13 cmH <sub>2</sub> O、細菌培養陰性<br>本剤投与中止         |                |                       |
|             |                          |   | 再々投与中止 2 日後              | 症状改善し、退院   |                |                       |
| 既往歴         |                          |   |                          |  |                |                       |
| なし          |                          |   |                          |  |                |                       |
| 併用薬         | ランソプラゾール、エカベトナトリウム水和物    |   |                          |  |                |                       |
| 臨床検査<br>の推移 |                          | 初回投与<br>開始 8 日目                                     | 再投与<br>中止日               | 再投与中止<br>1 日後  | 再投与中止<br>13 日後 | 再々投与<br>中止日           |
|             | 髄液蛋白定量 (mg/dL)           | —   | 32                       | —  | —              | 44                    |
|             | 髄液糖定量 (mg/dL)            | —   | 51                       | —  | —              | 60                    |
|             | 髄液細胞数 (/μL)              | —   | 77<br>単核球：69<br>多核球：8    | —  | —              | 53<br>単核球：44<br>多核球：9 |
|             | 白血球数 (/mm <sup>3</sup> ) | 5100  | —                        | 6800   | 4400           | 7600                  |
| CRP (mg/dL) | 1.3                      | —   | 5.0                      | 1.1  | 2.7            |                       |

— : 発現日

〈効能共通〉

11.1.4 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) (いずれも頻度不明)

(解説)

海外添付文書の記載状況、及び国内において本剤との因果関係を否定できない「中毒性表皮壊死融解症」が2例、「皮膚粘膜眼症候群」が1例集積されていることから、「重大な副作用」の項に「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)」を追記し注意を喚起した。代表的な症例の概要を以下に示す。

症例の概要 (中毒性表皮壊死融解症)

| 患者               |                          | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用                                  |  |      |       |       |       |       |       |
|------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------------------|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 性・年齢             | 使用理由<br>(合併症)            |                 | 経過及び処置                               |  |      |       |       |       |       |       |
| 女・80代            | 脳膿瘍<br>(なし)              | 500 mg*<br>26日間 | 投与20日前<br>投与15日前                     | 脳MRIで右小脳半球膿瘍と診断<br>脳膿瘍ドレナージ施行<br>バンコマイシン塩酸塩、メロペネム水和物点滴投与開始   |      |       |       |       |       |       |
|                  |                          |                 | 投与開始日<br>投与22日目<br>投与26日目<br>(投与中止日) | 本剤250 mg×2/日*投与開始<br>腎機能障害が出現し、バンコマイシン塩酸塩投与中止<br>背部に癒合傾向のある紅斑が出現<br>薬疹を疑い、メロペネム水和物及び本剤の投与中止<br>更に紅斑が拡大し、紅斑びらんが出現   |      |       |       |       |       |       |
|                  |                          |                 | 中止5日後<br>中止6日後                       | 皮膚科医の往診にて、中毒性表皮壊死融解症と診断<br>プレドニゾロン60 mg/日の点滴投与開始<br>びらん、紅斑が更に拡大<br>皮膚剥離面積30%   |      |       |       |       |       |       |
|                  |                          |                 | 中止8日後                                | 口腔及び外陰粘膜びらんあるが、眼病変なし<br>左大腿の皮膚生検実施：組織学的に、表皮ではケラチノ<br>サイトがほぼ全層性に壊死。壊死部では表皮が表皮真皮<br>境界部、あるいは基底の一層を残して真皮から剥離し、<br>水疱形成に類似した像を示す。真皮浅部の血管周囲には<br>リンパ球、形質細胞の浸潤を中等度に認める。表皮内にも<br>多数のリンパ球浸潤あり。 |      |       |       |       |       |       |
|                  | 既往歴                      |                 | 中止9日後                                | 皮膚剥離面積40%  |      |       |       |       |       |       |
|                  | なし                       |                 | 中止10日後                               | 皮膚剥離面積80%<br>死亡  |      |       |       |       |       |       |
| 併用薬              | メロペネム水和物、バンコマイシン塩酸塩      |                 |                                      |  |      |       |       |       |       |       |
| 臨床検査<br>の推移      |                          |                 | 投与開始                                 |  |      |       | 投与中止  |       |       |       |
|                  |                          |                 | 1日前                                  | 5日目  | 24日目 | 26日目  | 6日後   | 8日後   | 9日後   | 10日後  |
|                  | 白血球数 (/mm <sup>3</sup> ) |                 | 8100                                 | 9800   | 5500 | 6700  | 5300  | 4100  | 5100  | 1700  |
|                  | CRP (mg/dL)              |                 | 4.54                                 | 1.28   | 1.96 | 1.31  | 6.21  | 3.78  | 3.50  | 11.81 |
|                  | AST (GOT) (IU/L)         |                 | 18                                   | 17   | 60   | 63    | 44    | 60    | 43    | 16    |
|                  | ALT (GPT) (IU/L)         |                 | 35                                   | 18   | 19   | 15    | 18    | 30    | 29    | 13    |
|                  | BUN (mg/dL)              |                 | 22.0                                 | 19.0   | 98.7 | 106.7 | 130.8 | 117.8 | 116.8 | 127.7 |
| 血清クレアチニン (mg/dL) |                          | 0.34            | 0.34                                 | 3.49   | 4.17 | 4.30  | 3.07  | 2.98  | 2.96  |       |

\_\_\_\_ : 発現日

\* : 承認外用法・用量 (「V.3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照)

症例の概要 (Stevens-Johnson 症候群)

| 患者               |                          | 1日投与量<br>投与期間 | 副作用              |  |
|------------------|--------------------------|---------------|------------------|--|
| 性・年齢             | 使用理由<br>(合併症)            |               | 経過及び処置           |  |
| 女・70代            | 膣炎<br>(なし)               | 500 mg<br>2日間 | 投与開始日            | 膣炎を訴え、来院<br>本剤 250 mg×2/日 7日間分処方し、帰宅   |
|                  |                          |               | 投与2日目<br>(投与中止日) | 全身に皮疹、紅斑出現<br>口腔内粘膜にもびらん、疼痛、違和感出現  |
|                  |                          |               | 中止2日後            | 近医受診し、皮膚、粘膜症状に対しステロイド点<br>滴(ミニパルス療法)施行、ステロイド内服薬処<br>方<br>眼症状に対してはステロイド点眼、レボフロキサ<br>シン処方      |
|                  |                          |               | 中止3日後            | 重症薬疹・口腔内病変のため飲食不能となり入院<br>ステロイド 40 mg/日の点滴開始<br>皮膚病変・粘膜病変に対してはステロイド外用<br>剤を処方                |
|                  |                          |               | 中止7日後            | 感染徴候なく、皮疹は軽快傾向、眼症状なし。粘<br>膜病変はやや軽快傾向がみられるも存在し、口腔<br>内びらん・発赤・出血・疼痛、外陰部びらん・疼<br>痛により患者は苦痛を訴える。 |
| 既往歴              |                          |               |                  |  |
| なし               |                          |               |                  |  |
| 併用薬              | なし                       |               |                  |  |
| 臨床検査<br>の推移      |                          | 投与開始          | 投与中止             |  |
|                  |                          | 1日目           | 3日後              | 6日後  |
|                  | 白血球数 (/mm <sup>3</sup> ) | 10500         | 16200            | 8000   |
|                  | CRP (mg/dL)              | 2.1           | 5.2              | 1.0  |
|                  | AST (GOT) (IU/L)         | 16            | 17               | 18   |
|                  | ALT (GPT) (IU/L)         | 11            | 15               | 23   |
|                  | BUN (mg/dL)              | —             | 21               | 10   |
| 血清クレアチニン (mg/dL) | 0.55                     | 0.70          | 0.43             |  |

\_\_\_\_: 発現日

〈効能共通〉

11.1.5 急性膵炎 (頻度不明)

腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の効能・効果、用法・用量の範囲内における報告例はないが、適応外疾患に対する高用量(用法・用量外)投与例で本剤との因果関係が否定できない「急性膵炎」の副作用症例が海外文献 [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48]において7例報告されたことから、2004年9月より「その他の注意」の項において副作用として記載し注意喚起を図ってきた。「細菌性膣症」の適応追加に伴い、本注意喚起の設定理由とした副作用報告が適応疾患あるいは用法・用量内となることから、「重大な副作用」の項に移動し注意を喚起した。

〈効能共通〉

11.1.6 白血球減少、好中球減少（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.1 参照]

（解説）

白血球減少については、「その他の副作用」の項に記載し注意を喚起してきたが、国内において2012年8月に追加承認された効能・効果あるいは用法・用量内の症例で本剤との因果関係を否定できない重篤な「白血球減少」や「好中球減少」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「白血球減少、好中球減少」を追記し、更なる注意を喚起した。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

以下に代表的な症例の概要を示す。

症例の概要（白血球減少、好中球減少）

| 患者          |  | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用  |  |      |      |      |
|-------------|--|-----------------|--|--|------|------|------|
| 性・年齢        | 使用理由<br>(合併症)                          |                 | 経過及び処置                                       |  |      |      |      |
| 女・50代       | 脳膿瘍<br>(なし)                            | 1500 mg<br>94日間 | 投与開始日  | 脳膿瘍に対し穿頭ドレナージ術施行<br>膿瘍より嫌気性グラム陰性桿菌が検出され、<br>本剤 1500 mg/日、ファロペネムナトリウム水<br>和物 1800 mg/日にて内服治療開始<br>食欲低下及び味覚異常の訴えあり。<br>白血球減少及び好中球減少の発現<br>本剤投与中止<br>白血球減少及び好中球減少継続<br>フィルグラスチムを投与<br>白血球及び好中球の急激な上昇を認めた。<br>白血球減少及び好中球減少は正常化<br>日常生活において食欲低下及び味覚異常の訴<br>えもなくなった。 |      |      |      |
| 既往歴         |  |                 | 投与 91 日目<br>投与 95 日目<br>(投与中止日)<br>投与中止 3 日後 |  |      |      |      |
| なし          |  |                 | 投与中止 4 日後<br>投与中止 7 日後                       |  |      |      |      |
| 併用薬         | ファロペネムナトリウム水和物、フェニトイン、プロチゾラム、ジスチグミン臭化物 |                 |  |  |      |      |      |
| 臨床検査<br>の推移 |  |                 | 投与開始   | 投与中止   |      |      |      |
|             |  |                 | 95 日目  | 3 日後   | 4 日後 | 7 日後 | 9 日後 |
|             | 白血球数 (mm <sup>3</sup> )                | 2300            | 2600   | 13000  | 4300 | 4400 |      |
|             | : 好中球 (%)                              | 27.9            | 23.2   | 79.3   | 37.0 | 34.0 |      |
|             | : 好酸球 (%)                              | 1.5             | 1.2  | 0.3  | 1.5  | 1.1  |      |
| : リンパ球 (%)  | 59.5                                   | 67.2            | 16.7   | 54.4   | 57.9 |      |      |

\_\_\_\_ : 発現日

〈効能共通〉

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

[8.3、9.1.3 参照]

（解説）

肝機能障害に関しては、「その他の副作用」の項の記載により注意喚起を行ってきたが、国内において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の報告が集積されていることから、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追記して注意喚起を図った。また、「重要な基本的注意」の項に、定期的な肝機能検査等により患者の状態を十分に観察する旨を追記し、注意喚

起を図った。これらに伴い、「その他の副作用」の「ヘリコバクター・ピロリ感染症」の項の「肝臓」の「肝機能障害」の記載を削除した。代表的な症例の概要を以下に示す。

症例の概要（肝障害）

| 患者              |   | 1日投与量<br>投与期間    | 副作用  |   |      |      |      |
|-----------------|---|------------------|--|---|------|------|------|
| 性・年齢            | 使用理由<br>(合併症)   |                  | 経過及び処置   |   |      |      |      |
| 男・40代           | 感染性腸炎<br>(逆流性食道炎、下痢型過敏性腸症候群、アルコール性肝障害)  | 750 mg/日<br>28日間 | 投与2ヵ月前<br>投与7日前<br>投与1日前<br>投与開始日<br>投与28日目<br>(投与中止日) | 逆流性食道炎の増悪に対して、ボノプラザンフマル酸塩を投与中に、頻回の下痢が発現。大腸内視鏡検査及び病理検査で、腸管スピロヘータによる感染性腸炎と診断。下痢型過敏性腸症候群疑いに対して、ラモセトロン塩酸塩を投与開始。感染性腸炎に対して、本剤投与開始。投与後、動悸のような症状あり。気分不良、頭痛、全身倦怠感、胸痛、呼吸苦等の症状が発現し、肝障害を指摘され入院。CTでまだら壊死を認め、超音波検査で慢性肝障害と診断。上記薬剤はすべて投与中止し、糖液投与及び安静加療。 |      |      |      |
| 既往歴             |   |                  | 中止2日後<br>中止28日後  | 肝障害は軽快<br>肝障害は回復  |      |      |      |
| 腸内菌叢異常、下痢症      |   |                  |  |   |      |      |      |
| 併用薬             | ボノプラザンフマル酸塩、ラモセトロン塩酸塩、ピフィズス菌製剤(4)、ナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤、ピコスルファートナトリウム水和物、酪酸菌製剤、タンニン酸アルブミン、バルプロ酸ナトリウム、アリピプラゾール、クロルプロマジン塩酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物、クロナゼパム、プロチゾラム、エチゾラム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、レボフロキサシン水和物、精製ヒアルロン酸ナトリウム、アシクロビル |                  |  |   |      |      |      |
| 臨床検査<br>の推移     |   |                  | 投与開始   | 投与中止  |      |      |      |
|                 |   |                  | 41日前   | 中止日   | 2日後  | 7日後  | 28日後 |
|                 | AST (GOT) (IU/L)  |                  | 54   | 4915  | 440  | 54   | 66   |
|                 | ALT (GPT) (IU/L)  |                  | 57   | 1949  | 725  | 173  | 72   |
|                 | LDH (IU/L)  |                  | 239  | 4505  | 242  | 189  | 241  |
|                 | アルブミン (g/dL)  |                  | 3.8  | 4.2   | 3.9  | 3.9  | 3.8  |
|                 | γ-GTP (IU/L)  |                  | 285  | 1963  | 1758 | 1195 | 665  |
|                 | 総ビリルビン (mg/dL)  |                  | 0.8  | 1.3   | 1.3  | 0.8  | 0.6  |
| 直接ビリルビン (mg/dL) |   | 0.1              | 0.4  | 0.4   | 0.2  | 0.1  |      |

〈効能共通〉

11.1.8 QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）（いずれも頻度不明）

(解説)

海外において、メトロニダゾールとの因果関係が否定できないQT延長の症例が報告 [49] [50] [51] されていることから、「重大な副作用」の項に「QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）」を追記し、注意喚起を図った。



## 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

### 11.1.9 出血性大腸炎（頻度不明）

腹痛、血便、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療における「出血性大腸炎」については、「その他の副作用」「ヘリコバクター・ピロリ感染症」の「消化器」の項での「出血性大腸炎」の記載等により注意を喚起してきたが、国内において、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療での本剤使用例に重篤な出血性大腸炎の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「出血性大腸炎」を追記し、更なる注意を喚起した。代表的な症例の概要を以下に示す。

#### 症例の概要（出血性大腸炎）

| 患者              |   | 1日投与量<br>投与期間 | 副作用   |  |
|-----------------|---|---------------|---|--|
| 性・年齢            | 使用理由<br>(合併症)                             |               | 経過及び処置  |  |
| 女・60代           | ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎（なし）                       | 500 mg<br>7日間 | ～投与43日前<br><br>投与開始日<br><br>投与5日目<br><br>投与6日目<br><br>投与7日目<br>(投与中止日)<br>投与中止1日後<br>投与中止5日後<br><br>投与中止6日後 | 一次除菌の内服薬（アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、エソメプラゾールマグネシウム水和物）、7日間の投与終了。<br>一次除菌の際には下痢もみられなかった。<br><br>一次除菌にて除菌されなかったため、二次除菌薬（本剤500 mg/日、アモキシシリン水和物として1500 mg（力価）/日、エソメプラゾールとして40 mg/日）の内服開始<br>朝から下痢あり。血性のため、来院。酪酸菌製剤を処方し、帰宅<br>アモキシシリン水和物投与中止。補液施行し、帰宅。夜になり、腹痛出現。眠れなかった。<br>来院し、症状悪化傾向のため入院。二次除菌薬すべて中止。絶食、補液とした。<br><br>腹痛軽減、下血消失<br>腹痛消失。<br>大腸内視鏡検査：上行結腸～横行結腸の非特異的炎症<br>回復し、退院 |
| 既往歴             |   |               |   |  |
| 脂質異常症、左卵巣腫瘍（手術） |   |               |   |  |
| 併用薬             | アモキシシリン水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物、クラリスロマイシン    |               |   |  |
| 臨床検査<br>の推移     |   |               | 投与開始<br>78日前  | 投与<br>7日目  |
|                 | 赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |               | 474   | 515  |
|                 | ヘモグロビン (g/dL)                             |               | 14.5  | 15.5   |
|                 | 白血球数 (/mm <sup>3</sup> )                  |               | 3900  | 9000   |
|                 | 血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |               | 20.2  | 19.9   |
|                 | 血清ナトリウム (mEq/L)                           |               | —   | 140  |
|                 | 血清カリウム (mEq/L)                            |               | —   | 3.4  |
| 血清クロール (mEq/L)  |   | —             | 103   |  |

—：発現日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性腔症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症〉

| 種類\頻度 | 頻度不明  |
|-------|---|
| 過敏症   | 発疹  |
| 消化器   | 舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常                              |
| 肝臓    | AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇 |
| 生殖器   | <i>Candida albicans</i> の出現                             |
| その他   | 暗赤色尿、発熱   |

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

| 種類\頻度 | 頻度不明                                |
|-------|-------------------------------------|
| 過敏症   | 発疹、そう痒感                             |
| 血液    | 好塩基球増多                              |
| 消化器   | 下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便 |
| 精神神経系 | うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感                  |
| その他   | 眼精疲労、疲労、しびれ感                        |

(解 説)

*Candida albicans* の出現

発生原因：トリコモナスの死滅とそれに付随して混合感染を起こしていた細菌叢の発育抑制によって、腔内容がその出現の下地となり、カンジダの繁殖が助長される。いわゆる菌交代現象と考えられる [52]。

処置方法：カンジダ症の治療を行う。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ-1 に示すとおり、トリコモナス症に対する再評価結果※における安全性評価対象例 968 例中、副作用は 304 例（31.4%）に認められた [53]。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

|           |       |         |
|-----------|-------|---------|
| 安全性評価対象例数 | 968 例 |         |
| 副作用発現例数   | 304 例 |         |
| 副作用発現件数   | 304 件 |         |
| 副作用発現率    | 31.4% |         |
| 副作用の種類    | 発現例数  | 発現率 (%) |
| 舌苔        | 75    | 7.7     |
| 食欲不振      | 73    | 7.5     |
| 胃腸障害      | 32    | 3.3     |
| 悪心・嘔気     | 31    | 3.2     |
| 胃部不快感     | 23    | 2.4     |
| 軟便・下痢     | 19    | 2.0     |
| 舌の異常感     | 10    | 1.0     |
| 味覚異常      | 6     | 0.6     |
| 腹部膨満感     | 8     | 0.8     |
| 嘔吐        | 5     | 0.5     |
| 口内炎       | 4     | 0.4     |
| 腹痛        | 10    | 1.0     |
| 便秘        | 1     | 0.1     |
| 発疹        | 3     | 0.3     |
| 頭痛        | 4     | 0.4     |

（調査期間：1961 年～1973 年）

※：1974 年 7 月申請、1976 年 10 月再評価結果

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

##### 12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後 4 週間以降の時点で実施することが望ましい。

（解説）

効能・効果の追加承認（ヘリコバクター・ピロリ感染症）に伴い、ヘリコバクター・ピロリ除菌判定上の注意点を追記した。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第 54 号 (平成 31 年 1 月 17 日) 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が [54] [55]、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが [56]、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある [55]。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

イヌをペントバルビタールナトリウムの麻酔下におき、本剤を 5、10、20 mg/kg 静注して影響を観察した [57]。

- 1) 動脈血圧に対して影響はなかった。
- 2) ECG (心電図) にも変化はなかった。
- 3) 呼吸は 20 mg/kg で呼吸振幅の減少と呼吸数の軽度促進がみられた。
- 4) 交感神経系及び副交感神経においても機能の亢進あるいは減退はほとんど認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-1 急性毒性試験 [13]

|     |      | (LD <sub>50</sub> , mg/kg) |
|-----|------|----------------------------|
| 動物種 | 投与経路 | 経口                         |
| マウス |      | 4300                       |

LD<sub>50</sub> : 50%致死量

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性試験

- ① ラット (albino 系) にメトロニダゾール 25、50 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見はいずれも対照群に比較し変化は認められなかった [13]。
- ② イヌにメトロニダゾール 25、50、100 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、血液、病理組織学的所見はいずれも異常は認められなかった [13]。

## 2) 慢性毒性試験

- ① 雌雄ラットにメトロニダゾール 75、150、300 mg/kg/日を 18 週間経口投与したところ、体重増加は 300 mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見は正常であり、組織所見では 300 mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であった [58]。
- ② イヌにメトロニダゾール 75、110、150、255 mg/kg/日を 4 ヶ月間経口投与した。4 ヶ月間の生存例はそれぞれ 4/4、1/4、0/4、0/5 であり、110 mg/kg/日以上投与群の死亡例は中枢神経系症状、すなわち振戦、脱力、筋肉痙攣と著しい運動失調を示した。その他血清電解質、肝・腎機能、臓器重量、組織学的所見には異常はなかった [58]。
- ③ サル（アカゲザル）の雌雄（各 3 匹）にメトロニダゾール 75、150 mg/kg/日を 1 週 6 日間で 52 週間経口投与した。150 mg/kg/日投与群で 2 匹死亡し、死亡に先立ち衰弱、うつ状態、食欲欠乏、体重減少を来した。また、150 mg/kg/日投与群で ALT（GPT）上昇、肝細胞変化が認められた [59]。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 催奇形性

- ① 雌ラット（Wistar 系）にメトロニダゾール 50 又は 100 mg/kg/日を交尾前 10 日間を含む 40 日間連続経口投与して、妊娠期間、出生児数、体重、死産率、生後 1 週間の死亡数を観察したが、対照群に比較して変化なく、奇形も認められなかった [60]。
- ② 雌マウス（ddN 系）にメトロニダゾール 100 又は 200 mg/kg/日を妊娠 8 日目から 7 日間経口投与して、総着床数、生児数、生児重量、胎盤重量、胎児外形異常を観察した。対照群に比較して顕著な差はなく、奇形も認められなかった [61]。
- ③ 雌ウサギに交尾後第 4 日目又は第 8 日目から第 15 日目までメトロニダゾール 100 mg/日（約 33 mg/kg/日）を経口投与したが、有害な作用は認められなかった。生存児の四肢、内臓についても奇形は認められなかった [62]。

### 2) 精子形成、生殖力への作用

雄ラット（Wistar 系）にメトロニダゾール 100 mg/kg/日又は 1000 mg/kg/日を 15、30、60 日間連続経口投与した後、雌ラットと 10 日間交尾させたが、生殖力阻害作用は認められなかった [60]。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：フラジール内服錠 250mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メトロニダゾール 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フラジール錠 250mg、アネメトロ点滴静注液 500mg、ロゼックスゲル 0.75%

同効薬：チニダゾール錠 200mg「F」、500mg「F」〔トリコモナス症（脛トリコモナスによる感染症）〕

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名・履歴                 | 製造販売承認年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日    |
|------------------------|------------|------------------|------------|------------|
| 旧販売名<br>フラジール内服錠       | 1961年8月22日 | 13600AZY00434000 | 1963年1月1日  | 1961年11月1日 |
| 販売名変更<br>フラジール内服錠250mg | 2008年3月13日 | 22000AMX00878000 | 2008年6月20日 | 1961年11月1日 |
| 製造販売承認承継               | 2008年3月13日 | 22000AMX00878000 | 2008年6月20日 | 2019年4月1日  |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1993年5月7日

再評価結果に合わせた効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：2007年8月23日

追加承認された内容

「胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2010年6月18日

追加承認された内容

「胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」の効能又は効果追加

一部変更承認年月日：2012年3月21日

追加承認された内容

「細菌性膣症」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2012年8月10日

追加承認された内容

「嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2013年2月21日

追加承認された内容

「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の効能又は効果追加

「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1976年10月28日

以下の再評価結果のとおり評価判定された。

| 項目     | 評価判定  | 既承認   |
|--------|---|---|
| 用法及び用量 | メトロニダゾールとして、通常成人1クールとして1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。 | 通常1回1錠1日2～3回を内服する。なお症状に応じて適宜増減する。又局所療法を併用してもよい。 |
| 効能又は効果 | トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）                          | トリコモナス症   |

## 11. 再審査期間

該当しない



## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

表X-2 各種コード

| 販売名               | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| フラジール内服錠<br>250mg | 6419002F1131              | 6419002F1131        | 111668701   | 620007057            |

## 14. 保険給付上の注意

設定されていない

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

1. Shimoyama, T. et al. : J. Gastroenterol. 2004 ; 39 : 927-930 (PMID : 15549444) 200701312
2. 沖本忠義ほか : 第9回日本ヘリコバクター学会学術抄録集. 松本 : 2003. p46 200701304
3. Isomoto, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2003 ; 18 : 101-107  
(PMID : 12848631) 200701301
4. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京 : 廣川書店 ; 2021. C-5765-5771
5. 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No. 26. 東京 : 薬事日報社 ;  
2006. p151
6. Anderson, R. F. et al. : Br. J. Cancer. 1979 ; 39 : 705-710 (PMID : 109112) 197901186
7. 厚生労働省健康局結核感染症課編 : 抗微生物薬適正使用の手引き
8. 塩野義製薬集計 ; 網野栄作ほか : 産婦人科の実際. 1964 ; 13 : 245-252  
〔196400045〕を含む計10文献
9. Osato, MS. : Curr. Pharm. Des. 2000 ; 6 : 1545-1555 (PMID : 10974151) 200701302
10. 山本達男ほか : 日本臨牀. 2005 ; 63 : 376-381 200602102
11. Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev. 2001 ; 14 : 150-164 (PMID : 11148007) 200701303
12. Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol. 1961 ; 14 : 431-435 (PMID : 13789871) 196100029
13. Cosar, C. et al. : Ann. Inst. Pasteur. 1959 ; 96 : 238-241 (PMID : 13627590) 195900063
14. 水野重光ほか : 日本産婦人科学会雑誌. 1965 ; 17 : 802 196500209
15. 青河寛次ほか : 産婦人科治療. 1971 ; 23 : 98-102 197100243
16. 青河寛次ほか : 産婦人科の世界. 1971 ; 23 : 183-186 197100108
17. 青河寛次ほか : 産婦人科の世界. 1974 ; 26 : 209-214 197400609
18. Populaire, P. et al. : Therapie. 1971 ; 26 : 581-594 (PMID : 5113810) 197100331
19. Placidi, G. F. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1970 ; 188 : 168-179  
(PMID : 5485097) 197000350
20. Gray, M. S. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1961 ; 68 : 723-729  
(PMID : 13901321) 196100046
21. Gray, M. S. et al. : Br. J. Vener. Dis. 1961 ; 37 : 278-279 (PMID : 13901320) 196100028
22. 青河寛次ほか : 産婦人科の世界. 1972 ; 24 : 1409-1411 197200307
23. Schwartz, D. E. et al. : Chemotherapy. 1976 ; 22 : 19-29 (PMID : 1253627) 197600810
24. Stambaugh, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968 ; 161 : 373-381  
(PMID : 5689828) 196800111
25. Ings, R. M. J. et al. : Biochem. Pharmacol. 1966 ; 15 : 515-519  
(PMID : 5961430) 196600199
26. Pearce, R. E. et al. : Drug Metab. Dispos. 2013 ; 41 : 1686-1694  
(PMID : 23813797) 201401294
27. Somogyi, A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 25 : 683-687  
(PMID : 6662167) 201500263
28. Wilson, BT. et al. : Pediatrics. 2015 ; 136 : e706-708 (PMID : 26304821) 201800196
29. Scott, S. D. et al. : Aust. J. Hosp. Pharm. 1994 ; 24 : 325-327 200401066
30. Horlen, C. K. et al. : Ann. Pharmacother. 2000 ; 34 : 1273-1275  
(PMID : 11098341) 200401079
31. Ahmed, A. et al. : Neurology. 1995 ; 45 : 588-589 (PMID : 7898724) 200401086
32. Pinsk, M. N. et al. : Pediatr. Res. 2002 ; 51 : 437A 200401063
33. Seok, J. I. et al. : Arch. Neurol. 2003 ; 60 : 1796-1800 (PMID : 14676060) 200401077
34. Deenadayalu, V. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2003 ; 98 : S211 200401068
35. Woodruff, B. K. et al. : N. Engl. J. Med. 2002 ; 346 : 68-69 (PMID : 11778010) 200401088
36. Heaney, C. J. et al. : Am. J. Neuroradiol. 2003 ; 24 : 1615-1617  
(PMID : 13679281) 200401071
37. Cecil, K. M. et al. : J. Comput. Assist. Tomogr. 2002 ; 26 : 948-951  
(PMID : 12488741) 200401087
38. Beloosesky, Y. et al. : Am. J. Med. Sci. 2000 ; 319 : 338-339 (PMID : 10830559) 200401069

39. Mahl, T, C. et al. : J. Clin. Gastroenterol. 2003 ; 36 : 373-374  
(PMID : 12642754) 200401080
40. Schreiber, W. et al. : Am. J. Psychiatry. 1997 ; 154 : 1170-1171  
(PMID : 9247414) 200401070
41. Uhl, M. D. et al. : Ann. Intern. Med. 1996 ; 124 : 455 (PMID : 8554259) 200401078
42. Feola, D. J. et al. : Pharmacotherapy. 2002 ; 22 : 1508-1510  
(PMID : 12432979) 200401073
43. Sura, M. E. et al. : Ann. Pharmacother. 2000 ; 34 : 1152-1155  
(PMID : 11054984) 200401085
44. Jongh, F. E. et al. : Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996 ; 140 : 37-38  
(PMID : 8569910) 200401110
45. Corey, W. A. et al. : Rev. Infect. Dis. 1991 ; 13 : 1213-1215 (PMID : 1775854) 200401082
46. Celifarco, A. et al. : Am. J. Gastroenterol. 1989 ; 84 : 958-960  
(PMID : 2756988) 200401072
47. Sanford, K. A. et al. : Ann. Intern. Med. 1998 ; 109 : 756-757  
(PMID : 3263823) 200401084
48. Plotnick, B. H. et al. : Ann. Intern. Med. 1985 ; 103 : 891-892  
(PMID : 2415031) 200401083
49. Badria, A. M. et al. : Dentistry. 2017 ; 7 : 1000408 202200178
50. Cohen, O. et al. : Int J Antimicrob Agents. 2008 ; 31 : 180-181  
(PMID : 18082376) 202200180
51. Altin, C. et al. : Anadolu Kardiyol Derg. 2011 ; 11 : 468-469  
(PMID : 21733783) 202200181
52. 牛島陽一 : 福岡医学雑誌. 1962 ; 53 : 1071-1073 196200151
53. 塩野義製薬集計 ; 長峰敏治ほか : 臨床婦人科産科. 1961 ; 15 : 769-777  
〔196100010〕を含む計 23 文献
54. Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1972 ; 48 : 721-729 (PMID : 5058971) 197200266
55. Roe, F. J. C. et al. : Surgery. 1983 ; 93 : 158-164 (PMID : 6336861) 198302421
56. Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1979 ; 63 : 863-868 (PMID : 288941) 197901172
57. Rhone Poulenc data, Dec. 29, 1958
58. Drill, V. A. : Excutive Hause Washington D.C., Sep. 29, 1961
59. Cosar, C. et al. : May & Baker “Flagyl” Brochure, 1972, 9
60. Ganter, P. : Gynecol Obstet. 1960 ; 59 : 609-620 (PMID : 13703387) 196000112
61. 野原俊一 : J. Antibiot. SER B. 1966 ; 19 : 163-173 (PMID : 5298419) 196600048
62. Ingham : Rhone-Poulenc 研究報告. 1963

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤の外国での承認状況は以下のとおりである。

表XII-1 外国での発売状況

|       |   |
|-------|---|
| 国名    | アメリカ  |
| 会社名   | G.D. Searle LLC Division of Pfizer Inc  |
| 販売名   | FLAGYL  |
| 剤形・規格 | metronidazole tablet, film coated : 250 mg, 500 mg  |
| 承認年月日 | 1963年7月18日  |
| 効能・効果 | <p><b>Symptomatic Trichomoniasis is</b><br/>FLAGYL is indicated for the treatment of <i>T. vaginalis</i> infection in females and males when the presence of the trichomonad has been confirmed by appropriate laboratory procedures (wet smears and/or cultures).</p> <p><b>Asymptomatic Trichomoniasis is</b><br/>FLAGYL is indicated in the treatment of asymptomatic <i>T. vaginalis</i> infection in females when the organism is associated with endocervicitis, cervicitis, or cervical erosion. Since there is evidence that presence of the trichomonad can interfere with accurate assessment of abnormal cytological smears, additional smears should be performed after eradication of the parasite.</p> <p><b>Treatment of Asymptomatic Sexual Partners</b><br/><i>T. vaginalis</i> infection is a venereal disease. Therefore, asymptomatic sexual partners of treated patients should be treated simultaneously if the organism has been found to be present, in order to prevent reinfection of the partner. The decision as to whether to treat an asymptomatic male partner who has a negative culture or one for whom no culture has been attempted is an individual one. In making this decision, it should be noted that there is evidence that a woman may become reinfected if her sexual partner is not treated. Also, since there can be considerable difficulty in isolating the organism from the asymptomatic male carrier, negative smears and cultures cannot be relied upon in this regard. In any event, the sexual partner should be treated with FLAGYL in cases of reinfection.</p> <p><b>Amebiasis is</b><br/>FLAGYL is indicated in the treatment of acute intestinal amebiasis (amebic dysentery) and amebic liver abscess.<br/>In amebic liver abscess, FLAGYL therapy does not obviate the need for aspiration or drainage of pus.</p> <p><b>Anaerobic Bacterial Infections</b><br/>FLAGYL is indicated in the treatment of serious infections caused by susceptible anaerobic bacteria. Indicated surgical procedures should be performed in conjunction with FLAGYL therapy. In a mixed aerobic and anaerobic infection, antimicrobials appropriate for the treatment of the aerobic infection should be used in addition to FLAGYL.</p> <p>INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS, including peritonitis, intra-abdominal abscess, and liver abscess, caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group (<i>B. fragilis</i>, <i>B. distasonis</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. vulgatus</i>), <i>Clostridium</i> species, <i>Eubacterium</i> species, <i>Peptococcus</i> species, and <i>Peptostreptococcus</i> species.</p> <p>SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group, <i>Clostridium</i> species, <i>Peptococcus</i> species, <i>Peptostreptococcus</i> species, and <i>Fusobacterium</i> species.</p> |

|              |  |
|--------------|--|
| <p>効能・効果</p> | <p>GYNECOLOGIC INFECTIONS, including endometritis, endomyometritis, tubo-ovarian abscess, and postsurgical vaginal cuff infection, caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group, <i>Clostridium</i> species, <i>Peptococcus species</i>, <i>Peptostreptococcus</i> species, and <i>Fusobacterium</i> species.</p> <p>BACTERIAL SEPTICEMIA caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group and <i>Clostridium</i> species.</p> <p>BONE AND JOINT INFECTIONS, (as adjunctive therapy), caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group.</p> <p>CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) INFECTIONS, including meningitis and brain abscess, caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group.</p> <p>LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, including pneumonia, empyema, and lung abscess, caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group.</p> <p>ENDOCARDITIS caused by <i>Bacteroides</i> species including the <i>B. fragilis</i> group.</p> <p>To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of FLAGYL and other antibacterial drugs, FLAGYL should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.</p>   |
| <p>用法・用量</p> | <p><b>Trichomoniasis</b></p> <p>In the Female</p> <p><i>One-day treatment</i> – two grams of FLAGYL, given either as a single dose or in two divided doses of one gram each, given in the same day.</p> <p><i>Seven-day course of treatment</i> – 250 mg three times daily for seven consecutive days. There is some indication from controlled comparative studies that cure rates as determined by vaginal smears and signs and symptoms, may be higher after a seven-day course of treatment than after a one-day treatment regimen.</p> <p>The dosage regimen should be individualized. Single-dose treatment can assure compliance, especially if administered under supervision, in those patients who cannot be relied on to continue the seven-day regimen. A seven-day course of treatment may minimize reinfection by protecting the patient long enough for the sexual contacts to obtain appropriate treatment. Further, some patients may tolerate one treatment regimen better than the other.</p> <p>Pregnant patients should not be treated during the first trimester (see <b>CONTRAINDICATIONS</b>). In pregnant patients for whom alternative treatment has been inadequate, the one-day course of therapy should not be used, as it results in higher serum levels which can reach the fetal circulation (see <b>PRECAUTIONS, Pregnancy</b>).</p> <p>When repeat courses of the drug are required, it is recommended that an interval of four to six weeks elapse between courses and that the presence of the trichomonad be reconfirmed by appropriate laboratory measures. Total and differential leukocyte counts should be made before and after retreatment.</p> <p>In the Male</p> <p>Treatment should be individualized as it is for the female.</p> <p><b>Amebiasis</b></p> <p>Adults</p> <p><i>For acute intestinal amebiasis (acute amebic dysentery):</i> 750 mg orally three times daily for 5 to 10 days.</p> <p><i>For amebic liver abscess:</i> 500 mg or 750 mg orally three times daily for 5 to 10 days.</p> <p><i>Pediatric patients:</i> 35 to 50 mg/kg/24 hours, divided into three doses, orally for 10 days.</p> |

|       |  |
|-------|--|
| 用法・用量 | <p><b>Anaerobic Bacterial Infections</b></p> <p>In the treatment of most serious anaerobic infections, intravenous metronidazole is usually administered initially.</p> <p>The usual adult oral dosage is 7.5 mg/kg every six hours (approx. 500 mg for a 70-kg adult). A maximum of 4 g should not be exceeded during a 24-hour period.</p> <p>The usual duration of therapy is 7 to 10 days; however, infections of the bone and joint, lower respiratory tract, and endocardium may require longer treatment.</p> |
|-------|--|

(2018年7月改訂版)

|       |  |
|-------|--|
| 国名    | オーストラリア  |
| 会社名   | sanofi-aventis australia pty ltd   |
| 販売名   | FLAGYL   |
| 剤形・規格 | Tablets : 200 mg, 400 mg   |
| 承認年月日 | 1991年10月21日  |
| 効能・効果 | <p><b>4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS</b></p> <p><b>Anaerobic Infections</b></p> <p><i>Oral</i></p> <p>Treatment of infections in which anaerobic bacteria have been identified or are suspected as pathogens, particularly <i>Bacteroides fragilis</i> and other species of bacteroides, and other species such as fusobacteria, eubacteria, clostridia and anaerobic streptococci. Flagyl has been used successfully in septicaemia; bacteraemia; brain abscess; necrotising pneumonia; osteomyelitis; puerperal sepsis; pelvic abscess; pelvic cellulitis; postoperative wound infections.</p> <p><b>Other Indications</b></p> <p>Oral treatment of urogenital trichomoniasis in the female (trichomonal vaginitis) and in the male, and for the treatment of bacterial vaginosis. The male consort of females suffering from urogenital trichomoniasis should be treated concurrently; all forms of amoebiasis (intestinal and extraintestinal disease and that of symptomless cyst passers); giardiasis; acute ulcerative gingivitis.</p>   |
| 用法・用量 | <p><b>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</b></p> <p>A maximum of 4 g should not be exceeded during a 24 hour period. Dosages should be decreased in patients with severe hepatic disease; plasma metronidazole levels should be monitored.</p> <p>In elderly patients the pharmacokinetics of metronidazole may be altered and therefore monitoring of serum levels may be necessary to adjust the metronidazole dosage accordingly.</p> <p><b>Oral</b></p> <p>(Summarised in Table 1)</p> <p>The tablets should be swallowed, without chewing, with a draught of water. It is recommended that the tablets be taken during or after a meal. Flagyl tablets may be given alone or concurrently with other bacteriologically appropriate antibacterial agents.</p> <p>Treatment for 7 days should be satisfactory for most patients but, depending on clinical and bacteriological assessment, the clinician might decide to prolong treatment, e.g. for the eradication of infection from site which cannot be drained or are liable to endogenous recontamination by anaerobic pathogens from the gut, oropharynx or female genital tract.</p> |

Table 1 - Flagyl

| ORAL DOSAGE   |                            |                                      |   |                                   |                                    |
|---|----------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Infection   | Duration of dosage in days | Adults and children over 12 years    | Children 7-12 years   | Children 3-7 years                | Children 1-3 years                 |
| Anaerobic Infections (treatment)  | 7                          | 400 mg three times daily             | 200 mg three times daily  | 100 mg four times daily           | 100 mg three times daily           |
| Urogenital trichomoniasis   | 7                          | 200 mg three times daily 2 g         | 100 mg three times daily  | 100 mg two times daily            | 50 mg three times daily            |
| To prevent reinfection the consort should receive a similar course or treatment concurrently.   | 1                          |                                      |   |                                   |                                    |
| If treated during the 2nd or 3rd trimester, the one day course of therapy should not be used as it results in higher serum levels which reach the fetal circulation.<br>(see PRECAUTIONS, Use in Pregnancy) |                            |                                      | When repeat courses of the drug are required, it is recommended that an interval of 4 to 6 weeks elapse between courses and the presence of the trichomonad be reconfirmed by appropriate laboratory measures. Total and differential leucocyte counts should be made before and after re-treatment |                                   |                                    |
| Bacterial vaginosis   | 1<br>or<br>7               | 2g daily<br>400 mg three times daily | -<br>-  | -<br>-                            | -<br>-                             |
| a) Amoebiasis<br>Invasive intestinal disease in susceptible subjects.   | 5                          | 800 mg three times daily             | 400 mg three times daily  | 200 mg four times daily           | 200 mg three times daily           |
| b) Intestinal disease in less susceptible subjects and chronic amoebic hepatitis.   | 5-10                       | 400 mg three times daily             | 200 mg three times daily  | 100 mg four times daily           | 100 mg three times daily           |
| c) Amoebic liver abscess, also other forms of extra-intestinal amoebiasis.  | 5                          | 400 mg three times daily             | 200 mg three times daily  | 100 mg four times daily           | 100 mg three times daily           |
| d) Symptomless cyst passers. The upper range of dosages and duration of treatment seem to be necessary in temperate climate countries.  | 5-10                       | 400 mg to 800 mg three times daily   | 200 mg to 400 mg three times daily  | 100 mg to 200 mg four times daily | 100 mg to 200 mg three times daily |
| Giardiasis  | 3                          | 2 g daily                            | 1 g once daily  | 600 mg once daily                 | 400 mg once daily                  |
| Acute ulcerative gingivitis   | 3                          | 200 mg three times daily             | 100 mg three times daily  | 100 mg two times daily            | 50 mg three times daily            |

***Surgical Prophylaxis***

**Note:** Prevention of infection at the surgical site requires that adequate tissue concentration of the drug should have been achieved at the time of surgery. The doses and route of administration should be selected in this case to achieve this objective.

As an oral ingestion is often prohibited 12 hours or longer before surgery, and it may not be practical for a variable period following surgery, tablets are not considered to be an appropriate formulation for prophylactic use. However, if oral intake is not contraindicated and is feasible following surgery, 400 mg may be taken one to two hours before surgery and repeated every eight hours for 24 hours.

The corresponding dose for children under 12 years is 100 mg to 200 mg for 1 to 7 years, and 200 mg to 400 mg for 7 to 12 years one to two hours before surgery, repeated every eight hours for 24 hours.

(2018年5月17日改訂版)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## 効能・効果

### ○ トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

### ○ 嫌気性菌感染症

#### <適応菌種>

本剤に感性的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>

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

#### <適応菌種>

本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル

#### <適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

### ○ 細菌性腔症

#### <適応菌種>

本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

#### <適応症>

細菌性腔症

### ○ ヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

### ○ アメーバ赤痢

### ○ ランブル鞭毛虫感染症



## 用法・用量

### 〈トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250 mg を1日2回、10日間経口投与する。

### 〈嫌気性菌感染症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回又は4回経口投与する。

### 〈感染性腸炎〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日4回又は1回 500 mg を1日3回、10～14日間経口投与する。

### 〈細菌性膣症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250 mg を1日3回又は1回 500 mg を1日2回7日間経口投与する。

### 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

### 〈アメーバ赤痢〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回10日間経口投与する。

なお、症状に応じて1回 750 mg を1日3回経口投与する。

### 〈ランブル鞭毛虫感染症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日3回5～7日間経口投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

| 出典                   | 記載内容  |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2018年7月) | <p><b>Pregnancy</b></p> <p>Teratogenic Effects</p> <p>There are no adequate and well controlled studies of FLAGYL in pregnant women. There are published data from case-control studies, cohort studies, and 2 meta-analyses that include more than 5000 pregnant women who used metronidazole during pregnancy. Many studies included first trimester exposures. One study showed an increased risk of cleft lip, with or without cleft palate, in infants exposed to metronidazole <i>in-utero</i>; however, these findings were not confirmed. In addition, more than ten randomized placebo-controlled clinical trials enrolled more than 5000 pregnant women to assess the use of antibiotic treatment (including metronidazole) for bacterial vaginosis on the incidence of preterm delivery. Most studies did not show an increased risk for congenital anomalies or other adverse fetal outcomes following metronidazole exposure during pregnancy. Three studies conducted to assess the risk of infant cancer following metronidazole exposure during pregnancy did not show an increased risk; however, the ability of these studies to detect such a signal was limited.</p> <p>Metronidazole crosses the placental barrier and its effects on the human fetal organogenesis are not known. Reproduction studies have been performed in rats, rabbits, and mice at doses similar to the maximum recommended human dose based on body surface area comparisons. There was no evidence of harm to the fetus due to metronidazole.</p> |

|  | 分類           |
|--|--------------|
| オーストラリアの分類：<br>An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy | B2 (2018年5月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.5 妊婦**

**9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性**

投与しないこと。ただし有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く。[2.3、16.3.2 参照]

**9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性**

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[16.3.2 参照]

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.3 参照]

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」への投与の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

|                      |  |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2018年7月) | <b>Pediatric Use</b><br>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established, except for the treatment of amebiasis. |
|----------------------|--|

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### **XIII. 備考**

#### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

##### **(1) 粉碎**

個別に照会すること

##### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

®：登録商標



SHIONOGI

製造販売元

**シオノギファーマ株式会社**

大阪府摂津市三島2-5-1



SHIONOGI

販売元

**塩野義製薬株式会社**

大阪市中央区道修町3-1-8