アネメトロ点滴静注液 500mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項参照。

Figure 1.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
薬理試験	外国	PD-1（参考）	
		PD-2（参考）	
		PD-3（参考）	
薬物動態試験	外国	ADME-1（参考）	
		ADME-2（参考）	
		MRC-742-0039（参考）	

試験項目		試験内容	
毒性試験	外国	単回投与毒性試験 マウス，ラット TOX-1（参考）	
		反復投与毒性試験	BB0-000-0973 ラット（参考）
			BB0-000-0971 サル（参考）
		生殖発生毒性試験	BB0-000-0702 ラット（参考）
			BB0-000-0703 ラット（参考）
			BB0-000-0966 ウサギ（参考）
			BB0-000-0704 ラット（参考）
臨床試験	外国	第1相	MED-77-14-122 薬物動態（参考）
			MRC-762-0090 薬物動態（参考）
	国内		A6831006 薬物動態（評価）
	外国	第2相	MED-77-02-074 非対照試験（参考）
		第3相	MED-77-02-113 比較試験（参考）
	国内		A6831005 非対照試験（評価）

[redacted]

1. 外国における使用状況等に関する資料

ファイザー社は後発品として，2013 年 5 月現在，米国，英国およびオーストラリアでメトロニダゾール注射剤の承認を有している。また，Baxter 社，Sanofi-Aventis 社等により，メトロニダゾール注射剤は米国，英国，フランス，ドイツ，オーストラリアおよびカナダの主要 6 ヵ国およびその他の国で幅広く承認されている。国によって若干の違いはあるものの，メトロニダゾール注射剤は，主に嫌気性菌感染症を適応疾患として承認されている。

ファイザー社が承認を有している米国，英国およびオーストラリアにおけるメトロニダゾール注射剤の承認状況を Table 1 に示す。

また，外国の添付文書として，米国，英国およびオーストラリアの原文と和訳を添付する。

Table 1.　米国，英国およびオーストラリアにおける承認状況

国名	米国	英国	オーストラリア
販売名	Flagyl® I.V.	Metronidazole 5 mg/ml Solution for infusion.	Metronidazole Intravenous Infusion 500 mg in 100 mL
承認年月日	1980 年 11 月 28 日	2010 年 9 月 7 日	1991 年 8 月 13 日
剤型および含量	点滴静注用凍結乾燥製剤 500 mg	点滴静注液 500 mg	点滴静注液 500 mg
効能・効果 [a]	**嫌気性菌感染症** 本剤に感受性の嫌気性菌による重篤な感染症の治療に使用する。本剤による治療に併せて適切な外科的処置を行うこと。好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合，本剤に加えて好気性菌に有効な適切な抗菌薬を使用すること。本剤はクリンダマイシン・クロラムフェニコール・ペニシリン耐性 *B. fragilis* に有効である。 ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属，*Clostridium* 属，*Eubacterium* 属，*Peptococcus* 属，*Peptostreptococcus* 属による**腹腔内感染症**（腹膜炎，腹腔内膿瘍，肝膿瘍を含む） ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属，*Clostridium* 属，*Peptococcus* 属，*Peptostreptococcus* 属，*Fusobacterium* 属による**皮膚・皮膚組織感染症** ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属，*Clostridium* 属，*Peptococcus* 属，*Peptostreptococcus* 属，*Fusobacterium* 属による**婦人科領域感染症**（子宮内膜炎，子宮内膜筋層炎，卵管卵巣膿瘍，腟円蓋術後感染症を含む） ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属，Clostridium 属による**細菌性敗血症** ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属による**骨・関節**	本剤に感受性の嫌気性菌，特に *Bacteroides* 属および嫌気性連鎖球菌が同定された，または原因菌として疑われる重篤な**腹腔内感染症**ならびに**産婦人科感染症**の治療	迅速な抗嫌気性菌療法を必要とし，経口剤が投与不可または禁忌である場合の**重度嫌気性菌感染症**の治療

国名	米国	英国	オーストラリア
	感染症の補助療法 ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属による**中枢神経系感染症**（髄膜炎，脳膿瘍を含む） ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属による**下気道感染症**（肺炎，膿胸，肺膿瘍を含む） ・*B. fragilis* group を含む *Bacteroides* 属による**心内膜炎**		
用法・用量 [a]	**嫌気性菌感染症** 負荷用量：15 mg/kg を 1 時間以上かけて点滴静注する。 維持用量：7.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 時間以上かけて点滴静注する。最初の維持用量は負荷投与開始 6 時間後に投与すること。	**嫌気性菌感染症** 成人に対し，1 日 1000～1500 mg を単回投与または 500 mg を 8 時間ごとに投与する。 患者の状態により，経口投与できない場合には静脈内投与から開始する。 **細菌性膣炎** 青少年：400 mg を 1 日 2 回，5～7 日間または 2000 mg を単回投与する。 **泌尿生殖器トリコモナス症** 成人および青少年：2000 mg を単回投与，200 mg を 1 日 3 回，7 日間投与，または 400 mg を 1 日 2 回，5～7 日間投与する。 **ジアルジア症** 10 歳以上：2000 mg を 1 日 1 回，3 日間投与，400 mg を 1 日 3 回，5 日間投与，または 500 mg を 1 日 2 回，7～10 日間投与する。 **アメーバ症** 10 歳以上：400～800 mg を 1 日 3 回，5～10 日間投与または 35～50 mg/kg（2400 mg/日を超えない）を 1 日 3 回に分けて，5～10 日間投与する。	成人に対し，メトロニダゾール 500 mg を 8 時間ごとに点滴投与する。

a 予防投与および小児に関する記載は割愛した。

FLAGYL®

(metronidazole hydrochloride) 500 mg

FOR INJECTION, STERILE

For Intravenous Infusion

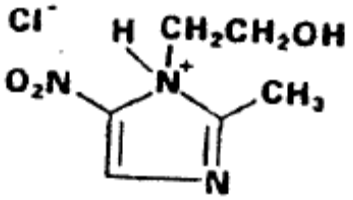
To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of FLAGYL® (metronidazole) For Injection, Sterile 500 mg and other antibacterial drugs, FLAGYL® (metronidazole) For Injection, Sterile 500 mg should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

WARNING

Metronidazole has been shown to be carcinogenic in mice and rats (see **PRECAUTIONS**). Unnecessary use of the drug should be avoided. Its use should be reserved for the conditions described in the **INDICATIONS AND USAGE** section below.

DESCRIPTION

FLAGYL (metronidazole hydrochloride) For Injection, Sterile 500 mg is a parenteral dosage form of the synthetic nitroimidazole antibacterial agent 2-methyl-5-nitro-1H-imidazole-1-ethanol.



Metronidazole hydrochloride

Each single-dose vial of lyophilized FLAGYL I.V. contains sterile, nonpyrogenic metronidazole hydrochloride, equivalent to 500 mg metronidazole, and 415 mg mannitol.

CLINICAL PHARMACOLOGY

In patients treated with FLAGYL, using a dosage regimen of 15 mg/kg loading dose followed 6 hours later by 7.5 mg/kg every 6 hours, the average peak steady-state plasma concentrations (C_{max}) of metronidazole was 25 mcg/mL with trough (minimum) concentrations averaging 18 mcg/mL, respectively. Plasma concentrations of metronidazole are proportional to the administered dose. An eight-hour intravenous infusion of 100 mg to 4,000 mg of metronidazole in normal subjects showed a linear

relationship between dose and peak plasma concentration. The average elimination half-life of metronidazole in healthy subjects is eight hours.

Distribution:

Metronidazole is the major component appearing in the plasma, with lesser quantities of metabolites also being present. Less than 20% of the circulating metronidazole is bound to plasma proteins.

Metronidazole appears in cerebrospinal fluid, saliva, and breast milk in concentrations similar to those found in plasma. Bactericidal concentrations of metronidazole have also been detected in pus from hepatic abscesses.

Following a single intravenous dose of metronidazole 500 mg, 4 healthy subjects who underwent gastrointestinal endoscopy had peak gastric juice metronidazole concentrations of 5 to 6 mcg/mL at one hour post-dose. In patients receiving intravenous metronidazole in whom gastric secretions are continuously removed by nasogastric aspiration, sufficient metronidazole may be removed in the aspirate to cause a reduction in serum levels.

Metabolism

The metabolites of metronidazole result primarily from side-chain oxidation [1-(ß-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole and 2-methyl-5-nitroimidazole-1-yl-acetic acid] and glucuronide conjugation. Both the parent compound and the hydroxyl metabolite possess *in vitro* antimicrobial activity.

Excretion

The major route of elimination of metronidazole and its metabolites is via the urine (60-80% of the dose), with approximately 20% of the amount excreted appearing as unchanged metronidazole. Renal clearance of metronidazole is approximately 10 mL/min/1.73 m^2. Fecal excretion accounts for 6-15% of the dose.

Renal Impairment:

Decreased renal function does not alter the single-dose pharmacokinetics of metronidazole.
Subjects with end-stage renal disease (ESRD; CL_{CR}=8.1 ± 9.1 mL/min) and who received a single intravenous infusion of metronidazole 500 mg had no significant change in metronidazole pharmacokinetics but had 2-fold higher C_{max} of hydroxy-metronidazole and 5-fold higher C_{max} of metronidazole acetate, compared to healthy subjects with normal renal function (CL_{CR}=126 ± 16 mL/min). Thus, on account of the potential accumulation of metronidazole metabolites in ESRD patients, monitoring for metronidazole associated adverse events is recommended (see **PRECAUTIONS**).

Effect of Dialysis:

Following a single intravenous infusion or oral dose of metronidazole 500 mg, the clearance of metronidazole was investigated in ESRD subjects undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). A hemodialysis session lasting for 4 to 8 hours removed 40% to 65% of the administered metronidazole dose, depending on the type of the dialyzer membrane used and the duration of the dialysis session. If the administration of metronidazole cannot be separated from the dialysis session, supplementation of metronidazole dose following hemodialysis should be considered (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). A peritoneal dialysis session lasting for 7.5 hours removed approximately 10% of the administered metronidazole dose. No adjustment in metronidazole dose is needed in ESRD patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Hepatic Impairment:

Following a single intravenous infusion of 500 mg metronidazole, the mean AUC_{24} of metronidazole was higher by 114% in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, and by 54% and 53% in patients with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, respectively, compared to healthy control subjects. There were no significant changes in the AUC_{24} of hydroxy-metronidazole in these hepatically impaired patients. A reduction in metronidazole dosage by 50% is recommended in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). No dosage adjustment is needed for patients with mild to moderate hepatic impairment. Patients with mild to moderate hepatic impairment should be monitored for metronidazole associated adverse events (see **PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Geriatric Patients:

Following a single 500 mg oral or I.V. dose of metronidazole, subjects >70 years old with no apparent renal or hepatic dysfunction had a 40% to 80% higher mean AUC of hydroxy-metronidazole (active metabolite), with no apparent increase in the mean AUC of metronidazole (parent compound), compared to young healthy controls <40 years old. In geriatric patients, monitoring for metronidazole associated adverse events is recommended (see **PRECAUTIONS**).

Pediatric Patients:

In one study, newborn infants appeared to demonstrate diminished capacity to eliminate metronidazole. The elimination half-life, measured during the first 3 days of life, was inversely related to gestational age. In infants whose gestational ages were between 28 and 40 weeks, the corresponding elimination half-lives ranged from 109 to 22.5 hours.

Microbiology

Mechanism of Action

Metronidazole exerts antibacterial effects in an anaerobic environment by the following possible mechanism: Once metronidazole enters the organism, the drug is reduced by intracellular electron transport proteins. Because of this alteration to the metronidazole molecule, a concentration gradient is maintained which promotes the drug's intracellular transport. Presumably, free radicals are formed which, in turn, react with cellular components resulting in death of bacteria.

Metronidazole is active against most obligate anaerobes, but does not possess any clinically relevant activity against facultative anaerobes or obligate aerobes.

Activity *In Vitro* and *In Vivo*

Metronidazole has been shown to be active against most isolates of the following bacteria both *in vitro* and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section.

Gram-positive anaerobes

Clostridium species
Eubacterium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Gram-negative anaerobes

Bacteroides fragilis group (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B.vulgatus)
Fusobacterium species

The following *in vitro* data are available, **<u>but their clinical significance is unknown</u>:**

Metronidazole exhibits *in vitro* minimum inhibitory concentrations (MIC's) of 8 mcg/mL or less against most (≥ 90%) isolates of the following bacteria; however, the safety and effectiveness of metronidazole in treating clinical infections due to these bacteria have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Gram-negative anaerobes

Bacteroides fragilis group (*B. caccae, B. uniformis*)
Prevotella species (*P. bivia, P. buccae, P. disiens*)

Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drug products used in resident hospitals to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and

community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting an antibacterial drug product for treatment.

Anaerobic techniques
Quantitative methods are used to determine antimicrobial inhibitory concentrations (MICs) provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. For anaerobic bacteria, the susceptibility to metronidazole can be determined the reference broth or agar dilution method[1,2]. The MIC values obtained should be interpreted according to the following criteria:

MIC (mcg/mL)	Interpretation
≤ 8	Susceptible (S)
16	Intermediate (I)
≥ 32	Resistant (R)

A report of "Susceptible" indicates that the antimicrobial is likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound reaches the concentrations at the infection site necessary to inhibit growth of the pathogen. A report of "Intermediate" indicates that the result should be considered equivocal, and, if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where a high dosage of the drug product can be used. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of "Resistant" indicates that the antimicrobial is not likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound reaches the concentrations usually achievable at the infection site; other therapy should be selected.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of laboratory controls to monitor and ensure the accuracy and precision of supplies and reagents used in the assay, and the techniques of the individuals performing the test.[1,2] Standard metronidazole powder should provide a value within the MIC ranges noted in the following table:

Acceptable Quality Control Ranges for Metronidazole

QC Strain	Minimum Inhibitory Concentration (mcg/mL)	
	Agar	Broth
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.25–1.0	0.25-2.0
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	0.5–2.0	0.5-4.0

INDICATIONS AND USAGE

Treatment of Anaerobic Bacterial Infections

FLAGYL I.V. is indicated in the treatment of serious infections caused by susceptible anaerobic bacteria. Indicated surgical procedures should be performed in conjunction with FLAGYL I.V. therapy. In a mixed aerobic and anaerobic infection, antibiotics appropriate for the treatment of the aerobic infection should be used in addition to FLAGYL I.V.

FLAGYL I.V. is effective in *Bacteroides fragilis* infections resistant to clindamycin, chloramphenicol, and penicillin.

INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS, including peritonitis, intra-abdominal abscess, and liver abscess, caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group *(B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus)*, *Clostridium* species, *Eubacterium* species, *Peptococcus* species, and *Peptostreptococcus* species.

SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group, *Clostridium* species, *Peptococcus* species, *Peptostreptococcus* species, and *Fusobacterium* species.

GYNECOLOGIC INFECTIONS, including endometritis, endomyometritis, tubo-ovarian abscess, and postsurgical vaginal cuff infection, caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group, *Clostridium* species, *Peptococcus* species, *Peptostreptococcus* species, and *Fusobacterium* species.

BACTERIAL SEPTICEMIA caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group and *Clostridium* species.

BONE AND JOINT INFECTIONS, as adjunctive therapy, caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) INFECTIONS, including meningitis and brain abscess, caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group.

LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, including pneumonia, empyema, and lung abscess, caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group.

ENDOCARDITIS caused by *Bacteroides* species including the *B. fragilis* group.

Prophylaxis

The prophylactic administration of FLAGYL I.V. preoperatively, intra-operatively, and postoperatively may reduce the incidence of postoperative infection in patients undergoing elective colorectal surgery which is classified as contaminated or potentially contaminated.

Prophylactic use of FLAGYL I.V. should be discontinued within 12 hours after surgery. If there are signs of infection, specimens for cultures should be obtained for the

identification of the causative organism(s) so that appropriate therapy may be given (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of FLAGYL I.V. and other antibacterial drugs, FLAGYL I.V. 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.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity:

FLAGYL I.V. is contraindicated in patients with a prior history of hypersensitivity to *metronidazole* or other nitroimidazole derivatives.

Psychotic Reaction with Disulfiram

Use of oral metronidazole is associated with psychotic reactions in alcoholic patients who were using disulfiram concurrently. Do not administer metronidazole to patients who have taken disulfiram within the last two weeks (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Interaction with Alcohol

Use of oral metronidazole is associated with a disulfiram-like reaction to alcohol, including abdominal cramps, nausea, vomiting, headaches, and flushing. Discontinue consumption of alcohol and products containing propylene glycol during and for at least three days after therapy with metronidazole (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

WARNINGS

Central and Peripheral Nervous System Effects

Encephalopathy and peripheral neuropathy: Cases of encephalopathy and peripheral neuropathy (including optic neuropathy) have been reported with metronidazole.

Encephalopathy has been reported in association with cerebellar toxicity characterized by ataxia, dizziness, and dysarthria. CNS lesions seen on MRI have been described in reports of encephalopathy. CNS symptoms are generally reversible within days to weeks upon discontinuation of metronidazole. CNS lesions seen on MRI have also been described as reversible.

Peripheral neuropathy, mainly of sensory type has been reported and is characterized by numbness or paresthesia of an extremity.

Convulsive seizures have been reported in patients treated with metronidazole.

Aseptic meningitis: Cases of aseptic meningitis have been reported with metronidazole. Symptoms can occur within hours of dose administration and generally resolve after metronidazole therapy is discontinued.

The appearance of abnormal neurologic signs and symptoms demands the prompt evaluation of the benefit/risk ratio of the continuation of therapy (see **ADVERSE REACTIONS**).

PRECAUTIONS

General:

Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment metabolize metronidazole slowly, with resultant accumulation of metronidazole in the plasma. For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), a reduced dose of metronidazole is recommended. For patients with mild to moderate hepatic impairment, no dosage adjustment is needed but these patients should be monitored for metronidazole associated adverse events (see **CLINICAL PHARMACOLOGY** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Renal Impairment

Patients with end-stage renal disease may excrete metronidazole and metabolites slowly in the urine, resulting in significant accumulation of metronidazole metabolites. Monitoring for metronidazole associated adverse events is recommended (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

Fungal Superinfections

Known or previously unrecognized candidiasis may present more prominent symptoms during therapy with metronidazole and requires treatment with a candidacidal agent.

Use in Patients with Blood Dyscrasias

Metronidazole is a nitroimidazole and FLAGYL I.V. should be used with caution in patients with evidence of or history of blood dyscrasia. A mild leukopenia has been observed during its administrations; however, no persistent hematologic abnormalities attributable to metronidazole have been observed in clinical studies.

Monitoring for Leukopenia

Total and differential leukocyte counts are recommended before and after prolonged or repeated courses of metronidazole therapy.

Sodium Retention

Administration of solutions containing sodium ions may result in sodium retention. Care should be taken when administering FLAGYL I.V. to patients receiving corticosteroids or to patients predisposed to edema.

Drug-Resistant Bacteria and Parasites:

Prescribing metronidazole in the absence of a proven or strongly suspected bacterial or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Information for Patients

Interaction with Alcohol

Discontinue consumption of alcoholic beverages or products containing propylene glycol while taking FLAGYL I.V. and for at least three days afterward because abdominal cramps, nausea, vomiting, headaches, and flushing may occur (see **CONTRAINDICATIONS**, **PRECAUTIONS**, **Drug Interactions**).

Drug Interactions

Disulfiram

Psychotic reactions have been reported in alcoholic patients who are using metronidazole and disulfiram concurrently. Metronidazole should not be given to patients who have taken disulfiram within the last two weeks (see **CONTRAINDICATIONS**).

Alcoholic Beverages

Abdominal cramps, nausea, vomiting, headaches, and flushing may occur if alcoholic beverages or products containing propylene glycol are consumed during or following metronidazole therapy (see **CONTRAINDICATIONS**).

Warfarin and other Oral Anticoagulants

Metronidazole has been reported to potentiate the anticoagulant effect of warfarin and other oral coumarin anticoagulants, resulting in a prolongation of prothrombin time. When metronidazole is prescribed for patients on this type of anticoagulant therapy, prothrombin time and INR should be carefully monitored.

Lithium

In patients stabilized on relatively high doses of lithium, short-term metronidazole therapy has been associated with elevation of serum lithium and, in a few cases, signs of lithium toxicity. Serum lithium and serum creatinine levels should be obtained several days after beginning metronidazole to detect any increase that may precede clinical symptoms of lithium intoxication.

Busulfan

Metronidazole has been reported to increase plasma concentrations of busulfan, which can result in an increased risk for serious busulfan toxicity. Metronidazole should not be administered concomitantly with busulfan unless the benefit outweighs the risk. If no therapeutic alternatives to metronidazole are available, and concomitant administration with busulfan is medically needed, frequent monitoring of busulfan plasma concentration should be performed and the busulfan dose should be adjusted accordingly.

Drugs that Inhibit CYP450 Enzymes

The simultaneous administration of drugs that decrease microsomal liver enzyme activity, such as cimetidine, may prolong the half-life and decrease plasma clearance of metronidazole.

Drugs that Induce CYP450 Enzymes

The simultaneous administration of drugs that induce microsomal liver enzyme activity, such as phenytoin or phenobarbital, may accelerate the elimination of metronidazole, resulting in reduced plasma levels; impaired clearance of phenytoin has also been reported.

Drug/Laboratory Test Interactions

Metronidazole may interfere with certain types of determinations of serum chemistry values, such as aspartate aminotransferase (AST, SGOT), alanine aminotransferase (ALT, SGPT), lactate dehydrogenase (LDH), triglycerides, and glucose hexokinase. Values of zero may be observed. All of the assays in which interference has been reported involve enzymatic coupling of the assay to oxidation-reduction of nicotinamide adenine dinucleotide ($NAD^+ \rightleftharpoons NADH$). Interference is due to the similarity in absorbance peaks of NADH (340 nm) and metronidazole (322 nm) at pH 7.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Tumors affecting the liver, lung, mammary, and lymphatic tissues have been detected in several studies of metronidazole in rats and mice, but not hamsters.

Pulmonary tumors have been observed in all six reported studies in the mouse, including one study in which the animals were dosed on an intermittent schedule (administration during every fourth week only). Malignant liver tumors were increased in male mice treated at approximately 1500 mg/m^2 (similar to the maximum recommended daily dose, based on body surface area comparisons). Malignant lymphomas and pulmonary neoplasms were also increased with lifetime feeding of the drug to mice (published data). Mammary and hepatic tumors were increased among female rats administered oral metronidazole compared to concurrent controls. Two lifetime tumorigenicity studies in hamsters have been performed and reported to be negative.

Metronidazole has shown mutagenic activity in *in vitro* assay systems including the Ames test. Studies in mammals *in vivo* have failed to demonstrate a potential for genetic damage.

Metronidazole failed to produce any adverse effects on fertility or testicular function in male rats at doses up to 400 mg/kg/day (approximately 2 times the maximum recommended daily dose based on body surface area comparisons) for 28 days. However, rats treated at the same dose for 6 weeks or longer were infertile and showed severe degeneration of the seminiferous epithelium in the testes as well as marked decreases in testicular spermatid counts and epididymal sperm counts. Fertility was restored in most rats after an eight week, drug-free recovery period.

Fertility studies have been performed in male mice at doses up to six times the maximum recommended human dose based on mg/ m^2 and have revealed no evidence of impaired fertility. However, metronidazole was associated with reversible adverse effects on the male reproductive system (significantly decreased testes and epididymides weight, decreased sperm viability, and increased the incidence of abnormal sperm).

Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies of FLAGYL I.V. 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 *in utero;* 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.

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 daily dose based on body surface area comparisons. There was no evidence of harm to the fetus due to metronidazole.

Nursing Mothers

Metronidazole is present in human milk at concentrations similar to maternal serum levels, and infant serum levels can be close to or comparable to infant therapeutic levels. Because of the potential for tumorigenicity shown for metronidazole in mouse and rat studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Alternatively, a nursing mother may choose to pump and discard human milk for the duration of metronidazole therapy, and for 24 hours after therapy ends and feed her infant stored human milk or formula.

Geriatric Use

In geriatric patients, monitoring for metronidazole associated adverse events is recommended (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, PRECAUTIONS**). Decreased liver function in geriatric patients can result in increased concentrations of metronidazole that may necessitate adjustment of metronidazole dosage (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

The following reactions have been reported during treatment with metronidazole:

Central Nervous System: The most serious adverse reactions reported in patients treated with metronidazole have been convulsive seizures, encephalopathy, aseptic meningitis, optic and peripheral neuropathy, the latter characterized mainly by numbness or paresthesia of an extremity. Since persistent peripheral neuropathy has been reported in some patients receiving prolonged administration of metronidazole, patients should be specifically warned about these reactions and should be told to stop the drug and report immediately to their physicians if any neurologic symptoms occur. In addition, patients have reported headache, syncope, dizziness, vertigo, incoordination, ataxia, confusion, dysarthria, irritability, depression, weakness, and insomnia (see **WARNINGS**).

The following reactions have also been reported during treatment with metronidazole.

Gastrointestinal: The most common adverse reactions reported have been referable to the gastrointestinal tract, particularly nausea, sometimes accompanied by headache, anorexia, and occasionally vomiting, diarrhea; epigastric distress; abdominal cramping; and constipation.

Mouth: A sharp, unpleasant metallic taste is not unusual. Furry tongue, glossitis, and stomatitis have occurred; these may be associated with a sudden overgrowth of *Candida* which may occur during effective therapy.

Dermatologic: Erythematous rash and pruritus.

Hematopoietic: Reversible neutropenia (leukopenia); rarely, reversible thrombocytopenia.

Local Reactions: Thrombophlebitis after intravenous infusion. This reaction can be minimized or avoided by avoiding prolonged use of indwelling intravenous catheters.

Cardiovascular: Flattening of the T-wave may be seen in electrocardiographic tracings.

Hypersensitivity: Urticaria, erythematous rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, flushing, nasal congestion, dryness of the mouth (or vagina or vulva), and fever.

Renal: Dysuria, cystitis, polyuria, incontinence, a sense of pelvic pressure. Instances of darkened urine have been reported by approximately one patient in 100,000. Although the pigment which is probably responsible for this phenomenon has not been positively identified, it is almost certainly a metabolite of metronidazole and seems to have no clinical significance.

Other: Proliferation of Candida in the vagina, dyspareunia, decrease of libido, proctitis, and fleeting joint pains sometimes resembling "serum sickness". Rare cases of pancreatitis, which abated on withdrawal of the drug, have been reported.
Crohn's disease patients are known to have an increased incidence of gastrointestinal and certain extraintestinal cancers. There have been some reports in the medical literature of breast and colon cancer in Crohn's disease patients who have been treated with metronidazole at high doses for extended periods of time. A cause and effect relationship has not been established. Crohn's disease is not an approved indication for FLAGYL I.V.

OVERDOSAGE

Use of dosages of FLAGYL I.V. higher than those recommended has been reported. These include the use of 27 mg/kg three times a day for 20 days, and the use of 75 mg/kg as a single loading dose followed by 7.5 mg/kg maintenance doses. No adverse reactions were reported in either of the two cases.

Single oral doses of metronidazole, up to 15 g, have been reported in suicide attempts and accidental overdoses. Symptoms reported included nausea, vomiting, and ataxia.

Oral metronidazole has been studied as a radiation sensitizer in the treatment of malignant tumors. Neurotoxic effects, including seizures and peripheral neuropathy, have been reported after 5 to 7 days of doses of 6 to 10.4 g every other day.

Treatment of Overdosage

There is no specific antidote for metronidazole overdose; therefore, management of the patient should consist of symptomatic and supportive therapy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Treatment of Anaerobic Bacterial Infections

The recommended dosage schedule for adults is:

Loading Dose	15 mg/kg infused over 1 hour (approximately 1 g for a 70 kg adult).
Maintenance Dose	7.5 mg/kg infused over 1 hour every 6 hours (approximately 500 mg for a 70 kg adult). The first maintenance dose should be instituted 6 hours following the initiation of the loading dose.

Parenteral therapy may be changed to oral FLAGYL (metronidazole) when conditions warrant, based upon the severity of the disease and the response of the patient to FLAGYL I.V. treatment. The usual adult oral dosage is 7.5 mg/kg every 6 hours (approximately 500 mg for a 70-kg adult).

A maximum of 4 g should not be exceeded during a 24-hour period.

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.

Dosage Adjusments:
Patients with Severe Hepatic Impairment

Patients with Severe Hepatic Impairment

For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the metronidazole dose should be reduced by 50% (see **CLINICAL PHARMACOLOGY and PRECAUTIONS**).

Patients Undergoing Hemodialysis

Hemodialysis removes significant amounts of metronidazole and its metabolites from systemic circulation. The clearance of metronidazole will depend on the type of dialysis membrane used, the duration of the dialysis session, and other factors. If the

administration of metronidazole cannot be separated from the hemodialysis session, supplementation of metronidazole dosage following the hemodialysis session should be considered, depending on the patient's clinical situation (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

Prophylaxis

For surgical prophylactic use, to prevent postoperative infection in contaminated or potentially contaminated colorectal surgery, the recommended dosage schedule for adults is:

a. 15 mg/kg infused over 30 to 60 minutes and completed approximately 1 hour before surgery; followed by
b. 7.5 mg/kg infused over 30 to 60 minutes at 6 and 12 hours after the initial dose.

It is important that (1) administration of the initial preoperative dose be completed approximately 1 hour before surgery so that adequate drug levels are present in the serum and tissues at the time of initial incision, and (2) FLAGYL I.V. be administered, if necessary, at 6-hour intervals to maintain effective drug levels. Prophylactic use of FLAGYL I.V. should be limited to the day of surgery only, following the above guidelines.

CAUTION: FLAGYL I.V. (metronidazole hydrochloride) is to be administered by slow intravenous drip infusion only, either as a continuous or intermittent infusion. Intravenous admixtures containing metronidazole and other drugs should be avoided. If used with a primary intravenous fluid system, the primary solution should be discontinued during metronidazole infusion. DO NOT USE EQUIPMENT CONTAINING ALUMINUM (e.g., NEEDLES, CANNULAE) THAT WOULD COME IN CONTACT WITH THE DRUG SOLUTION.

FLAGYL I.V. cannot be given by direct intravenous injection (I.V. bolus) because of the low pH (0.5-2.0) of the reconstituted product. FLAGYL I.V. MUST BE FURTHER DILUTED AND NEUTRALIZED FOR I.V. INFUSION.

FLAGYL I.V. is prepared for use in two steps:

NOTE: ORDER OF MIXING IS IMPORTANT

A. Reconstitution
B. Dilution in intravenous solution followed by pH neutralization with sodium bicarbonate injection into the dilution.

Reconstitution: To prepare the solution, add 4.4 mL of one of the following diluents and mix thoroughly: Sterile Water for Injection, USP; Bacteriostatic Water for Injection, USP; 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; or Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. The resultant approximate withdrawal volume is 5.0 mL with an approximate concentration of 100 mg/mL.

The pH of the reconstituted product will be in the range of 0.5 to 2.0. Reconstituted FLAGYL I.V. is clear, and pale yellow to yellow-green in color.

Dilution in Intravenous Solutions: Properly reconstituted FLAGYL I.V. (metronidazole hydrochloride) may be added to a glass or plastic I.V. container not to exceed a concentration of 8 mg/mL. Any of the following intravenous solutions may be used: 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; 5% Dextrose Injection, USP; or Lactated Ringer's Injection, USP. **NEUTRALIZATION IS REQUIRED PRIOR TO ADMINISTRATION**. The final product should be mixed thoroughly and used within 24 hours.

Neutralization for Intravenous Infusion: Neutralize the intravenous solution containing FLAGYL I.V. with approximately 5 mEq of sodium bicarbonate injection for each 500 mg of FLAGYL I.V. used. Mix thoroughly. The pH of the neutralized intravenous solution will be approximately 6.0 to 7.0. Carbon dioxide gas will be generated with neutralization. It may be necessary to relieve gas pressure within the container.

Note: When the contents of one vial (500 mg) are diluted and neutralized to 100 mL, the resultant concentration is 5 mg/mL. Do not exceed an 8 mg/mL concentration of FLAGYL I.V. in the neutralized intravenous solution, since neutralization will decrease the aqueous solubility and precipitation may occur. **DO NOT REFRIGERATE NEUTRALIZED SOLUTIONS**; otherwise, precipitation may occur.

Storage and Stability: Reconstituted vials of FLAGYL I.V. are chemically stable for 96 hours when stored below 86°F (30°C) in room light.

Use diluted and neutralized intravenous solutions containing FLAGYL I.V. within 24 hours of mixing.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if cloudy or precipitated or if the seal is not intact.

Use sterile equipment. It is recommended that the intravenous administration apparatus be replaced at least once every 24 hours.

HOW SUPPLIED

FLAGYL (metronidazole hydrochloride) I.V. sterile, is supplied in single-dose lyophilized vials each containing 500 mg metronidazole equivalent, individually packaged in cartons of 10 vials.

FLAGYL I.V. prior to reconstitution, should be stored below 77°F (25°C) and protected from light.

REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—Eighth Edition*. CLSI document M11-A8 , CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2012.

2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement*, CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013.

Rx Only

Distributed by

Pfizer

G.D. Searle

Division of Pfizer Inc., NY, NY 10017

LAB-0428-3.0
Revised September 2013

Flagyl®

（metronidazole hydrochloride）500 mg

注射用，無菌

点滴静注用

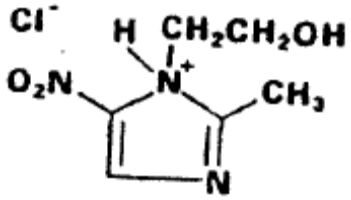
薬剤耐性菌の発現を抑制し，Flagyl®（メトロニダゾール）注射用，無菌 500 mg およびその他の抗菌薬の有効性を維持するため，Flagyl®（メトロニダゾール）注射用，無菌 500 mg は，細菌に起因することが確認されるか，もしくは強く疑われる感染症の治療または予防する場合のみ使用すること。

警告

メトロニダゾールはマウスおよびラットでがん原性を示すことが明らかになっている（**使用上の注意**参照）。本剤の不必要な使用は避けること。本剤は，以下の**効能・効果**の項に述べる状態が認められる場合のみ使用すること。

性状

Flagyl（metronidazole hydrochloride）注射用，無菌 500 mg は，合成ニトロイミダゾール抗菌薬 2-methyl-5-nitro-1H-imidazole-1-ethanol の非経口製剤である。



Metronidazole hydrochloride

凍結乾燥製剤 Flagyl I.V.の単回用バイアルは，1 バイアル中，滅菌済みで発熱性物質を含まない metronidazole hydrochloride（メトロニダゾールとして 500 mg）およびマンニトール 415 mg を含有する。

臨床薬理

初回負荷投与量として Flagyl 15 mg/kg を投与し，その 6 時間後から Flagyl 7.5 mg/kg を 6 時間ごとに投与した患者のメトロニダゾールの定常状態での平均最高血漿中濃度（C_{max}）は 25 μg/mL，平均トラフ（最小）濃度は 18 μg/mL であった。血漿中メトロニダゾール濃度は投与量に比例し，健康被験者にメトロニダゾール 100～4000 mg を 8 時間かけて点滴静注したところ，投与量と C_{max} の間に線形性が認められた。健康被験者でのメトロニダゾールの平均消失半減期は 8 時間である。

分布

血漿中に認められる主成分はメトロニダゾールであり，それより少量だが，代謝物も認められる。循環血中のメトロニダゾールの血漿蛋白結合率は20%未満である。

メトロニダゾールは脳脊髄液，唾液，母乳中に血漿中濃度と同程度の濃度で移行する。また，メトロニダゾールは肝膿瘍の膿汁中にも殺菌濃度で検出されている。

胃腸内視鏡検査を受けた健康被験者4例を対象にメトロニダゾール500 mgを単回静脈内投与したときの投与1時間後の最高胃液中メトロニダゾール濃度は5～6 μg/mLであった。胃液分泌物を経鼻胃管吸引により継続的に除去されている患者がメトロニダゾールの投与を受ける場合，多くのメトロニダゾールが吸引により除去され，血清中濃度が低下する可能性がある。

代謝

メトロニダゾールの代謝物は，主に側鎖の酸化［ヒドロキシメトロニダゾール：1-(ß-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole および酸代謝物：2-methyl-5-nitroimidazole-1-yl-acetic acid］およびグルクロン酸抱合により生成される。未変化体および水酸化代謝物（ヒドロキシメトロニダゾール）ともに，*in vitro* で抗菌活性を有する。

排泄

メトロニダゾールおよびその代謝物の主な排泄経路は尿であり（投与量の60%～80%），全体の約20%が未変化体として排泄される。メトロニダゾールの腎クリアランスは約10 mL/min/1.73 m^2である。糞中への排泄は投与量の6%～15%を占める。

腎機能障害：

腎機能の低下によって，単回投与後のメトロニダゾールの薬物動態に変化はない。

メトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したとき，末期腎不全患者（ESRD; CL_{CR}=8.1 ± 9.1 mL/min）では，健康被験者（CL_{CR}=126 ± 16 mL/min）に比べ，メトロニダゾールの薬物動態で有意な変化は見られなかったが，ヒドロキシメトロニダゾールのC_{max}は2倍上昇し，酸代謝物のC_{max}は5倍上昇した。したがって，ESRD患者ではメトロニダゾールの代謝物が蓄積する可能性を考慮し，メトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングが推奨される（**使用上の注意**参照）。

透析の影響：

血液透析または連続携行式腹膜透析を受けているESRD患者を対象に，メトロニダゾール500 mgを単回経口投与または単回点滴静注したときのメトロニダゾールのクリアランスを検討した。4～8時間の血液透析により，使用する透析膜の種類および透析時間に応じて，投与されたメトロニダゾールの40%～65%が除去された。透析とメトロニダゾール投与との間隔をあけることができない場合には，患者の臨床症状に応じて，血液透析後にメトロニダゾールを追加投与することも考慮する必要がある（**用法・用量**参照）。7.5時間の腹膜透析により，投与されたメトロニダゾールの約10%が除去された。連続携行式腹膜透析を受けているESRD患者においてはメトロニダゾールの用量の調整は不要である。

肝機能障害：

メトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときのメトロニダゾールの平均AUC_{24}は，健康被験者に比べ，重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者では114%上昇し，軽度（Child-Pugh

A）および中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する患者では，それぞれ 54%および 53%上昇した。これらの肝機能障害を有する患者では，ヒドロキシメトロニダゾールの AUC_{24} には有意な変化は見られなかった。重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者でのメトロニダゾールの用量は 50%減量することが推奨される（**用法・用量**参照）。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では用量の調整は不要である。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者ではメトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングをすること（**使用上の注意**および**用法・用量**参照）。

高齢者：

腎または肝に明らかな機能障害がない 70 歳を超える高齢者を対象にメトロニダゾール 500 mg を単回経口投与もしくは単回 IV 投与したとき，40 歳未満の若年の健康被験者に比べ，ヒドロキシメトロニダゾール（活性代謝物）の平均 AUC は 40%～80%高かったが，メトロニダゾール（未変化体）の平均 AUC に明らかな上昇は認められなかった。高齢者では，メトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングが推奨される（**使用上の注意**参照）。

小児：

1 試験の結果，新生児でメトロニダゾールの排泄能の低下が認められることが示唆された。生後 3 日間に測定した消失半減期は在胎期間と反比例した。在胎期間が 28～40 週間の乳児に対応している消失半減期の範囲は 109～22.5 時間であった。

微生物学

作用機序

メトロニダゾールは嫌気環境において抗菌作用を示し，その機序は以下のようであると考えられる。メトロニダゾールは微生物内に入ると，細胞内の電子伝達蛋白質により還元される。こうしたメトロニダゾール分子の変化により，本剤の細胞内輸送を促進する濃度勾配が維持される。おそらく，フリーラジカルが生成され，これが細胞成分と反応する結果，細菌を死滅させると考えられる。

メトロニダゾールはほとんどの偏性嫌気性菌に対して活性を示すが，通性嫌気性菌または偏性好気性菌に対しては臨床的に意義のある活性を示さない。

***In Vitro* および *In Vivo* 活性**

メトロニダゾールは以下の細菌のほとんどの分離菌種に対して，*in vitro* および**効能・効果**で述べる臨床的な感染症の両方で活性を示すことが明らかになっている。

グラム陽性嫌気性菌

クロストリジウム属
ユウバクテリウム属
ペプトコッカス属
ペプトストレプトコッカス属

グラム陰性嫌気性菌

バクテロイデス・フラジリスグループ（*B. ragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus*）
フソバクテリウム属

以下の *in vitro* データが得られているが，**その臨床的意義は不明である。**

以下の細菌の大半（90%以上）の分離菌種に対するメトロニダゾールの *in vitro* の最小発育阻止濃度（MIC）は 8 µg/mL 以下であるが，これらの細菌に起因する臨床的な感染症の治療におけるメトロニダゾールの安全性および有効性は，適切な比較臨床試験において確立されているわけではない。

グラム陰性嫌気性菌

バクテロイデス・フラジリスグループ（*B. caccae, B. uniformis*）
プレボテラ属（*P. bivia, P. buccae, P. disiens*）

感受性試験

可能であれば，臨床微生物学検査室は医師に対して，病院内で使用している抗菌薬の *in vitro* での感受性試験の結果を，院内感染および市中感染の病原体の感受性プロファイルを記載した定期報告書として提供すべきである。これらの報告書は医師が治療に使用する抗菌薬を選択するための手助けとなる。

希釈法

MIC の判定に用いる定量法は，抗菌薬に対する原因菌の感受性を再現性よく推定できる。嫌気性菌の場合，メトロニダゾールに対する感受性は，標準寒天培地希釈法または標準化された代替試験法により判定できる [1, 2]。得られた MIC 値は以下の基準に従い評価する。

MIC（µg/mL）	評価
≤ 8	感受性（S）
16	中間（I）
≥ 32	耐性（R）

「感受性」と報告された場合，感染部位の抗菌化合物濃度が原因菌の発育の抑制に必要なレベルに到達した場合，病原菌の発育が抑制される可能性が高いことを示す。「中間」と報告された場合，結果はどちらとも言えないとみなすべきであり，被験菌が臨床的に利用可能な別の薬剤に対して十分な感受性を示さなければ，再試験を実施すること。この分類は，抗菌薬が生理的に濃縮される身体部位，または高用量の投与が可能な場合には臨床に応用できる可能性を示している。また，この分類は，コントロールが難しい軽微な技術的要因により，解釈の重大な相違が生じることを防ぐ緩衝ゾーンでもある。「耐性」と報告された場合，感染部位の抗菌化合物濃度が通常到達しうるレベルに達しても，抑制作用を示さない可能性が高いことを示し，他の治療法を選択すべきである。

品質管理

標準化された感受性試験では，分析用サプライや試薬の真度および精度をモニターし，保証するための試験用コントロールの使用と試験を実施する個々の研究者の技術が必要である [1, 2]。メトロニダゾール標準品（粉末）の MIC 値は次のとおりである。

メトロニダゾールの品質管理上の許容範囲

菌種	MIC（μg/mL）	
	寒天	培養液
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.25～1.0	0.25～2.0
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	0.5～2.0	0.5～4.0

効能・効果

嫌気性細菌感染症の治療

Flagyl I.V.は，本剤に感受性のある嫌気性菌による重篤な感染症の治療を適応とする。Flagyl I.V.による治療に併せて，適切な外科的処置を行うこと。好気性菌と嫌気性菌の混合感染の場合は，Flagyl I.V.に加えて好気性菌感染症治療に適した抗菌薬を使用すること。

Flagyl I.V.はクリンダマイシン，クロラムフェニコール，ペニシリンに耐性のバクテロイデス・フラジリス感染症に有効である。

バクテロイデス・フラジリスグループ（*B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus*）を含むバクテロイデス属，クロストリジウム属，ユウバクテリウム属，ペプトコッカス属，ペプトストレプトコッカス属による腹腔内感染症（腹膜炎，腹腔内膿瘍，肝膿瘍を含む）

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属，クロストリジウム属，ペプトコッカス属，ペプトストレプトコッカス属，フソバクテリウム属による皮膚・皮膚組織感染症

バクテロイデス・フラジリスグループ群を含むバクテロイデス属，クロストリジウム属，ペプトコッカス属，ペプトストレプトコッカス属，フソバクテリウム属による婦人科領域感染症（子宮内膜炎，子宮内膜筋層炎，卵管卵巣膿瘍，腟円蓋術後感染症を含む）

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属，クロストリジウム属による細菌性敗血症

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属による骨・関節感染症の補助療法

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属による中枢神経系感染症（髄膜炎，脳膿瘍を含む）

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属による下気道感染症（肺炎，膿胸，肺膿瘍を含む）

バクテロイデス・フラジリスグループを含むバクテロイデス属による心内膜炎

予防

汚染手術または汚染の可能性がある手術に分類される待機的直腸結腸手術を受ける患者に対し，術前，術中，術後に Flagyl I.V.を予防的に投与すると，術後感染症の発生率が低下すると考えられる。

Flagyl I.V.の予防的使用は，術後 12 時間以内に中止すること。感染症の徴候が認められる場合は，培養用の検体を採取して原因菌を同定し，適切な治療を行うこと（**用法・用量**参照）。

薬剤耐性菌の発現を抑制し，Flagyl I.V.およびその他の抗菌薬の有効性を維持するため，Flagyl I.V.の使用は，感受性菌に起因することが確認されたか，もしくは強く疑われる感染症の治療または

予防のみとすること。培養および感受性に関する情報が入手可能な場合は，抗菌治療の選択や変更の際に考慮すること。そのようなデータがない場合は，各地の疫学および感受性のパターンが，治療の経験的選択に役立つことがある。

禁忌

過敏症

Flagyl I.V.は，メトロニダゾールまたはその他のニトロイミダゾール誘導体に対し過敏症の既往歴がある患者には禁忌である。

ジスルフィラムによる精神症状

メトロニダゾール（経口）とジスルフィラムの併用投与を受けているアルコール中毒患者に精神症状が報告されている。2週間以内にジスルフィラムを服用した患者にメトロニダゾールを投与しないこと（**使用上の注意–薬物相互作用**参照）。

アルコールとの相互作用

メトロニダゾールを経口投与したとき，アルコールに対して腹部仙痛，悪心，嘔吐，頭痛および潮紅を含むジスルフィラム様反応が引き起こされる。メトロニダゾール使用中およびその後少なくとも 3 日間はアルコールまたはプロピレングリコール含有物の摂取を中止すること（**使用上の注意–薬物相互作用**参照）。

警告

中枢神経系および末梢神経系に対する影響：

脳症および末梢性ニューロパチー：メトロニダゾールの投与を受けた患者において，脳症および末梢性ニューロパチー（視神経ニューロパチーを含む）が報告されている。

運動失調，浮動性めまいおよび構語障害を特徴とする脳毒性に関連して脳症が報告されている。脳症の報告では MRI により中枢神経系の病変の存在が報告されている。中枢神経系の症状は，一般的にメトロニダゾールの中止後数日から数週間で改善する。MRI により見られた中枢神経系の病変も改善したことが報告されている。

末梢性ニューロパチー（主に感覚障害）が報告されており，四肢のしびれ感や錯感覚を特徴とする。

メトロニダゾールの投与を受けた患者において，痙攣性発作が報告されている。

無菌性髄膜炎：メトロニダゾールの投与を受けた患者において，無菌性髄膜炎が報告されている。症状はメトロニダゾール投与数時間以内に発現し，一般的には投与中止により消失する。

神経学的異常の徴候・症状があらわれた場合は，治療継続のベネフィットとリスクを直ちに評価すること（**副作用**参照）。

使用上の注意

一般：

肝機能障害

重度の肝機能障害患者では，メトロニダゾールの代謝速度が遅くなり，その結果血漿中メトロニダゾールおよびその代謝物が蓄積する。したがって，そのような重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者では，通常の推奨用量よりも低用量のメトロニダゾールを投与すること。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では，用量の調整は不要であるが，これらの患者では，メトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングが必要である（**臨床薬理**および**用法・用量**参照）。

腎機能障害

末期腎不全患者では，メトロニダゾールおよび代謝物の尿中への排泄が遅くなり，その結果メトロニダゾールの代謝物が蓄積する可能性がある。メトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングが推奨される（**臨床薬理**参照）。

真菌交代症

カンジダ症を有することが分かっている場合や，それまで認識されていなかったカンジダ症を有する場合には，メトロニダゾールの投与中に症状が著明になり，抗カンジダ薬による治療が必要になることがある。

血液疾患を有する患者での使用

メトロニダゾールはニトロイミダゾールであり，Flagyl I.V.は血液疾患の合併症または既往歴がある患者では慎重に使用すること。メトロニダゾール投与中に軽度の白血球減少が認められているが，臨床試験では，メトロニダゾールに起因すると考えられる持続的な血液学的異常は認められていない。

白血球減少のモニタリング

長期または繰り返しのメトロニダゾールによる治療前後には，総白血球数および白血球分画の検査を行うことが推奨される。

ナトリウム貯留

ナトリウムイオンを含有する溶液を投与すると，ナトリウム貯留が生じる可能性がある。コルチコステロイドの投与を受けている患者または浮腫を生じやすい患者への Flagyl I.V.の投与は慎重に行うこと。

薬剤耐性菌および寄生虫

立証された細菌感染症や細菌感染症の強い疑いがない場合や，予防的投与の適応がない場合にメトロニダゾールを処方しても，患者に有益となる可能性は低く，薬剤耐性菌発現のリスクが高くなる。

患者向け情報

アルコールとの相互作用

腹部仙痛，悪心，嘔吐，頭痛および潮紅が生じることがあるため，Flagyl I.V.使用中およびその後少なくとも3日間はアルコール飲料またはプロピレングリコール含有物の摂取を中止すること（**禁忌**および**使用上の注意–薬物相互作用**参照）。

薬物相互作用

ジスルフィラム

メトロニダゾールとジスルフィラムの併用投与を受けているアルコール中毒患者に精神症状が報告されている。2週間以内にジスルフィラムを服用した患者にメトロニダゾールを投与しないこと（**禁忌**参照）。

アルコール飲料

メトロニダゾール投与中または投与後にアルコール飲料またはプロピレングリコール含有物を摂取した場合，腹部仙痛，悪心，嘔吐，頭痛および潮紅が生じることがある（**禁忌**参照）。

ワルファリンおよびその他の抗凝固薬

メトロニダゾールは，ワルファリンおよびその他の経口クマリン抗凝固薬の抗凝固作用を増強する結果，プロトロンビン時間を延長させることが報告されている。この種の抗凝固療法を受けている患者にメトロニダゾールを投与する際は，プロトロンビン時間および国際標準比（INR）を慎重にモニタリングすること。

リチウム

比較的高用量のリチウムの継続投与を受けている患者に，メトロニダゾールを短期間投与したところ，血清中リチウムの上昇が認められ，少数の症例ではリチウムの毒性の徴候が認められている。血清リチウム濃度および血清クレアチニン濃度をメトロニダゾールの投与開始の数日後に測定し，リチウム中毒の臨床症状が発現する前に濃度上昇が認められないか確認すること。

ブスルファン

メトロニダゾールは血漿中ブスルファン濃度を上昇させることが報告されており，そのため重篤なブスルファン毒性のリスクが上昇する可能性がある。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き，メトロニダゾールはブスルファンと併用してはならない。メトロニダゾールの代替治療がなく，ブスルファンの併用が医療上必要である場合は，血漿中ブスルファン濃度を頻回測定し，それに応じてブスルファンの用量を調整すること。

CYP450 酵素阻害薬

シメチジンなど，肝ミクロソーム酵素活性を阻害する薬剤を併用すると，血漿中メトロニダゾールの半減期が延長し，クリアランスが低下する可能性がある。

CYP450 酵素誘導薬

フェニトインやフェノバルビタールなど，肝ミクロソーム酵素活性を誘導する薬剤を併用すると，メトロニダゾールの消失が促進され，血漿中濃度が低下する可能性がある。フェニトインのクリアランスの阻害も報告されている。

薬物／臨床検査の相互作用

メトロニダゾールは，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST，SGOT），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT，SGPT），乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH），トリグリセリド，グルコースヘキソキナーゼなど，ある種の血清生化学検査の測定値に干渉する可能性がある。値が 0 となる可能性がある。干渉が報告されている分析はいずれも，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの酸化還元（$NAD^+ \rightleftharpoons NADH$）のために分析に酵素カップリング法を用いている。この干渉は，pH 7 での吸光度のピークが NADH（340 nm）とメトロニダゾール（322 nm）で類似しているために生じるものである。

がん原性，変異原性，受胎能の低下

マウスおよびラットを用いたいくつかの試験において，肝，肺，乳腺およびリンパ組織に対するがん原性を示す証拠が認められているが，ハムスターを用いた同様の試験では結果は陰性であった。

肺腫瘍形成は，マウスに間欠的スケジュール（4 週ごとに 1 回のみ）で投与した 1 試験を含め，この動物種で報告された 6 試験すべてで認められている。約 1500 mg/m^2（体表面積換算でのほぼ 1 日最大推奨用量）において，雄で肝臓の悪性腫瘍発生率の上昇が認められた。また，公表されたマウスを用いた試験の結果では，本剤の生涯投与に伴う悪性リンパ腫および肺新生物の発生率上昇が認められた。メトロニダゾールを経口投与した雌ラットにおける乳腺腫瘍および肝腫瘍の発生率は，対応する雌の対照群における発生率を上回っていた。ハムスターを用いた生涯投与におけるがん原性試験が 2 件実施され，陰性と報告された。

メトロニダゾールは, Ames 試験を含む多数の *in vitro* アッセイ系において変異原性を示している。哺乳類を用いた *in vivo* 試験では，遺伝的傷害の可能性は示されなかった。

雄ラットに 400 mg/kg/day（体表面積換算での最大推奨用量の約 2 倍）で 28 日間メトロニダゾールを投与したとき，受精または精巣機能を障害する可能性は示されなかった。しかし，同じ用量を 6 週間以上投与されたラットは不妊となり，精巣の精上皮の重度の変性ならびに精巣の精子細胞数および精巣上体の精子数の著明な減少を示した。受精能は，薬剤投与を伴わない後期の 8 週後にはほとんどのラットで回復した。

受精能に関する試験を雄マウスで実施し，mg/m^2 に基づくヒトでの最大推奨用量の 6 倍までの用量を投与したが，受精能の障害を示す証拠は見られなかった。しかし，メトロニダゾールは，雄の生殖系に対して可逆的な障害を及ぼすことが示されている（精巣および精巣上体の重量が著しく減少し，精子の活動能を低下させ，精子異常の発現率を上昇させた）。

妊婦への投与

催奇形性：妊娠カテゴリーB

妊婦に Flagyl I.V.を投与した適切な比較試験はない。症例対照試験，コホート試験および 2 つのメタ解析（妊娠中にメトロニダゾールを使用した妊婦 5000 例以上を含む）の公表データがある。多数の試験に，妊娠初期の曝露が含まれている。1 つの試験では，子宮内でメトロニダゾールの曝露を受けた乳児で口唇裂（口蓋破裂がある場合とない場合を含む）の増加のリスクが示されたが, この知見については確認されていない。さらに, 10 を超える無作為化プラセボ対照試験では, 5000 例を超える妊婦を組み入れ，早期産における細菌性膣炎の治療のための抗菌薬（メトロニダゾールを含む）の使用について評価した。ほとんどの試験において，妊娠中にメトロニダゾールを使用することで先天異常またはその他の胎児への有害な影響が増加するリスクは認められな

かった。妊娠中にメトロニダゾールを使用することによる乳児でのがんのリスクを評価した 3 つの試験では，リスクの増加は認められなかったが，これらの試験の当該リスクの検知力は限定的である。

メトロニダゾールは血液胎盤関門を通過するが，ヒトの胎児の器官形成に対するメトロニダゾールの影響は不明である。ラット，ウサギおよびマウスを用い，体表面積に基づく 1 日最大推奨用量と同程度の用量で生殖発生毒性試験が実施されたが，メトロニダゾールによる胎児への障害は認められなかった。

授乳婦への投与

メトロニダゾールは，母親の血清中と同程度の濃度で母乳中に移行し，乳児の血清レベルは乳児での治療レベルに近いか同様のレベルに達しうる。マウスおよびラットの試験においてメトロニダゾールのがん原性が確認されているため，母親にとっての本剤の重要性を考慮して，授乳を中止するか本剤を中止するか判断すること。代わりに，授乳婦はメトロニダゾールによる治療中および治療終了後 24 時間は母乳を搾って廃棄し，乳児には貯蔵したヒトの乳または粉乳を与えることができる。

高齢者への投与

高齢者ではメトロニダゾールに関連する有害事象のモニタリングが推奨される（**臨床薬理**および**使用上の注意**参照）。肝機能が低下している高齢者ではメトロニダゾールの濃度が上昇する可能性があるので，メトロニダゾールの用量調整が必要な場合がある（**用法・用量**参照）。

小児等への投与

小児患者における安全性および有効性は確立されていない。

副作用

メトロニダゾール投与中，以下の副作用も報告されている。

中枢神経系：メトロニダゾールの投与を受けた患者において報告されている最も重篤な副作用は，痙攣性発作，脳症，無菌性髄膜炎，視神経ニューロパチーおよび末梢性ニューロパチー（後者は主に四肢のしびれ感や錯感覚を特徴とする）である。メトロニダゾールの長期的な投与を受けている患者の一部で持続的な末梢性ニューロパチーが報告されているため，神経系の症状があらわれた場合はただちに本剤を中止し，担当医に報告するように，患者に明確に警告すること。加えて，頭痛，失神，浮動性めまい，回転性めまい，協調運動障害，運動失調，錯乱，構語障害，易刺激性，うつ病，脱力および不眠症が患者から報告されている（**警告**参照）。

メトロニダゾール投与中，以下の副作用も報告されている。

胃腸：最も高頻度の副作用は，胃腸系に関係するものであり，特によく認められるのは，悪心（ときに頭痛を伴う），食欲不振および時に嘔吐，下痢，上腹部不快感，腹部仙痛および便秘である。

口腔：鋭い不快な金属味はよく見られる。舌苔，舌炎および口内炎が認められており，これらは，有効な治療の実施中に起こることがあるカンジダの突然の異常増殖に伴って生じることがある。

皮膚：紅斑性皮疹およびそう痒症

造血系：可逆的な好中球減少症（白血球減少症），まれに，可逆的な血小板減少症

局所反応：点滴静注後の血栓性静脈炎。この反応は，長期にわたる静脈カテーテル留置を避けることで最小限に抑えるまたは予防することができる。

心血管：心電図波形に T 波平低が認められることがある。

過敏症：蕁麻疹，紅斑性皮疹，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，潮紅，鼻閉，口内（または腟，外陰部）乾燥および発熱

腎臓：排尿困難，膀胱炎，多尿，失禁および骨盤の圧迫感。100,000 例中約 1 例で，濃色尿の発現が報告されている。この現象の原因と考えられる色素は明確に同定されていないものの，メトロニダゾールの代謝物であることはほぼ間違いなく，臨床的な意義はないと考えられる。

その他：腟のカンジダ増殖，性交困難，性欲低下，直腸炎，時に「血清病」に似る，一過性の関節痛。まれな症例として，膵炎が発現し，本剤の投与中止により軽快したことが報告されている。クローン病患者では，胃腸がんおよびある種の腸管外のがんの発生率が上昇することが知られている。また，高用量のメトロニダゾールの長期投与を受けたクローン病患者における乳がんおよび結腸がんも医学文献において報告されている。因果関係は確立されていない。クローン病は Flagyl I.V.の適応として承認されていない。

過量投与

Flagyl I.V.の推奨用量を超える用量の使用が報告されている。これには，27 mg/kg，1 日 3 回を 20 日間使用した例，初回負荷投与量として 75 mg/kg を単回投与後，7.5 mg/kg を維持用量として使用した例などがある。これらの 2 例のいずれにおいても副作用は報告されていない。

自殺企図および偶発的過量投与において，メトロニダゾールの最大 15 g の単回経口投与が報告されている。報告された症状には，悪心，嘔吐および運動失調などがある。

悪性腫瘍治療の放射線増感剤としての経口メトロニダゾールの検討が行われている。6～10.4 g の 5～7 日間の隔日投与後に，痙攣発作および末梢性ニューロパチーを含む神経毒性作用が報告されている。

過量投与の治療法

メトロニダゾールの過量投与に特異的な解毒剤はないので，対症的な支持療法により患者を管理すること。

用法・用量

嫌気性菌感染症の治療

成人における推奨投与スケジュールは以下の通りである：

初回負荷投与量　　15 mg/kg を 1 時間以上かけて点滴静注（体重 70 kg の成人で約 1 g）。

維持用量　　7.5 mg/kg を 1 時間以上かけて 6 時間ごとに点滴静注（体重 70 kg の成人で約 500 mg）。最初の維持用量は，初回負荷投与量開始から 6 時間後に開始すること。

疾患の重症度および Flagyl I.V.投与に対する患者の反応に基づき，必要な場合は非経口投与から経口 Flagyl（メトロニダゾール）に変更してもよい。成人の通常の経口用量は 7.5 mg/kg の 6 時間ごと投与（体重 70 kg の成人で約 500 mg）である。

24 時間で最大 4 g を超えないこと。

通常の投与期間は 7～10 日間であるが，骨および関節，下気道，および心内膜の感染症の場合は投与期間の延長が必要な場合がある。

用量の調整：

重度の肝機能障害を有する患者

重度の肝機能障害を有する患者

重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh C）においては，メトロニダゾールの用量は 50%減量すること（**臨床薬理**および**使用上の注意**参照）。

血液透析を受けている患者

血液透析によりメトロニダゾールとその代謝物は全身循環から相当量が除去される。メトロニダゾールのクリアランスは使用する透析膜，透析時間，およびその他の要因により異なる。メトロニダゾールの投与と透析との間に間隔をあけることができない場合には，患者の臨床症状に応じて，透析後にメトロニダゾールを追加投与することも考慮する必要がある（**臨床薬理**参照）。

予防

直腸結腸の汚染手術または汚染の可能性がある手術における術後感染症の予防を目的として，手術時に予防的に用いる場合，成人の推奨投与法は以下の通りである。

a. 15 mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注し，手術の約 1 時間前に完了させる。その後，

b. 初回投与の 6 時間後および 12 時間後に，7.5 mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注する。

（1）術前の初回投与は手術の約 1 時間前に完了して，最初の切開の時点で，本剤が十分な血清および組織中濃度に達しているようにすること，（2）必要に応じ，有効な薬物濃度を維持するため Flagyl I.V.を 6 時間間隔で投与することが重要である。Flagyl I.V.を予防的に用いる場合，前述のガイドラインに従い，手術当日のみとすること。

注意：Flagyl I.V.（metronidazole hydrochloride）を投与する際は，必ず持続点滴または間欠的点滴でゆっくり点滴静注すること。メトロニダゾールとその他の薬剤を含有する静注用の混合物は避けること。主要な経静脈輸液システムと併用する場合，メトロニダゾール点滴時は主要な輸液を中止すること。薬液と接触する部分にアルミニウムを含有する器具（例：針，カニューレ）を使用しないこと。

Flagyl I.V.の溶解後の製剤は pH が低い（0.5～2.0）ため，直接静注（ボーラス静注）できない。Flagyl I.V.を点滴静注するには，さらに希釈して中和しなければならない。

Flagyl I.V.は以下の 2 段階で調製して使用する。

注：混合順序が重要である。

A. 溶解

B. 点滴静注液で希釈し，次に希釈した液に炭酸水素ナトリウム注射液を加えて中和する。

溶解：溶液を調製するには，注射用滅菌水（USP），注射用静菌水（USP），0.9%塩化ナトリウム注射液（USP），静菌 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）のうち，いずれかの溶解液 4.4 mL を加え，よく混和する。その結果得られるおおよその採取可能量は 5.0 mL で，おおよその濃度は 100 mg/mL である。

溶解した製剤の pH の範囲は 0.5～2.0 である。溶解した Flagyl I.V.は微黄色～黄緑色澄明である。

点滴静注液中での希釈：適切に溶解した Flagyl I.V.（metronidazole hydrochloride）を，ガラスまたはプラスチック製の点滴静注液の容器に 8 mg/mL を超えないように溶解した製剤を加える。0.9%塩化ナトリウム注射液（USP），5%ブドウ糖注射液（USP），乳酸加リンゲル液（USP）のうち，いずれの点滴静注液を用いてもよい。**投与前に中和が必要である。**最終的な製剤をよく混和し，24 時間以内に使用すること。

点滴静注液の中和：Flagyl I.V.を含有する点滴静注液に，使用する Flagyl I.V. 500 mg 当たり約 5 mEq の炭酸水素ナトリウム注射液を加えて中和する。よく混和すること。中和した点滴静注液の pH は約 6.0～7.0 となる。中和すると二酸化炭素ガスが発生する。容器内のガス圧を軽減する必要があることがある。

注：1 バイアル（500 mg）の内容量を希釈および中和すると 100 mL となり，濃度は 5 mg/mL となる。中和すると溶解度が低下して沈殿が生じることがあるため，中和後の点滴静注液中の Flagyl I.V.の濃度が 8 mg/mL を超えないようにすること。**中和後の溶液を冷蔵庫で保存しないこと。**冷蔵庫に保存すると，沈殿が生じることがある。

貯法および安定性：溶解後の Flagyl I.V.のバイアルは，室内散光下，86°F（30°C）以下で保存する時，96 時間化学的に安定である。

希釈および中和した Flagyl I.V.を含有する点滴静注液は，混和してから 24 時間以内に使用すること。

非経口製剤は，溶液および容器が観察可能な場合は必ず，投与前に微粒子および変色の目視検査を行うこと。溶液に濁りや沈殿が認められる場合や，密栓が完全でない場合は使用しないこと。

滅菌済みの器具を使用すること。静注用の装置は少なくとも 24 時間に 1 回は交換することを推奨する。

供給形態

Flagyl（metronidazole hydrochloride）I.V.，無菌は，1 バイアル中，メトロニダゾールとして 500 mg を含有する単回用凍結乾燥バイアルとして，個別包装して 10 バイアル入りの箱で提供される。

溶解前の Flagyl I.V.は 77°F（25°C）以下で遮光して保存すること。

参考文献

1 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—Eighth Edition*. CLSI document M11-A8, CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2012.

2 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement,* CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013.

処方せん医薬品

Distributed by

Pfizer

G.D. Searle

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0428-3.0

2013 年 9 月改訂

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERSTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Metronidazole 5 mg/ml Solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITIONS

Each ml of solution for infusion contains 5mg metronidazole.

Each 100ml of solution for infusion contains 500mg metronidazole.

Excipients:

Each ml of solution for infusion contains 0.1384 mmol (3.2602mg) sodium.

Each 100ml of solution for infusion contains 13.84 mmole (or 326.02 mg) sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion

A clean, bright, pale yellow sterile isotonic solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Metronidazole 5mg/ml solution for infusion is indicated in adults and children when oral medication is not possible in:

- The prophylaxis of pre/postoperative infections due to sensitive anaerobic bacteria particularly species of Bacteroides and anaerobic Streptococci, during abdominal, gynaecological, gastrointestinal or colorectal surgery which carries a high risk of occurrence of this type of infection. The solution may also be used in combination with an antibiotic active against aerobic bacteria.

- The treatment of severe intra-abdominal and gynaecological infections in which sensitive anaerobic bacteria particularly Bacteriodes and anaerobic Streptococci have been identified or are suspected to be the cause.

Consideration should be give to official guidance on the appropriate use of antimicrobial agents.

4.2 Posology and Method of Administration

Method of administration

Metronidazole 5mg/ml solution for infusion should be infused intravenously at an approximate rate of 5 ml/minute (or one bag infused over 20 to 60 minutes). Oral medication should be substituted as soon as feasible.

Prophylaxis against post-operative infections caused by anaerobic bacteria:

Primarily in the context of abdominal (especially colorectal) and gynaecological surgery.

Antibiotic prophylaxis duration should be short, mostly limited to the post operative period (24 hours but never more than 48 hours). Various schedules are possible.

Adults: Intravenous injection of single dose of 1000mg-1500mg, 30-60 minutes preoperatively or alternatively 500mg immediately before, during or after operation, then 500mg 8-hourly.

Children <12 years: 20-30 mg/kg as a single dose given 1-2 hours before surgery

Newborns with a gestational age <40 weeks: 10 mg/kg body weight as a single dose before operation.

The Elderly: Caution is advised in the elderly, particularly at high doses, although there is limited information available on modification of dosage.

Anaerobic infections:

Intravenous route is to be used initially if patients symptoms preclude oral therapy. Various schedules are possible.

Adults: 1000mg - 1500mg daily as a single dose or alternatively 500mg every 8 hours.

Children > 8weeks to 12 years of age: The usual daily dose is 20-30mg/kg/day as a single dose or divided into 7.5 mg/kg given every 8 hours. The usual daily dose may be increased to 40mg/kg, depending on the severity of the infection. Duration of the treatment is usually 7 days.

Children <8 weeks of age: 15 mg/kg as a single dose daily or divided into 7.5 mg/kg every 12 hours.

In newborns with a gestation age <40 weeks, accumulation of metronidazole can occur during the first week of life, why the concentrations of metronidazole in serum should preferable be monitored after a few days of therapy.

Bacterial vaginosis:
Adolescents: 400 mg twice daily for 5-7 days or 2000 mg as a single dose

Urogenital trichomoniasis:
Adults and adolescents: 2000 mg as a single dose or 200 mg 3 times daily for 7 days or 400 mg twice daily for 5-7 days

Children < 10 years: 40 mg/kg orally as a single dose or 15 – 30 mg/kg/day divided in 2-3 doses for 7 days; not to exceed 2000 mg/dose

Giardiasis:
> 10 years: 2000 mg once daily for 3 days, or 400 mg three times daily for 5 days, or 500 mg twice daily for 7 to 10 days
Children 7 to 10 years: 1000 mg once daily for 3 days
Children 3 to 7 years: 600 to 800 mg once daily for 3 days
Children 1 to 3 years: 500 mg once daily for 3 days

Alternatively, as expressed in mg per kg of body weight: 15-40 mg/kg/day divided in 2-3 doses.

Amoebiasis:
> 10 years: 400 to 800 mg 3 times daily for 5-10 days
Children 7 to 10 years: 200 to 400 mg 3 times daily for 5-10 days
Children 3 to 7 years: 100 to 200 mg 4 times daily for 5-10 days
Children 1 to 3 years: 100 to 200 mg 3 times daily for 5-10 days

Alternatively, doses may be expressed by body weight: 35 to 50 mg/kg daily in 3 divided doses for 5 to 10 days, not to exceed 2400 mg/day

Eradication of Helicobacter pylori in paediatric patients:
As a part of a combination therapy, 20 mg/kg/day not to exceed 500 mg twice daily for 7-14 days. Official guidelines should be consulted before initiating therapy

The Elderly: Caution is advised in the elderly, particularly at high doses, although there is limited information available on modification of dosage.

Oral medication could be given, at the same dose regimen. Oral medication should be substituted as soon as feasible.

Duration of Treatment

Treatment for seven to ten days should be satisfactory for most patients but, depending upon clinical and bacteriological assessments, the physician might decide to prolong treatment e.g. for the eradication of infection from sites which cannot be drained or are liable to endogenous recontamination by anaerobic pathogens from the gut, oropharynx or genital tract.

Patients with renal failure

Routine adjustments of the dosage of Metronidazole are not considered necessary in the presence of renal failure.

No routine adjustment in the dosage of Metronidazole needs to be made in patients with renal failure undergoing intermittent peritoneal dialysis (IDP) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). However dosage reduction may be necessary when excessive concentrations of metabolites are found.

In patients undergoing haemodialysis, Metronidazole should be re-administered immediately after haemodialysis.

Patients with advanced hepatic insufficiency
In patients with advanced hepatic insufficiency a dosage reduction with serum level monitoring is necessary.

4.3 Contra -indications

Known hypersensitivity to Metronidazole or other imidazole derivatives or any of the excipients (see 6.1 List of excipients).

Metronidazole is contraindicated in the first trimester of pregnancy.

Use of Metronidazole is contraindicated in patients with end stage liver damage, hematopoietic disorders and uncontrolled diseases of the central or peripheral nervous system.

4.4 Special warning and Precautions for use

Liver disease:

Metronidazole is mainly metabolized by hepatic oxidation. Substantial impairment of Metronidazole clearance may occur in the presence of advanced hepatic insufficiency. The risk/benefit ratio of using Metronidazole to treat trichomoniasis in such patients should be carefully considered (for dosage adjustment see section 4.2). Plasma levels of Metronidazole should be closely monitored.

Active Central Nervous System disease:
Metronidazole should be used with caution in patients with active disease of the Central Nervous System. The treatment should be withdrawn in case of ataxia, dizziness, or confusion. The risk of aggravation of the neurological state should be considered in patients suffering from severe central and peripheral neurological diseases, fixed or progressive paraesthesia and epilepsy. Caution is required in patients with active disease of the central nervous system except for brain abscess.

Renal Disease:

Metronidazole is removed during haemodialysis and should be administered after the procedure is finished.

Sodium restricted patients:

May be harmful to patients on a low sodium diet.

Alcohol:

Patients should be advised not to take alcohol during Metronidazole therapy and at least 48 hours afterwards because of a disulfram-like effect (flushing, vomiting, tachycardia). See Section 4.5.

Intensive or prolonged Metronidazole therapy:
As a rule, the usual duration of therapy with i.v Metronidazole or other imidazole derivatives is usually less than 10 days. This period may only be exceeded in individual cases after a very strict benefit-risk assessment. Only in the rarest possible case should the treatment be repeated. Limiting the duration of treatment is necessary because damage to human germ cells cannot be excluded.

Intensive or prolonged Metronidazole therapy should be conducted only under conditions of close surveillance for clinical and biological effects and under specialist direction. If prolonged therapy is required, the physician should bear in mind the possibility of peripheral neuropathy or leucopenia. Both effects are usually reversible.

In case of prolonged treatment, occurrence of undesirable effects such as paraesthesia, ataxia, dizziness and convulsive crises should be checked. High dose regimes have been associated with transient epileptiform seizures.

Monitoring:

Regular clinical and laboratory monitoring (including leukocyte formula) are advised in cases of high-dose or prolonged treatment, in case of antecedents of blood dyscrasia, in case of severe infection and in severe hepatic insufficiency.

General:
Patients should be warned that Metronidazole may darken urine (due to Metronidazole metabolite).

4.5 Interactions with Other Medicinal products and other forms of interaction

Not recommended concomitant therapy:

Alcohol: Disulfram-like effect (warmth, redness, vomiting, tachycardia).

Alcohol beverage and drugs containing alcohol should be avoided. Patients should be advised not to take alcohol during Metronidazole therapy and at least 48 hours afterwards because of a disulfram-like (antabuse effect) reaction (flushing, vomiting, tachycardia).

Concomitant therapy requiring special precautions:

Oral anticoagulants (warfarin): increase of the effects of oral anticoagulants and the risk of haemorrhage (decrease in its liver catabolism). Prothrombin time should be monitored more frequently. The dose of oral anticoagulants should be adjusted during the treatment with Metronidazole and 8 days after withdrawal. A large number of patients have been reported showing an increase in oral anticoagulant activity whilst receiving concomitant antibiotic therapy. The infectious and inflammatory status of the patient, together with their age and general well-being are all risk factors in this context. However, in these circumstances it is not clear as to the part played by the disease itself or its treatment in the occurrence of prothrombin time disorders. Some classes of antibiotics are more likely to result in this interaction, notably fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole and some cephalosporins.

Vecuronium (non depolarizing curaremimetic): Metronidazole can potentialise the effects of vecuronium.

Combinations to be considered:

5 Fluoro-uracile: increase in the toxicity of 5 fluoro-uracile due to a decrease of its clearance.

Lithium: lithium retention accompanied by evidence of possible renal damage has been reported in patients treated simultaneously with lithium and Metronidazole. Lithium treatment should be tapered or withdrawn before administering Metronidazole. Plasma concentrations of lithium, creatinine and electrolytes should be monitored in patients under treatment with lithium while they receive Metronidazole.

Barbiturates - Phenobarbital might induce the metabolism of Metronidazole, which could lead to decreased efficacy of Metronidazole.

Cholestyramine may delay or reduce the absorption of Metronidazole.

Concomitant administration of phenytoin and Metronidazole may affect the metabolism of Metronidazole.

Cimetidine inhibits the metabolism of Metronidazole.

Cyclosporine - Case reports indicate that concomitant treatment with Metronidazole and Cyclosporine might lead to increased serum levels of cyclosporine. Cyclosporine concentrations and creatinine levels should be monitored.

Laboratory tests:
Metronidazole may immobilize Treponema and thus may lead to falsely positive Nelson's test.

4.6 Pregnancy and Lactation

Clinical data on a large number of exposed pregnancies and animal data did not show a teratogenic or foetotoxic effect. However unrestricted administration of nitroimidazolene

to the mother may be associated with a carcinogenic or mutagenic risk for the unborn or newborn child.

Therefore Metronidazole should not be given during pregnancy unless clearly necessary. Metronidazole is contraindicated in the first trimester of pregnancy.

Metronidazole is excreted in breast milk. During lactation either breastfeeding or Metronidazole should be discontinued.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies have been performed following intravenous treatment with Metronidazole on the ability to drive and use machines. Therefore it is recommended that patients should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Common undesirable effects (>1/100 <1/10):
Gastrointestinal tract: diffuse symptoms of intolerance (like nausea, vomiting), metallic taste, stomatitis and glossitis and dry mouth; myalgia.

Uncommon undesirable effects (>1/1000, <1/100):
Leucopenia, headaches and weakness.

Rare undesirable effects (>1/10,000, <1/1000):
General: fever, skin rashes, urticaria, erythema multiforme anaphylactic shock, Quincke oedema, pustolosis.

Neurology: drowsiness, dizziness, ataxia, peripheral neuropathy or transient epileptiform seizures, hallucinations.

Blood: agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia. Blood dyscrasia is generally reversible but fatal cases have been reported.

Liver: Abnormal function tests, cholestatic hepatitis jaundice, pancreatitis; rare and reversible cases of pancreatitis are reported.

Gastrointestinal: Mucositis, epigastralgia, nausea, vomiting, diarrhoea, anorexia.

Urine: darkening of urine.

Eyes: diplopia, myopia.

Herxheimer reaction.

Changes in the blood picture as well as peripheral neuropathy observed after prolonged treatment or high dosages generally abate after treatment withdrawal.

The frequency, type and severity of adverse reactions in children are the same as in adults.

4.9 Overdose

Symptoms
In cases of overdose in adults, the clinical symptoms are usually limited to nausea, vomiting, ataxia and slight disorientation. In a preterm newborn, no clinical or biological sign of toxicity developed.

Treatment
There is no specific treatment for Metronidazole overdose, Metronidazole infusion should be discontinued. Patients should be treated symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic Properties

Metronidazole is an anti-infectious drug belonging to the pharmacotherapeutic group of nitroimidazole derivatives, which have effect mainly on strict anaerobes. This effect is probably caused by interaction with DNS and different metabolites.

Pharmacotherapeutic group: Anti bacterials for systemic use: imidazole derivatives

ATC Code: J01XD01

and

Pharmacotherapeutic group: Anti-protozoals: nitroimidazole derivatives

ATC Code: P01 AB0 1.

Metronidazole has anti bacterial and antiprotozoal actions and is effective against anaerobic bacteria and against Trichomonas vaginalis and other protozoa including Entamoeba histolytica and Giardia lamblia.

Anti-Microbial Spectrum:

The MIC breakpoints separating susceptible from intermediately susceptible and intermediately susceptible from resistant organisms are as following:

$S \leq 4$ mg/l and $R > 4$ mg/l

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information is desirable, particularly when treating severe infections. This information gives only approximate guidance on probabilities whether microorganisms will be susceptible to Metronidazole or not.

Categories
SUSCEPTIBLE *Gram negative aerobes Helicobacter pylori* *Anaerobes* *Bacteroides fragilis* *Bifidobacterium>>resistant (70%)* *Bilophila* Clostridium
Clostridium difficile *Clostridium perfringens* *Eubacterium Fusobacterium* *Peptostreptococcus* *Prevotella* *Porphyromonas* *Veillonella*
RESISTANT *Gram positive aerobes* *Actinomyces* *Anaerobes* *Mobiluncus* *Propionibacterium acnes*
ANTIPARASITIC ACTIVITY *Entamoeba histolytica* *Giardia intestinalis* *Trichomonas vaginalis*

Cross-resistance with tindazol occurs.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution: After administration of a single 500 mg dose, mean Metronidazole peak plasma concentrations of ca. 14-18 µg/ml are reached at the end of a 20 minute infusion. 2-hydroxy-metabolite peak plasma concentrations of ca..3 µg/ml are obtained after a 1 g single i.v. dose. Steady state Metronidazole plasma concentrations of about 17 and 13 -µg/ml are reached after administration of Metronidazole every 8 or 12 hours, respectively.

Plasma protein binding is less than 10%, and the volume of distribution 1.1 ± 0.4 l/kg.

Metabolism: Metronidazole is metabolised in the liver by hydroxylation, oxidation and glucuronidation. The major metabolites are a 2-hydroxy- and an acetic acid metabolite.

Elimination: More than 50% of the administered dose is excreted in the urine, as unchanged Metronidazole (ca. 20% of the dose) and its metabolites. About 20% of the dose is excreted with faeces. Clearance is 1.3 ± 0.3 ml/min/kg, while renal clearance is about 0.15 ml/min/kg. The plasma elimination half-life of Metronidazole is ca. 8 hours, and of the 2-hydroxy-metabolite ca. 10 hours.

Special patient groups: The plasma elimination half-life of Metronidazole is not influenced by renal impairment, however this may be increased for 2-hydroxy- and an acetic acid metabolite. In the case of haemodialysis, Metronidazole is rapidly excreted and the plasma elimination half-life is decreased to ca. 2.5 h. Peritoneal dialysis does not appear to affect the elimination of Metronidazole or its metabolites.

In patients with impaired liver function, the metabolism of Metronidazole is expected to decrease, leading to an increase in the plasma elimination half-life.
In patients with severe liver impairment, clearance may be decreased up to ca. 65%, resulting in an accumulation of Metronidazole in the body.

5.3 Preclinical safety data

Metronidazole has been shown to be non-mutagenic in mammalian cells *in vitro* and *in vivo.*

Metronidazole and a metabolite have been shown to be mutagenic is some tests with non mammalian cells.

Although Metronidazole has been shown to be carcinogenic in certain species of mice, it was not carcinogenic in either rats or guinea pigs. There is no suspicion of carcinogenicity in man.

Further preclinical data on repeated toxicity and toxicity to reproduction add no relevant knowledge for the prescriber.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipient(s)

Citric acid Monohydrate,

Anhydrous Disodium Hydrogen Phosphate,

Sodium Chloride

Water for Injections

6.2 Incompatibilities

Metronidazole 5 mg/ml solution for Infusion should not be mixed with cefamandole nafate, cefoxitin sodium, dextrose 10% w/v, and compound sodium lactate injection, penicillin G potassium.

6.3 Shelf-life

Glass bottle containing 100 ml - 36 months

Plastic bag containing 100 ml - 36 months.

6.4 Special precautions for storage

100 ml glass bottle: Store below 30°C.Do not refrigerate or freeze. Keep bottle in the outer carton in order to protect from light.

100 ml plastic bag: Store below 25°C. Do not refrigerate or freeze. Keep bag in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and content of container

Metronidazole 5 mg/ml Infusion (100 ml) is available in type II glass bottle closed with a bromobutyl rubber closure.

Metronidazole 5 mg/ml Infusion is available in 100ml PVC bag.

Pack sizes: 1 x 100ml glass bottle.

10 x 100ml glass bottle

5 x 100ml PVC bag.

6.6 Instructions for use and handling

The containers are for single use only. Discard any unused portion. Do not reconnect partially used containers.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent, CT13 9NJ
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER (S)

PL 00057 / 1095

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

07/09/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

March 2011

11. LEGAL CATEGORY

POM

Ref: gxMX 2_0

製品特性概要

1. 販売名

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液

2. 組成

点滴静注液 1 mL にメトロニダゾール 5 mg を含有する。

点滴静注液 100 mL にメトロニダゾール 500 mg を含有する。

添加物：

点滴静注液 1 mL にナトリウム 0.1384 mmol（3.2602 mg）を含有する。

点滴静注液 100 mL にナトリウム 13.84 mmol（326.02 mg）を含有する。

全添加物の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

点滴静注液

異物を認めない微黄色澄明な無菌の等張液

4. 臨床に関する項目

4.1. 効能・効果

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液は，以下の適応で経口投与ができない場合に，成人および小児に用いる。

- 嫌気性菌感染症発生のリスクが高い腹部手術，婦人科手術，消化管手術，直腸結腸手術における，本剤に感受性の嫌気性菌（特にバクテロイデス属，嫌気性レンサ球菌属）に起因する術前・術後感染症の予防。また，好気性菌に対する抗菌活性を有する抗生物質と本剤を併用してもよい。
- 本剤に感受性の嫌気性菌（特にバクテロイデス属，嫌気性レンサ球菌属）が同定されたか，または原因菌として疑われる重度の腹腔内感染症および婦人科感染症の治療

抗菌薬の適正使用に関する公式のガイダンスを考慮すること。

4.2. 用法・用量

投与法

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液は，約 5 mL/分の速度で（または 1 袋を 20～60 分かけて）点滴静注する。経口投与が可能になり次第，経口投与に切り替えること。

嫌気性菌に起因する術後感染症の予防：

主に腹部（特に結腸直腸）および婦人科系の手術において行う。

抗生物質の予防的投与は短期にとどめ，主に術後期（24 時間投与するが，48 時間を超えない）に限定すること。さまざまな投与スケジュールが可能である。

成人：術前に 1000～1500 mg を 30～60 分間かけて単回点滴静注するか，手術直前，術中または術後に 500 mg 投与し，その後 8 時間ごとに 500 mg を投与する。

12 歳未満の小児：手術の 1～2 時間前に 20～30 mg/kg を単回投与する。

在胎 40 週未満の新生児：術前に体重 1 kg 当たり 10 mg を単回投与する。

高齢者：高齢者においては，用量変更に関して入手可能な情報は限られているものの，特に高用量では慎重に投与することが推奨される。

嫌気性菌感染症：

患者の状態により，経口投与が困難な場合には，最初に静注投与を行う。さまざまな投与スケジュールが可能である。

成人：1000～1500 mg/日を単回投与するか，500 mg を 8 時間ごとに投与する。

生後 8 週超～12 歳の小児：通常 1 日量は 20～30 mg/kg/日で，単回投与するか，7.5 mg/kg に分けて 8 時間ごとに投与する。通常 1 日量は，感染症の重症度に応じて 40 mg/kg まで増量してよい。投与期間は通常，7 日間とする。

生後 8 週未満の小児：1 日 15 mg/kg を単回投与するか，7.5 mg/kg に分けて 12 時間ごとに投与する。

在胎 40 週未満の新生児においては，生後 1 週間にメトロニダゾールの蓄積が生じる可能性がある。そのため，治療開始から数日間は血清中のメトロニダゾール濃度をモニタリングすることが望ましい。

細菌性膣炎：

青少年：400 mg 1 日 2 回を 5～7 日間投与するか，2000 mg を単回投与する。

泌尿生殖器トリコモナス症：

成人および青少年：2000 mg を単回投与するか，200 mg 1 日 3 回を 7 日間投与するか，400 mg 1 日 2 回を 5～7 日間投与する。

10 歳未満の小児：40 mg/kg を単回経口投与するか，15～30 mg/kg/日を 2～3 回に分けて 7 日間投与するが，1 回の投与量は 2000 mg を超えないこと。

ジアルジア症：

*10 歳以上：*2000 mg 1 日 1 回を 3 日間投与，400 mg 1 日 3 回を 5 日間投与，または 500 mg 1 日 2 回を 7～10 日間投与する。
*7～10 歳の小児：*1000 mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。
*3～7 歳の小児：*600～800 mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。
*1～3 歳の小児：*500 mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。

または，体重 1 kg 当たりの用量（mg）の場合：15～40 mg/kg/日を 2～3 回に分けて投与する。

アメーバ症：

*10 歳超：*400～800 mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。
*7～10 歳の小児：*200～400 mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。
*3～7 歳の小児：*100～200 mg 1 日 4 回を 5～10 日間投与する。
*1～3 歳の小児：*100～200 mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。

または，体重 1 kg 当たりの用量（mg）の場合：1 日 35～50 mg/kg を 3 回に分けて 5～10 日間投与する。2400 mg/日を超えないこと。

小児患者におけるヘリコバクター・ピロリ除菌：

併用療法の一環として，500 mg 1 日 2 回を上限とし，20 mg/kg/日を 7～14 日間投与する。治療開始前に公式ガイドラインを参照すること。

高齢者：高齢者においては，用量変更に関して入手可能な情報は限られているものの，特に高用量では慎重に投与することが推奨される。

同じ投与法で経口剤の投与も可能である。経口投与が可能になり次第，経口投与に切り替えること。

投与期間

ほとんどの患者では 7～10 日間投与で十分であるが，臨床評価および細菌学的評価次第では，たとえば，ドレナージが不可能な部位や，腸，中咽頭，生殖器等からの嫌気性病原体の内因性の再汚染が生じるおそれのある部位から感染を根絶する場合等には，医師の判断で投与を延長してもよい。

腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者において，メトロニダゾールの定期用量調整の必要はないと考えられる。

間欠的腹膜透析（IDP）または連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている腎機能障害患者で，メトロニダゾールの定期用量調整を行う必要はない。しかし，代謝物濃度の過度の上昇が認められた場合は，用量を減量することが必要と考えられる。

血液透析を受けている患者では，血液透析後ただちにメトロニダゾールを再投与すること。

重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者では，血清中濃度をモニタリングしながら用量を減量する必要がある。

4.3. 禁忌

メトロニダゾールまたはその他のイミダゾール誘導体，もしくはいずれかの添加物に対する過敏症の既往歴のある患者（6.1 添加物一覧参照）。

妊娠第 1 期においては，メトロニダゾールは禁忌である。

末期肝障害，造血障害，中枢神経系または末梢神経系のコントロール不良の疾患を有する患者へのメトロニダゾールの投与は禁忌である。

4.4. 警告および使用上の注意

肝疾患：

メトロニダゾールは主に肝臓で酸化されて代謝される。重度の肝機能障害を有する患者では，メトロニダゾールのクリアランスに重大な障害が生じる可能性がある。そのような患者においては，トリコモナス症の治療にメトロニダゾールを使用するリスク／ベネフィット比を慎重に検討すること（用量調整については 4.2 項参照）。血漿中メトロニダゾール濃度を緊密にモニタリングすること。

中枢神経系の活動性疾患：

メトロニダゾールは，中枢神経系の活動性疾患を有する患者には慎重に投与すること。運動失調，浮動性めまい，錯乱があらわれた場合は投与を中止すること。中枢神経系および末梢神経系の重度疾患，固定性または進行性の錯感覚およびてんかんを有する患者では，神経学的状態が悪化するリスクを考慮すること。脳膿瘍以外の中枢神経系の活動性疾患を有する患者には慎重に投与すること。

腎疾患：

メトロニダゾールは血液透析で除去されるので，血液透析終了後にメトロニダゾールを投与すること。

ナトリウムが制限されている患者：

低ナトリウム食を摂取している患者には有害となる可能性がある。

アルコール：

メトロニダゾールの投与中および投与後少なくとも 48 時間は，ジスルフィラム様作用（潮紅，嘔吐，頻脈）が起こる可能性があるため，飲酒を避けるように患者に助言すること。4.5 項参照。

メトロニダゾールの集中投与または長期投与：

原則として，メトロニダゾール静注またはその他のイミダゾール誘導体の通常の投与期間は 10 日未満である。個々の症例でベネフィット／リスクを厳重に評価した場合のみ，この期間を超えてもよい。ごくまれな場合のみ，投与を繰り返すことができる。ヒト生殖細胞の損傷が否定できないため，投与期間を限定する必要がある。

メトロニダゾールの集中投与または長期投与は，臨床効果および生物学的効果を厳密に評価するという条件の下で，専門家の指示に従ってのみ行うこと。長期投与が必要な場合は，医師は末梢性ニューロパチーまたは白血球減少の可能性を念頭に置くこと。いずれの作用も通常は可逆的である。

長期投与を行う場合，錯感覚，運動失調，浮動性めまい，痙攣性クリーゼ等の望ましくない作用が起こっていないか確認すること。高用量レジメンに伴い，一過性のてんかん様痙攣発作が認められている。

モニタリング：

高用量投与または長期投与を行う場合，先行する血液疾患がある場合，重度感染症の場合，重度肝機能障害の場合には，臨床所見と検査所見（白血球分画を含む）のモニタリングを定期的に行うことが推奨される。

一般：

メトロニダゾールにより尿の色が濃くなる可能性があることを患者に警告すること（メトロニダゾール代謝物に起因）。

4.5. 他の薬剤との相互作用およびその他の相互作用

推奨されない併用薬：

アルコール：ジスルフィラム様作用（熱感，発赤，嘔吐，頻脈）

アルコール飲料およびアルコールを含有する薬剤は避けること。メトロニダゾール投与中および投与後少なくとも 48 時間は，ジスルフィラム様（アンタビュース様）作用（潮紅，嘔吐，頻脈）のため，飲酒を避けるように患者に助言すること。

特別な注意が必要な併用薬：

経口抗凝固剤（ワルファリン）：経口抗凝固剤の作用の亢進，出血のリスク上昇（肝臓での抗凝固剤の異化作用の低下）。プロトロンビン時間のモニタリングの頻度を増やすこと。メトロニダゾール投与中および投与中止から 8 日間は経口抗凝固剤の用量を調整すること。多数の患者で，抗生物質を併用投与したときに経口抗凝固剤の活性の上昇が認められていることが報告されている。このような状況では，患者の感染および炎症の状態のほか，年齢および全般的な健康状態がすべてリスク因子である。しかし，このような場合に，疾患自体またはプロトロンビン時間の異常に対する治療が果たす役割については明らかでない。抗生物質のクラスによってはこの相互作用が生じやすいものがあり，フルオロキノロン系，マクロライド系，サイクリン系，コトリモキサゾール，一部のセファロスポリン系は特に生じやすい。

ベクロニウム（非脱分極性クラーレ様作用薬剤）：メトロニダゾールがベクロニウムの作用を増強させる可能性がある。

考慮すべき併用薬：

5-フルオロウラシル：5-フルオロウラシルのクリアランスが低下するため，毒性が増強する。

リチウム：リチウムとメトロニダゾールの併用投与を受けた患者において，腎障害の可能性を示す所見を伴うリチウムの貯留が報告されている。メトロニダゾールを投与する前に，リチウムの用量を漸減するか投与を中止すること。メトロニダゾール投与中の患者にリチウムを投与する場合は，血漿中リチウムクレアチニンおよび電解質濃度のモニタリングを行うこと。

バルビツール酸—フェノバルビタールはメトロニダゾールの代謝を誘導し，メトロニダゾールの作用を減弱する可能性がある。

コレスチラミンはメトロニダゾールの吸収を遅延または抑制する可能性がある。

フェニトインとメトロニダゾールを併用投与すると，メトロニダゾールの代謝に影響を及ぼす可能性がある。

シメチジンはメトロニダゾールの代謝を阻害する。

シクリスポリン—メトロニダゾールとシクロスポリンを併用投与すると，血清中シクロスポリン濃度が上昇する可能性があることが症例報告から示唆されている。シクロスポリン濃度およびクレアチニン濃度をモニタリングすること。

臨床検査：

メトロニダゾールはトレポネーマを不動化することがあり，そのためネルソン試験が偽陽性となることがある。

4.6. 妊娠および授乳

本剤使用下での多数の妊娠の臨床データおよび動物データからは，催奇形性作用または胎児毒性作用は認められなかった。しかし，母親に nitroimidazolene を無制限に投与すると，胎児または新生児へのがん原性または変異原性のリスクを増加する可能性がある。

したがって，妊娠中は明らかに必要でない限り，メトロニダゾールを投与しないこと。妊娠第 1 期においては，メトロニダゾールは禁忌である。

メトロニダゾールは母乳中に移行する。授乳期間中は，授乳またはメトロニダゾールのいずれかを中止すること。

4.7. 自動車の運転および機械操作に対する影響

メトロニダゾール静注後の自動車の運転および機械操作の能力に関する試験は実施されていない。したがって，患者は自動車の運転または機械操作を行わないことが推奨される。

4.8. 副作用

高頻度の副作用（>1/100，<1/10）：
胃腸：不耐性の広範な症状（悪心，嘔吐など），金属味，口内炎および舌炎および口内乾燥；筋肉痛

低頻度の副作用（>1/1000，<1/100）：
白血球減少，頭痛および脱力

まれな副作用（>1/10,000，<1/1000）：
一般：発熱，皮膚発疹，蕁麻疹，多形性紅斑，アナフィラキシーショック，クインケ浮腫，膿疱症

神経：傾眠状態，浮動性めまい，運動失調，末梢性ニューロパチーまたは一過性てんかん様痙攣発作，幻覚

血液：無顆粒球症，好中球減少症，血小板減少症，汎血球減少症。血液疾患は一般に可逆的だが，死亡例の報告がある。

肝臓：肝機能検査値異常，胆汁うっ滞性肝炎による黄疸，膵炎；まれな可逆的な膵炎が報告されている。

胃腸：粘膜炎，上腹部痛，悪心，嘔吐，下痢，食欲不振

尿：尿の暗色化

眼：複視，近視

ヘルクスハイマー反応

血液像の変化および長期投与または高用量投与後に認められる末梢性ニューロパチーは，一般に投与を中止すると軽減する。

小児における副作用の頻度，種類，重症度は成人と同様である。

4.9. 過量投与

症状

成人の過量投与の症例において，臨床症状は通常，悪心，嘔吐，運動失調，軽微な失見当識に限られる。早産児において，毒性の臨床徴候または生物学的徴候は生じなかった。

治療

メトロニダゾールの過量投与に特異的な治療法はない。メトロニダゾールの点滴を中止し，治療は対症的に行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

メトロニダゾールは，ニトロイミダゾール誘導体の薬効群に属する抗感染症薬であり，主に偏性嫌気性菌に作用する。この作用は，おそらく DNA と各種代謝物の相互作用により生じると考えられる。

薬効群：全身用抗菌薬：イミダゾール誘導体

ATC コード：J01XD01

および

薬効群：抗原虫薬：ニトロイミダゾール誘導体

ATC コード：P01 AB0 1

メトロニダゾールは抗菌活性および抗原虫活性を有し，嫌気性菌ならびに膣トリコモナスおよび赤痢アメーバ，ランブル鞭毛虫等のその他の原虫に対して有効である。

抗菌スペクトル：

菌の薬剤感受性の「感受性あり」と「中程度」および「中程度」と「耐性あり」を分ける MIC ブレイクポイントを以下に示す。

S ≤ 4 mg/L および R > 4 mg/L

特定の種属の獲得耐性の保有率には地域差がある可能性があり，また時とともに変化する可能性があるので，特に重度感染症を治療する場合は，各地の情報を入手することが望ましい。以下の情報は，微生物がメトロニダゾールに対する感受性を有するか否かの可能性について，おおよそのガイダンスのみを示すものである。

分類
感受性あり *グラム陰性好気性菌* *ヘリコバクター・ピロリ* *嫌気性菌* *バクテロイデス・フラジリス* *ビフィドバクテリウム属>>耐性（70%）* *バイロフィラ属* *クロストリジウム属*
クロストリジウム・ディフィシル *クロストリジウム・パーフリンジェンス* *ユウバクテリウム属* *フソバクテリウム属* *ペプトストレプトコッカス属* *プレボテラ属* *ポルフィロモナス属* *ベイロネラ属*
耐性あり *グラム陽性好気性菌* *アクチノミセス属* *嫌気性菌* *モビルンカス属* *プロピオニバクテリウム・アクネス*
抗寄生虫活性 *赤痢アメーバ* *ランブル鞭毛虫* *腟トリコモナス*

チニダゾールとの交叉耐性が生じる。

5.2. 薬物動態学的特性

分布：500 mg を 20 分かけて単回投与したとき，点滴終了時にメトロニダゾールは最高血漿中濃度（平均値：約 14～18 µg/mL）に達する。1 g を単回静脈内投与したとき，ヒドロキシメトロニダゾールの最高血漿中濃度は約 3 µg/mL となる。メトロニダゾールを 8 時間または 12 時間ごとに投与したとき，定常状態の血漿中メトロニダゾール濃度は，それぞれ約 17 µg/mL および 13 µg/mL となる。

血漿蛋白結合率は 10%未満，分布容積は 1.1 ± 0.4 L/kg である。

代謝：メトロニダゾールは肝臓で水酸化，酸化およびグルクロン酸抱合を受け代謝される。主な代謝物はヒドロキシメトロニダゾールおよび酸代謝物である。

排泄：投与量の 50%以上がメトロニダゾールの未変化体（投与量の約 20%）およびその代謝物として尿中に排泄される。投与量の約 20%が糞中に排泄される。クリアランスは 1.3 ± 0.3 mL/min/kg

であり，腎クリアランスは約 0.15 mL/min/kg である。血漿中消失半減期はメトロニダゾールが約 8 時間，ヒドロキシメトロニダゾールが約 10 時間である。

特別な患者集団：メトロニダゾールの血漿中消失半減期は腎障害の影響を受けないが，ヒドロキシメトロニダゾールおよび酸代謝物では延長することがある。血液透析を受けている患者では，メトロニダゾールが速やかに排泄され，血漿中消失半減期約 2.5 時間に短縮する。腹膜透析はメトロニダゾールまたはその代謝物の消失に影響を及ぼさないと考えられる。

肝機能障害患者では，メトロニダゾールの代謝が低下し，血漿中消失半減期が延長すると予想される。重度の肝機能障害患者では，クリアランスが最大で約 65%低下し，その結果メトロニダゾールが体内に蓄積される可能性がある。

5.3. 非臨床安全性データ

メトロニダゾールは，*in vitro* および *in vivo* で哺乳類細胞において変異原性を示さないことが明らかになっている。

メトロニダゾールおよびその代謝物は，非哺乳類細胞を用いた一部の試験において変異原性を示すことが明らかになっている。

メトロニダゾールは特定の種のマウスにおいてがん原性を示すことが明らかになっているものの，ラット，モルモットのいずれでもがん原性を示さなかった。ヒトにおけるがん原性の疑いはない。

反復投与毒性および生殖発生毒性に関する追加の非臨床データからは，処方時に関連する追加の知見は得られなかった。

6. 製剤に関する項目

6.1. 添加物一覧

クエン酸一水和物

無水リン酸水素二ナトリウム

塩化ナトリウム注射用水

6.2. 配合禁忌

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液を cefamandole nafate，セフォキシチンナトリウム，ブドウ糖注射液 10% w/v および複方乳酸ナトリウム注射液，ベンジルペニシリンカリウムと混合しないこと。

6.3. 有効期間

100 mL 入りガラスボトル—36 ヵ月

100 mL 入りプラスチックバッグ—36 ヵ月

6.4. 保存上の特別な注意

100 mL ガラスボトル：30°C 以下で保存すること。冷蔵庫または冷凍庫に保管しないこと。遮光のため外箱に入れておくこと。

100 mL プラスチックバッグ：25°C 以下で保存すること。冷蔵庫または冷凍庫に保管しないこと。遮光のためバッグを元の包装に入れておくこと。

6.5. 包装

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液（100 mL）はブロモブチルゴムのゴム栓で密封した Type II のガラスボトルで提供される。

メトロニダゾール 5 mg/mL 点滴静注液は 100 mL PVC バッグ入りで提供される。

包装仕様：　1 × 100 mL ガラスボトル

10 × 100 mL ガラスボトル

5 × 100 mL PVC バッグ

6.6. 使用および取扱いに関する注意

容器は使い切り用である。残液は廃棄すること。部分的に使用した容器を再接続しないこと。

残液や廃棄物は，当該地域の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売販承認取得者

Pfizer Limited
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent, CT13 9NJ
United Kingdom

8. 医薬品販売承認番号

PL 00057 / 1095

9. 初回承認日／承認更新日

07/09/2010

10. 本文改訂日

2011 年 3 月

11. 法的区分

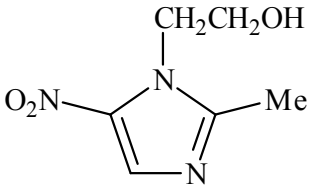
POM

参照：gxMX 2_0

Name of the medicine

Metronidazole.

The structural formula is represented below.



Molecular Formula: $C_6H_9N_3O_3$
Molecular Weight: 171.2
CAS Number: 443-48-1

Description

Metronidazole is 2-(5-nitro-2-methylimidazol-1-yl)ethanol. It is a white or yellowish, crystalline powder, slightly soluble in water, in acetone, in alcohol and in methylene chloride and very slightly soluble in ether.

Metronidazole Intravenous Infusion is an almost colourless to pale yellow, sterile, isotonic, preservative-free, ready to use solution containing Metronidazole BP 5mg/mL, Citric Acid BP 0.36mg/mL, sodium phosphate-dibasic anhydrous 0.6mg/mL and Sodium Chloride BP 7.4mg/mL in Water for Injections BP. Each mL contains 0.135mmoles sodium.

Pharmacology

Class: Antimicrobial agent.
Microbiology: Metronidazole is active *in vitro* against anaerobic bacteria and as an antiprotozoal agent. It does not appear to possess any clinically relevant activity against facultative anaerobes or obligate aerobes. Against susceptible organisms, metronidazole is generally bactericidal at concentrations equal to or slightly higher than the minimal inhibitory concentrations (MIC).
Metronidazole has been shown to have *in vitro* activity against many anaerobic gram-negative bacilli including *Bacteroides fragilis* and other Bacteroides sp., Fusobacterium, Eubacterium, Clostridium and anaerobic Streptococci. Metronidazole is also active against a wide range of pathogenic protozoa including *Trichomonas vaginalis* and other trichomonads, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli* and the causative organisms of active ulcerative gingivitis.
Susceptibility tests
Dilution or diffusion techniques - either quantitative (MIC) or breakpoint, should be used following a regularly updated, recognised and standardised method (e.g. National Committee for Clinical Laboratory Standards). Standardised susceptibility test procedures require the use of laboratory control microorganisms to control the technical aspects of the laboratory procedures.
A report of "Susceptible" indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable. A report of "Intermediate" indicates that the result should be considered equivocal, and if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone, which prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of "Resistant" indicates that the pathogen is not likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable; other therapy should be selected.

Note: The prevalence of resistance may vary geographically for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections.

Pharmacokinetics:
Note: Polarographic estimation of metronidazole in serum or urine tends to give higher values than microbiological assay because the former measures both unchanged drug and metabolites. Erroneously high serum values may be obtained in the presence of severe renal failure because of the retention of metabolites in the blood.

Absorption: Following intravenous infusion, peak plasma levels of metronidazole occur at the end of the infusion.
Distribution: Metronidazole is distributed widely throughout body tissues both intracellularly and extracellularly. It is found in saliva and breast milk in concentrations equivalent to those in plasma. It also crosses the placenta and is found in the CSF. Therapeutic levels have been found in abscesses, bile, CSF, seminal fluid and in synovial fluid.
Protein binding: There is no significant plasma protein binding of metronidazole.
Metabolism: Metronidazole is partly metabolised in the liver by both acid oxidation and glucuronide conjugation. The principal metabolites are the hydroxy metabolite (1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole) and the acid metabolite (1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole). The hydroxy metabolite has approximately 30% of the bioactivity of metronidazole against anaerobic bacteria whereas the acid metabolite has only 5% of the activity of unchanged metronidazole.
Excretion: About 15 to 20% of an administered dose is excreted in the urine as unchanged metronidazole. Overall, about 50-80% of an administered dose is excreted as nitro- containing compounds, of which unchanged metronidazole and the hydroxymethyl homologue each account for about one third. The fate of the remainder of an administered dose is unknown. Metronidazole is also excreted into saliva and breast milk reaching concentrations equivalent to those in plasma.
Half life: The half life of metronidazole after single, intravenous infusion has been reported as 7.3 ± 1.0 hours.

Indications
- treatment of severe anaerobic infection when oral medication is not possible or is contraindicated, when immediate anti-anaerobic therapy is required
- metronidazole may be used prophylactically to prevent infection of the surgical site which may have been contaminated or potentially contaminated with anaerobic organisms. Procedures in which this may be assumed to have happened include appendectomy, colonic surgery, vaginal hysterectomy, abdominal surgery in the presence of anaerobes in the peritoneal cavity and surgery performed in the presence of anaerobic septicaemia

Contraindications
- patients with evidence of a history of blood dyscrasias should not receive the drug since occasionally leucopenia has been observed during its administration
- active organic disease of the central nervous system
- hypersensitivity to metronidazole or other nitroimidazoles

Precautions
- **Long term therapy:** If metronidazole is to be administered for more than 10 days, it is recommended that haematological tests, especially total and differential leukocyte counts, be carried out regularly and that patients be monitored for adverse reactions such as peripheral neuropathy. If leucopenia or abnormal neurological signs occur, the drug should be discontinued immediately.
- **Cardiac function impairment:** Care should be taken because of the sodium content (0.135mmol/mL) in this dosage form.

- **Sodium retention:** Administration of solutions containing sodium ions may result in sodium retention. Care should be taken when administering Metronidazole Intravenous Infusion to patients receiving corticosteroids or patients predisposed to oedema.
- **Central nervous system:** Convulsive seizures and peripheral neuropathy characterised mainly by numbness or paraesthesia of an extremity have been reported. The appearance of abnormal neurological signs demands the prompt evaluation of the benefit/risk ratio of the continuation of therapy.
  Metronidazole should be used with caution in patients with active or chronic severe peripheral or central nervous system diseases due to the risk of neurological damage. Patients should be warned about the potential for confusion, dizziness, hallucinations, convulsions or transient visual disorders.
- **Severe hepatic disease:** Patients with severe hepatic disease metabolise metronidazole slowly, with resultant accumulation of metronidazole and its metabolites in the plasma. Accordingly, for such patients, doses below those usually recommended should be administered cautiously.
- **Interference with clinical, laboratory and other tests:** Metronidazole may show negative interference with continuous flow spectrophotometry of aspartate aminotransferase (previously GOT), so that hepatocellular damage which is detectable by raised serum AST may be missed. Metronidazole may interfere with AST, ALT, LDH, triglycerides or glucose determinations when these are based on the decrease in ultraviolet absorbance which occurs when NADH is oxidised to NAD. Metronidazole interferes with these assays because the drug has an absorbance peak of 322 nanometres at pH 7, which is close to the 340 nanometre absorbance peak of NADH; this causes an increase in absorbance at 340 nanometres resulting in falsely decreased values.
- **Candidiasis:** Candida overgrowth in the gastrointestinal or genital tract may occur during metronidazole therapy and may require treatment with a candicidal drug.
- **Surgical drainage:** Use of metronidazole does not obviate the need for aspiration of pus whenever indicated, such as in amoebic hepatic abscess or abscesses in other inaccessible positions.

Instructions to be given to patients

- patients should be warned to refrain from consumption of alcohol whilst taking metronidazole
- patients should be advised to report any signs of toxicity, especially neurological disturbances, to the doctor
- patients should be warned about the possibility of their urine darkening in colour

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility: Mutagenesis, tumorigenesis: Metronidazole has been found to be mutagenic in bacteria and some animal species. In studies on the mutagenic potential of metronidazole, the Ames mutagenicity test was positive while several nonbacterial tests in animals were negative. In patients suffering from Crohn's disease, metronidazole increased chromosome abnormalities. In addition, the drug has been shown to be tumorigenic in rodents. The benefit/risk ratio should therefore be carefully assessed in each case, particularly in relation to the severity of the disease and the age of the patient.

Carcinogenesis: Metronidazole has shown evidence of tumorigenic activity in a number of studies involving chronic oral administration in mice and rats. Most prominent among the effects in the mouse was the promotion of pulmonary tumorigenesis. This has been observed in multiple studies in that species, including one study in which the animals were dosed on an intermittent schedule (administration during every fourth week only). The published results of one of the mouse studies indicated an increase in the incidence of malignant lymphomas as well as pulmonary neoplasms associated with lifetime feeding of the drug. All these effects were statistically significant.

In the rat, there was a statistically significant increase in the incidence of various neoplasms, particularly mammary tumours, among female rats administered metronidazole over that noted in the concurrent female control groups. Two lifetime tumorigenicity studies in hamsters have been performed and reported to be negative.

Results of a retrospective epidemiological study of 771 women treated with metronidazole for *T. vaginalis* have not revealed any statistically significant increase in cancer incidence over that expected in the normal population. The apparent increase in cervical carcinoma *in situ* in the metronidazole treated group was no different from the incidence in women documented to have had trichomoniasis not treated by metronidazole. Because of the limitations of a relatively small retrospective study, these results do not provide definite answers and the risk of carcinogenicity emphasises the need to avoid indiscriminate use of the drug.

Use in pregnancy: Category B2: Metronidazole should not be given in the first trimester of pregnancy as it crosses the placenta and enters fetal circulation rapidly. Although it has not been shown to be teratogenic in either human or animal studies, such a possibility cannot be excluded.
In addition, the drug has been shown to be tumorigenic in rodents as well as mutagenic *in vitro* and in some animal studies. It is therefore recommended that the drug's use for trichomoniasis in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy be restricted to those in whom local palliative treatment has been inadequate to control symptoms. In life threatening situations the benefit/risk ratio should be carefully considered.
There is some evidence that the fetal alcohol syndrome may be due to small quantities of acetaldehyde rather than alcohol. If this is the case then metronidazole should not be taken in association with alcohol by pregnant women. Metronidazole inhibits aldehyde dehydrogenase thereby permitting accumulation of acetaldehyde which is one of the breakdown products of ethanol.

Use in lactation: Metronidazole is secreted in breast milk. In view of the tumorigenic and mutagenic potential of metronidazole, breast feeding is not recommended.

Interactions with other drugs:

- **Alcohol:** Metronidazole taken in combination with alcohol may produce abdominal cramps, nausea, vomiting, headaches and flushing.
  Patients should be advised not to take alcohol during therapy or for at least one day afterwards because of the possibility of a disulfiram-like reaction.
- **Disulfiram:** In a clinical trial of combined therapy with disulfiram and metronidazole in the treatment of chronic alcoholics, severe acute psychotic reactions occurred in 6 out of 29 patients. Psychotic reactions have been reported in alcohol dependent patients who are receiving metronidazole and disulfiram concurrently. Metronidazole should not be given to patients who have taken disulfiram in the previous two weeks.
- **Warfarin and other coumarin anticoagulants:** Metronidazole has been reported to potentiate the anticoagulant effect of oral anticoagulants, resulting in prolongation of the prothrombin time. Concurrent administration should be avoided if possible. If metronidazole is used in patients receiving an oral anticoagulant, prothrombin time should be monitored and the dosage of the anticoagulant adjusted accordingly.
- **Cyclophosphamide and BCNU (Carmustine):** Metronidazole should be used with caution in patients who are receiving BCNU or cyclophosphamide as a drug interaction shown in mice leads to increased toxicity.
- **Phenobarbitone and phenytoin:** The simultaneous administration of drugs that induce microsomal hepatic enzyme activity, such as phenobarbitone, pentobarbitone or phenytoin, may accelerate the elimination of metronidazole, resulting in reduced plasma concentrations and increased concentrations of its 2-hydroxymethyl metabolite. Impaired clearance of phenytoin has also been reported.
- **Lithium:** Initiation of short-term metronidazole therapy in patients stabilised on relatively high dosages of lithium has been reported to increase serum lithium concentrations, resulting in signs of lithium toxicity in several patients. Serum lithium and serum creatinine levels should be obtained several days after beginning metronidazole therapy to detect any increase that may precede clinical symptoms of lithium intoxication.

- **Cimetidine:** The simultaneous administration of drugs that decrease microsomal hepatic enzyme activity, such as cimetidine, may prolong the half-life and decrease the plasma clearance of metronidazole. It is not clear if ranitidine exerts a similar effect.
- **Corticosteroids:** Care should be taken when administering metronidazole infusion to patients receiving corticosteroid therapy or to patients predisposed to oedema since administration of solutions containing sodium ions may result in sodium retention.
- **Fluorouracil and azathioprine:** Transient neutropenia has been reported in twelve patients who received oral and intravenous metronidazole in conjunction with intravenous fluorouracil and in at least one patient who received oral metronidazole in conjunction with azathioprine.

Adverse effects

More common reactions:

- **Dermatological:** Rash.
- **Gastrointestinal:** Nausea, anorexia, furry tongue, dry mouth, abdominal discomfort, glossitis, stomatitis (which may be associated with candida overgrowth - see **Precautions**).
- **Nervous System:** Metallic or unpleasant taste in the mouth, headaches.

Less common reactions:

- **Auditory and vestibular:** Vertigo, tinnitus.
- **Biochemical abnormalities:** Jaundice has been reported in one patient being treated for anaerobic infection.
- **Cardiovascular:** Flattening of the T wave, prolongation of the QT interval, thrombophlebitis.
- **Dermatological:** Mild erythematous eruption, pruritus, urticaria and flushing.
- **Gastrointestinal:** Vomiting, diarrhoea, dyspepsia in patients with anaerobic infections. Patients with Crohn's disease are known to have an increased incidence of gastrointestinal and certain extraintestinal cancers. Rare cases of pancreatitis, which abated on withdrawal of the drug, have been reported. There have been reports of cases of pseudomembranous colitis whilst on metronidazole therapy.
- **Genito-urinary:** Darkening of urine (possibly due to metabolites). Dysuria, dryness of vagina or vulva, cystitis, a sense of pelvic pressure, very rarely dyspareunia, polyuria, incontinence, decrease in libido, proctitis and pyuria have been reported during metronidazole therapy (although all of these may be attributable to the underlying pathology).
- **Haematological and reticuloendothelial:** Leucopenia (usually moderate and transient - see **Precautions**). One case of bone marrow aplasia attributable to metronidazole has been reported. Rarely, reversible thrombocytopenia occurs.
- **Musculoskeletal:** Joint pains, sometimes resembling "serum sickness".
- **Nervous system:** Lack of coordination, ataxia, convulsive seizures, confusion, irritability, dizziness, depression, weakness, insomnia, disorientation, peripheral neuropathy, characterised mainly by numbness or paraesthesia of an extremity (see **Precautions**). Transient vision disorders such as diplopia and myopia have been reported.
- **Respiratory:** Nasal congestion.

Serious or life threatening reactions:

Leucopenia is usually transient and disappears on withdrawal of the drug. If paraesthesia occurs, the drug should be discontinued and the symptoms usually disappear.

Dosage and administration

Metronidazole Intravenous Infusion contains no microbial agent. It should be used only once and any residue discarded.

A maximum of 4g should not be exceeded during a 24 hour period.

Adult:
Metronidazole should be infused intravenously at the rate of 5mL (25mg) per minute. Metronidazole infusion may be administered alone or concurrently (but separately) with other appropriate antibacterial agents in parenteral dosage forms (see **Incompatibility**).
For prophylactic use the appropriate dose should be infused shortly before surgery and repeated 8 hourly for the next 24 hours.
The adult dose is 500mg metronidazole (*i.e.* 100mL) by infusion eight hourly.
Duration of therapy: Treatment for seven 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 sites which cannot be drained or are liable to endogenous recontamination by anaerobic pathogens from the gut, oropharynx or female genital tract.
Note: Prevention of infection at the surgical site requires that adequate tissue concentrations of the drug should have been achieved at the time of surgery. The dose and route of administration should be selected in each case to achieve this objective.
Oral medication should be substituted as soon as possible.

Paediatric:
Although metronidazole has been used for some years in children, recent evidence concerning mutagenicity and tumorigenicity suggests that caution should be exercised when using metronidazole in this age group.
Children over 12 years: Same dosage as adults.
Children under 12 years: Eight hourly as for adults but the single intravenous dose is based on 7.5mg (1.5mL) metronidazole/kg bodyweight.

Geriatric: Use adult dosage with care as some degree of impaired hepatic or renal function may be present in elderly patients. In elderly patients, the pharmacokinetics of metronidazole may be altered; therefore monitoring of serum levels may be necessary to adjust the metronidazole dosage accordingly.

With impaired hepatic function: As metronidazole is partly metabolised in the liver, caution should be exercised in patients with impaired liver function. Empirical dosage reduction and serum level monitoring may be necessary.

With impaired renal function: In patients on twice weekly haemodialysis, metronidazole and its major active metabolite are rapidly removed during an 8 hour period of dialysis, so the plasma concentration quickly falls below the therapeutic range. Hence a further dose of metronidazole would be needed after dialysis to restore an adequate plasma concentration. In patients with renal failure the half life of metronidazole is unchanged but those of its major metabolites are prolonged 4-fold or greater. The accumulation of the hydroxy metabolite could be associated with side effects and measurement of its plasma concentrations by high pressure liquid chromatography (HPLC) has been recommended.
While the pharmacokinetics of metronidazole are little changed in the presence of anuria, there is retention of the metabolites, the clinical significance of which is unknown.

Incompatibility: Additives should not be introduced into intravenous metronidazole solutions. If used with a primary intravenous fluid system, the primary solution should be discontinued during metronidazole infusion.
Parenteral drugs should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration, wherever solution or container permit. Do not use if the solution is cloudy or precipitated or if the seal is not intact.

Additional information: Metronidazole Intravenous Infusion is an isotonic (280mOsm per kg), ready to use solution, requiring no dilution or buffering prior to administration.

The total sodium content (derived from sodium phosphate buffer and sodium chloride) is approximately 13.5mmol (13.5mEq, 310mg) per 100mL of solution. This must be considered in patients on a restricted sodium intake when calculating total daily sodium intake.

Overdosage

Clinical Features: Overdosage with metronidazole appears to be associated with very few abnormal signs or symptoms. Disorientation, ataxia, nausea and vomiting, peripheral neuropathy and seizures have been reported, especially after ingestion of large amounts.

Presentation and storage conditions

AUST R 12728 Metronidazole Intravenous Infusion 500mg in 100mL (sterile) plastic vial.

Store below 25°C. Protect from light.
Single use only. Discard unused portion.
The expiry date (month/year) is stated on the package after EXP.

Name and address of the sponsor

Sponsor in Australia	Manufacturer
Pfizer Australia Pty Ltd	Pfizer (Perth) Pty Limited
ABN 50 008 422 348	ABN 32 051 824 956
38-42 Wharf Road	15 Brodie Hall Drive,
West Ryde NSW 2114	Bentley WA 6102 Australia
Australia	

Poison schedule of the medicine

Australia - S4.

Date of approval

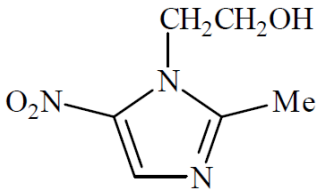
This information was approved by the TGA on 12 December 2001.

Date of most recent amendment: 13 August 2010

医薬品一般名

メトロニダゾール

構造式を以下に示す。



分子式：　$C_6H_9N_3O_3$
分子量：　171.2
CAS 番号：　443-48-1

性状

メトロニダゾールは 2-(5-nitro-2-methylimidazol-1-yl)ethanol である。白色～微黄色の結晶性の粉末で，水，アセトン，アルコール及びジクロロメタンに溶けにくく，エーテルに極めて溶けにくい。

メトロニダゾール点滴静注液は，無色～微黄色の保存剤無添加，調製不要の無菌の等張液であり，メトロニダゾール BP 5 mg/mL，クエン酸 BP 0.36 mg/mL，無水リン酸一水素ナトリウム 0.6 mg/mL，塩化ナトリウム BP 7.4 mg/mL 注射用水を含有する。1 mL にナトリウム 0.135 mmol を含有する。

薬効薬理

薬効分類：抗菌薬

微生物学：メトロニダゾールは *in vitro* で嫌気性菌に対して活性を有し，また抗原虫薬としての活性を有する。通性嫌気性菌または偏性好気性菌に対しては臨床的に意義のある活性は有さないと考えられる。メトロニダゾールは感性菌に対して，概して最小発育阻止濃度（MIC）と等しい濃度または MIC をわずかに上回る濃度で殺菌活性を示す。

メトロニダゾールは，バクテロイデス・フラジリスその他のバクテロイデス属，フソバクテリウム属，ユウバクテリウム属，クロストリジウム属等の多くの嫌気性グラム陰性桿菌および嫌気性レンサ球菌に対して *in vitro* 活性を有することが明らかになっている。また，メトロニダゾールは腟トリコモナスその他のトリコモナス原虫，赤痢アメーバ，ランブル鞭毛虫，大腸バランチジウム等の幅広い病原性原虫および活動性潰瘍性歯肉炎の原因菌に対しても活性を有する。

感受性試験

定期的に更新される広く認められた標準法（例：米国臨床検査標準化委員会）を行った後，希釈法または拡散法［定量法（MIC）またはブレイクポイント］のいずれかを用いること。標準化された感受性試験では，試験手順の技術面の制御のため，精度管理用の菌株を用いる必要がある。「感受性あり」と報告された場合，血中の抗菌薬が通常到達しうる濃度に達すれば，被験菌の発育が抑制される可能性が高いことを示す。「中程度」と報告された場合，結果はどちらとも言えないとみなすべきであり，被験菌が臨床的に利用可能な別の薬剤に対して十分な感受性を示さな

ければ，再試験を実施すること。この分類は，抗菌薬が生理的に濃縮される身体部位，または高用量の投与が可能な場合には臨床に応用できる可能性を示している。また，この分類は，コントロールが難しい軽微な技術的要因により，解釈の重大な相違が生じることを防ぐ緩衝ゾーンでもある。

「耐性あり」と報告された場合，血中の抗菌薬が通常到達しうる濃度に達しても，被験菌の発育は抑制されない可能性が高いことを示し，他の治療法を選択すべきである。

注 : 特定の種属の耐性保有率には地域差がある可能性があり，特に重度感染症を治療する場合は，各地の耐性に関する情報を入手することが望ましい。

薬物動態：

注 : メトロニダゾールの血清中または尿中濃度をポーラログラフィーにより分析すると，未変化体と代謝物の両方が測定されるため，微生物学的定量法よりも高値となる傾向がある。重度の腎機能障害を有する場合，血中に代謝物が蓄積するため，血清中濃度が誤って高値となることがある。

吸収 : メトロニダゾールは点滴静注すると，点滴終了時に血漿中ピーク濃度に達する。

分布 : メトロニダゾールは，体組織全体で細胞内および細胞外のいずれにも広く分布する。唾液および乳汁中に血漿中と同程度の濃度が認められている。また，胎盤を通過し，脳脊髄液中に認められている。膿瘍，胆汁，脳脊髄液，精漿，滑液中に治療濃度で認められている。

蛋白結合 : メトロニダゾールの重要な血漿蛋白結合は認められない。

代謝 : メトロニダゾールの一部は肝臓で，酸化およびグルクロン酸抱合の両方により代謝される。主な代謝物は水酸化代謝物（ヒドロキシメトロニダゾール：1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole）および酸代謝物（1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole）である。ヒドロキシメトロニダゾールは，嫌気性菌に対して未変化体の約 30%の活性を有する一方，酸代謝物は未変化体の活性の 5%のみを有する。

排泄 : 投与量の約 15%～20%が尿中に未変化体として排泄される。全体で投与量の約 50%～80%がニトロ基含有化合物として排泄され，そのうち未変化体およびヒドロキシメチル同族体がそれぞれ約 3 分の 1 を占める。投与量の残りの排泄経路は不明である。また，メトロニダゾールは唾液および乳汁中に移行し，血漿中と同程度の濃度に達する。

半減期 : メトロニダゾールを単回点滴静注したときの半減期は，7.3 ± 1.0 時間と報告されている。

効能・効果

- 迅速な抗嫌気性菌療法を必要とし，経口投与が不可能または禁忌である場合の重度嫌気性菌感染症の治療
- メトロニダゾールは，嫌気性微生物で汚染されたか，汚染された可能性のある手術部位の感染症予防のため，予防的に用いてもよい。そのような事態が生じたと想定しうる手術としては，虫垂切除術，結腸手術，腟式子宮摘除術，腹腔内の嫌気性菌存在下での腹部手術，嫌気性菌による敗血症の存在下で実施される手術等がある。

禁忌

- 血液疾患の既往の証拠を有する患者では，本剤投与時に白血球減少が認められることがあるため，本剤を投与しないこと。
- 中枢神経系に活動性の器質的疾患のある患者
- メトロニダゾールまたはその他のニトロイミダゾールに対する過敏症を有する患者

使用上の注意

- **長期投与：**10 日間を超えてメトロニダゾールを投与する場合は，血液検査（特に総白血球数および白血球分画）を定期的に実施し，末梢性ニューロパチー等の副作用が認められないか，患者を観察することが推奨される。白血球減少や神経学的異常の徴候があらわれた場合は，本剤の投与をただちに中止すること。
- **心機能障害：**本剤型のナトリウム含有量（0.135 mmol/mL）のため，慎重を期すこと。
- **ナトリウム貯留：**ナトリウムイオンを含有する溶液を投与すると，ナトリウム貯留が生じる可能性がある。副腎皮質ステロイドの投与を受けている患者または浮腫の発症のおそれのある患者にメトロニダゾール点滴静注液を投与する際は慎重を期すこと。
- **中枢神経系：**痙攣性発作，主に四肢のしびれ感や錯感覚を特徴とする末梢性ニューロパチーが報告されている。神経学的異常の徴候があらわれたら，ただちに治療継続のベネフィット／リスク比を評価する必要がある。
  活動性または慢性の重度の末梢神経疾患または中枢神経疾患を有する患者では，神経障害のリスクがあるためメトロニダゾールは慎重に投与すること。錯乱，浮動性めまい，幻覚，痙攣，一過性視覚障害があらわれる可能性があることを，患者に警告すること。
- **重度肝機能障害：**重度の肝機能障害患者ではメトロニダゾールの代謝が遅く，結果として血漿中メトロニダゾールおよびその代謝物が蓄積される。したがって，そのような患者においては，通常の推奨用量よりも低用量を慎重に投与すること。
- **臨床検査等の検査への干渉：**メトロニダゾールは，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以前の GOT）の連続フロー吸光光度分析法への負の干渉を示すことがあるので，血清 AST 上昇により検出可能な肝細胞障害を見逃すことになるおそれがある。AST，ALT，LDH，トリグリセリド，グルコースを，NADH が NAD に酸化されたときに生じる紫外線吸収の減少に基づいて測定する場合に，メトロニダゾールは測定に干渉する可能性がある。メトロニダゾールがこうした定量法に干渉するのは，本剤は pH 7 のとき吸光度のピークが 322 nm で，NADH の吸光度のピークの 340 nm に近いため，340 nm の吸収が増加する結果，値が誤って低下するためである。
- **カンジダ症：**メトロニダゾール投与時に消化管または生殖器におけるカンジダの異常増殖が生じることがあり，抗カンジダ薬による治療が必要となることがある。
- **外科的ドレナージ：**メトロニダゾールにより，アメーバ性肝膿瘍やその他のアクセス不可能な位置の膿瘍等において，必要に応じて膿を吸引する必要性がなくなるわけではない。

患者への指示事項

- メトロニダゾールを使用している間はアルコール摂取を控えるように患者に警告すること。
- 特に神経学的障害等，何らかの毒性の徴候が認められたら医師に報告するように患者に助言すること。
- 尿の色が濃くなる可能性があることを患者に警告すること。

がん原性，変異原性，受胎能の低下：変異原性，腫瘍形成：メトロニダゾールは，細菌および一部の動物種において，変異原性を示すことが明らかになっている。メトロニダゾールの変異原性に関する試験において，Ames 試験は陽性であったが，動物を用いたいくつかの試験では陰性であった。クローン病を有する患者において，メトロニダゾールにより染色体異常が増加した。加えて，本剤はげっ歯類において腫瘍を形成することも明らかになった。したがって，各症例において，特に疾患の重症度および患者の年齢との関連で，ベネフィット／リスク比を慎重に評価すること。

がん原性：メトロニダゾールは，マウスおよびラットを用いて反復経口投与を行った多数の試験において，腫瘍を形成することが明らかになっている。マウスにおける作用において特に顕著なものは，肺腫瘍形成の亢進である。これはマウスを用いた複数の試験で認められており，そのうち 1 試験では，間欠的投与スケジュールで投与された（4 週に 1 回のみ投与）。マウス試験のうち 1 件の公表された結果では，悪性リンパ腫および本剤の生涯投与に伴う肺新生物の発生率上昇が認められた。こうした作用はすべて統計的に有意であった。

ラットにおいては，さまざまな新生物の発生率の統計的に有意な上昇が認められ，特に，メトロニダゾールを投与された雌ラットでは，対応する雌の対照群と比べて乳腺腫瘍の発生率が高かった。ハムスターを用いた生涯投与試験が 2 件実施され，陰性と報告された。

腟トリコモナスに対してメトロニダゾールによる治療を受けた女性 771 例の後ろ向きの疫学研究の結果では，正常な集団で予想されるがん発生率と比べ，発生率の統計的に有意な上昇は認められなかった。メトロニダゾール投与群における *in situ* の子宮頸がんの見かけの増加は，トリコモナス症を有することが立証されておりメトロニダゾールの投与を受けなかった女性における発生率と差がなかった。比較的小規模な後ろ向き研究の限界のため，以上の結果から明確な答えは得られず，がん原性のリスクがあることから，本剤の無差別な使用は避ける必要があることが強調される。

妊婦への投与：妊娠カテゴリーB2：妊娠第 1 期では，メトロニダゾールは胎盤を通過して速やかに胎児循環に入るため，投与しないこと。臨床試験，動物試験のいずれにおいても催奇形性は認められていないものの，催奇形性を有する可能性は除外できない。加えて，本剤はげっ歯類においてがん原性を示すほか，*in vitro* および一部の動物試験において変異原性を示すことが明らかになっている。したがって，妊娠第 2～3 期におけるトリコモナス症に対する本剤の使用は，局所対症療法では十分な症状のコントロールが得られなかった患者に限定することが推奨される。生命を脅かす状況においては，ベネフィット／リスク比を慎重に検討すること。

胎児性アルコール症候群は，アルコールよりもむしろ少量のアセトアルデヒドが原因で生じる可能性があることを示す証拠がある。そうであれば，アルコールとの関連で，妊婦はメトロニダゾールを使用すべきでない。メトロニダゾールはアルデヒド脱水素酵素を阻害することにより，エタノールの分解産物の一つであるアセトアルデヒドの蓄積を可能にする。

授乳婦への投与：メトロニダゾールは母乳中に移行する。メトロニダゾールのがん原性および催奇形性を考慮し，授乳は推奨されない。

他剤との相互作用：

- **アルコール：**メトロニダゾールをアルコールと併用すると，腹部の疝痛，悪心，嘔吐，頭痛，潮紅があらわれることがある。
  投与中から投与後少なくとも 1 日は，ジスルフィラム様作用が起こる可能性があるため，飲酒を避けるように患者に助言すること。

- **ジスルフィラム：**慢性アルコール中毒患者を対象にジスルフィラムとメトロニダゾールを併用投与した臨床試験で，29 例中 6 例で重度の急性精神病が認められた。メトロニダゾールとジスルフィラムの併用投与を受けているアルコール中毒患者で，精神症状が報告されている。2 週間以内にジスルフィラムを服用した患者にメトロニダゾールを投与しないこと。

- **ワルファリンおよびその他のクマリン抗凝固剤：**メトロニダゾールにより，経口抗凝固剤の抗凝固作用が増強する結果，プロトロンビン時間が延長することが報告されている。可能な限り併用投与は避けること。経口抗凝固剤を服用している患者にメトロニダゾールを投与する場合は，プロトロンビン時間をモニターし，それに基づいて抗凝固剤の用量を調整すること。

- **シクロホスファミドおよび BCNU（カルムスチン）：**BCNU またはシクロホスファミドの投与を受けている患者へのメトロニダゾールの投与は，マウスで薬物相互作用による毒性の増強が認められているため，慎重に行うこと。

- **フェノバルビタールおよびフェニトイン：**肝ミクロソーム酵素の活性を誘導するフェノバルビタール，ペントバルビタール，フェニトイン等の薬剤を併用投与すると，メトロニダゾールの排泄が促進され，血漿中濃度が低下して 2 ヒドロキシメトロニダゾールの濃度が上昇することがある。フェニトインのクリアランスに対する阻害も報告されている。

- **リチウム：**比較的高用量のリチウムを投与されて安定している患者に，メトロニダゾールを短期間投与したところ，数例で血清リチウム濃度が上昇し，その結果リチウムの毒性の徴候が認められたことが報告されている。メトロニダゾールの投与を開始したら数日後に，血清リチウム濃度および血清クレアチニン濃度を測定して，リチウム中毒の臨床症状に先行する上昇が認められないか確認すること。

- **シメチジン：**肝ミクロソーム酵素の活性を阻害するシメチジン等の薬剤を併用投与すると，血漿中メトロニダゾールの半減期が延長してクリアランスが低下することがある。ラニチジンにも同様の作用が認められるか否かは不明である。

- **副腎皮質ステロイド：**ナトリウムイオンを含有する溶液を投与すると，ナトリウム貯留が生じる可能性があるため，副腎皮質ステロイドの投与を受けている患者または浮腫の発症のおそれのある患者にメトロニダゾール点滴静注液を投与する際は慎重を期すこと。

- **フルオロウラシルおよびアザチオプリン：**メトロニダゾールの経口および静脈内投与とフルオロウラシルの静脈内投与の併用投与を受けた 12 例，経口メトロニダゾールとアザチオプリンの併用投与を受けた少なくとも 1 例において，一過性の好中球減少が報告されている。

副作用

高頻度の副作用：

- **皮膚：**発疹
- **胃腸：**悪心，食欲不振，舌苔，口内乾燥，腹部不快感，舌炎，口内炎（カンジダの異常増殖に関連する可能性がある – **使用上の注意**参照）
- **神経系：**口内の金属味または不快な味覚，頭痛

低頻度の副作用：

- **聴覚および前庭：**回転性めまい，耳鳴
- **生化学的異常：**嫌気性菌感染症の治療を受けた 1 例で黄疸が報告されている。
- **心血管：**T 波平低，QT 間隔延長，血栓性静脈炎
- **皮膚：**軽度の紅斑性皮疹，そう痒症，蕁麻疹および潮紅
- **胃腸：**嫌気性菌感染症患者における嘔吐，下痢，消化不良。クローン病患者では，胃腸がんおよびある種の腸管外のがんの発生率が上昇することが知られている。まれな症例として，膵炎が発現し，本剤の投与中止により軽快したことが報告されている。メトロニダゾール投与中に偽膜性大腸炎があらわれた症例が報告されている。
- **泌尿生殖器：**尿の暗色化（代謝物に起因する可能性がある）。メトロニダゾール投与中に排尿困難，膣又は外陰部の乾燥，膀胱炎，骨盤の圧迫感，ごくまれな性交困難，多尿，失禁，性欲低下，直腸炎，膿尿が報告されている（ただし，いずれも基礎疾患の病理に起因する可能性がある）。
- **血液および細網内皮系：**白血球減少（通常，中等度で一過性 - **使用上の注意**参照）。メトロニダゾールに起因すると考えられる骨髄形成不全が 1 例報告されている。まれに，可逆性の血小板減少症があらわれることがある。
- **筋骨格系：**ときに「血清病」に似る関節痛
- **神経系：**協調運動障害，運動失調，痙攣性発作，錯乱，易刺激性，浮動性めまい，うつ病，脱力，不眠症，失見当識，主に四肢のしびれ感や錯感覚を特徴とする末梢性ニューロパチー（**使用上の注意**参照）。複視，近視等の一過性の視覚障害が報告されている。
- **呼吸器：**鼻閉

重篤または生命を脅かす副作用：

白血球減少は通常は一過性で，本剤投与を中止すると消失する。錯感覚があらわれた場合は，本剤投与を中止すること。中止により通常，症状は消失する。

用法・用量

メトロニダゾール点滴静注液には微生物は含まれていない。使用は 1 回のみとし，残液は廃棄すること。

24 時間で最大 4 g を超えないこと。

成人：

メトロニダゾールは，5 mL（25 mg）/分の速度で点滴静注すること。メトロニダゾール点滴静注液は単独で投与してもよく，他の非経口剤型の適切な抗菌薬と併用してもよい（ただし，別々に投与すること）（**配合禁忌**参照）。

適切な用量を予防的に投与する場合は，手術の直前に点滴し，その後 24 時間にわたり 8 時間ごとに再投与すること。

成人には，メトロニダゾール 500 mg（100 mL）を 8 時間ごとに点滴する。

投与期間：ほとんどの患者で 7 日間投与すれば十分であるが，臨床評価および細菌学的評価次第では，たとえば，ドレナージが不可能な部位や，腸，中咽頭，女性生殖器等からの嫌気性病原体の内因性の再汚染が生じるおそれのある部位から感染を根絶する場合等には，医師の判断で投与を延長してもよい。

注：手術部位の感染症予防には，手術の時点で本剤が十分な組織内濃度に達していることが必要である。用量および投与経路は，症例ごとにこの目的を達するように選択すること。

できるだけ早く経口剤に切り替えること。

小児への投与：

メトロニダゾールは小児において数年間使用されているものの，近年，変異原性およびがん原性が認められたことから，メトロニダゾールは，この年齢層には慎重に投与する必要があることが示唆される。

12 歳を超えた小児：成人と同じ用量

12 歳未満の小児：成人と同様 8 時間ごとに投与するが，1 回の静注の用量は，体重 1 kg 当たりメトロニダゾール 7.5 mg（1.5 mL）とする。

高齢者：高齢患者においては，肝機能または腎機能が低下していることがあるため，成人の用量で慎重に投与すること。高齢患者においてはメトロニダゾールの薬物動態が変化する可能性があるため，血清中濃度をモニターし，それに基づいてメトロニダゾールの用量の調整が必要な場合がある。

肝機能障害患者：メトロニダゾールの一部は肝臓で代謝されるため，肝機能障害患者には慎重に投与すること。経験に基づき用量を減量し，血清中濃度をモニターすることが必要な場合がある。

腎機能障害患者：血液透析を週 2 回受けている患者において，メトロニダゾールおよびその主な活性代謝物は，8 時間の透析で速やかに除去されるため，血漿中濃度が急速に低下して治療濃度域を下回る。したがって，透析後はメトロニダゾールを追加投与して，十分な血漿中濃度に戻す必要があると考えられる。腎機能障害患者では，メトロニダゾールの半減期に変化はないが，主

な代謝物の半減期は 4 倍以上に延長する。ヒドロキシメトロニダゾールの蓄積は副作用と関連する可能性があり，高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）により血漿中濃度を測定することが推奨される。

無尿症状を有する患者ではメトロニダゾールの薬物動態にはほとんど変化はないが，代謝物の蓄積が認められ，その臨床的な意義は不明である。

配合禁忌：メトロニダゾール点滴静注液に添加剤を混合しないこと。主要な経静脈輸液システムと併用する場合，メトロニダゾール点滴時は主要な輸液を中止すること。

非経口薬は，溶液または容器により観察可能な場合は必ず，投与前に微粒子および変色の目視検査を行うこと。溶液に濁りや沈殿が認められる場合や，密栓が完全でない場合は使用しないこと。

追加情報：メトロニダゾール点滴静注液は等張（280 mOsm/kg）の調製不要の溶液であり，投与前に希釈や緩衝液の添加は必要ない。

ナトリウムの総含量（リン酸ナトリウム緩衝液および塩化ナトリウムに由来）は溶液 100 mL 当たり約 13.5 mmol（13.5 mEq，310 mg）である。ナトリウム摂取量の制限がある患者においては，ナトリウムの 1 日総摂取量を計算する際にこの点を考慮しなければならない。

過量投与

臨床的特徴：メトロニダゾールの過量投与には，異常な症状・徴候がほとんど伴わないと考えられる。特に大量摂取後，失見当識，運動失調，悪心・嘔吐，末梢性ニューロパチー，痙攣発作が報告されている。

剤型および保存条件

AUST R 12728 100 mL（無菌）プラスチックバイアル入りメトロニダゾール点滴静注液 500 mg。

25°C 以下で，遮光して保存すること。
使い切り製剤で，残液は廃棄すること。
使用期限（月/年）は包装に EXP に続いて記載されている。

治験依頼者の名称および住所

オーストラリアの治験依頼者
Pfizer Australia Pty Ltd
ABN 50 008 422 348
38-42 Wharf Road
West Ryde NSW 2114
Australia

製造業者
Pfizer (Perth) Pty Limited
ABN 32 051 824 956
15 Brodie Hall Drive,
Bentley WA 6102 Australia

医薬品・毒物スケジュール分類

オーストラリア - S4

承認日

本情報は 2001 年 12 月 12 日に TGA により承認された。

最終改訂日：2010 年 8 月 13 日

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として，フラジール®内服錠，ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバックス®キット点滴静注用の情報を以下に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

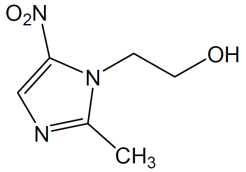
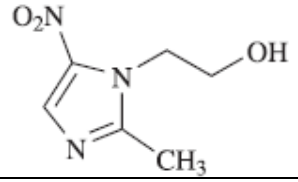
一般的名称	メトロニダゾール	メトロニダゾール
販売名	アネメトロ®点滴静注液 500mg	フラジール®内服錠 250mg
会社名	ファイザー株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	-	2008 年 3 月 13 日（販売名変更による）
再審査年月日 再評価年月日	- -	ー 1976 年 10 月 28 日
規制区分	処方せん医薬品[注)] 注）注意―医師等の処方せんにより使用すること	処方せん医薬品[注 1)] 注 1）注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		
剤形・含量	1 バイアル中日局メトロニダゾール 500mg	1 錠中メトロニダゾール 250mg
効能・効果	1．嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ ・敗血症 ・深在性皮膚感染症 ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・骨髄炎 ・肺炎，肺膿瘍，膿胸 ・骨盤内炎症性疾患 ・腹膜炎，腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎，肝膿瘍 ・化膿性髄膜炎 ・脳膿瘍 2．感染性腸炎 ＜適応菌種＞	1．トリコモナス症（腟トリコモナスによる感染症） 2．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 3．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

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

一　般　的　名　称	メトロニダゾール	メトロニダゾール
	本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 3．アメーバ赤痢	＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 4．細菌性腟症 ＜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＞ 細菌性腟症 5．ヘリコバクター・ピロリ感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ ＜適応症＞ 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 6．アメーバ赤痢 7．ランブル鞭毛虫感染症
効能・効果に関連する使用上の注意		本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合 1．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又はエソメプラゾール），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。 2．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。 3．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。 4．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．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

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

一般的名称	メトロニダゾール	メトロニダゾール
		リ感染胃炎であることを確認すること。
用法・用量	通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500mg（力価）を 3 回に分けて 20 分以上かけて点滴静注する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて，1 日 2000mg（力価）を 4 回に分けて投与できる。	1. トリコモナス症（腟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 250mg を 1 日 2 回，10 日間経口投与する。 2. 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 500mg を 1 日 3 回又は 4 回経口投与する。 3. 感染性腸炎 通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 4 回又は 1 回 500mg を 1 日 3 回，10～14 日間経口投与する。 4. 細菌性腟症 通常，成人にはメトロニダゾールとして，1 回 250mg を 1 日 3 回又は 1 回 500mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与する。 5. 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 250mg，アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（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。 6. 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 500mg を 1 日 3 回 10 日間経口投与する。 なお，症状に応じて 1 回 750mg を 1 日 3 回経口投与する。 7. 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 250mg を 1 日 3 回 5～7 日間経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	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。 2. 本剤は嫌気性菌に対して抗菌活性を有する。したがって，好気性菌等を含む混合感染と診断された場合，又は混合感染が	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。 2. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合，プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg，オメプラゾール

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

一般的名称	メトロニダゾール	メトロニダゾール
	疑われる場合は，適切な薬剤を併用して治療を行うこと。 3．本剤は血液透析により除去されるため，血液透析を受けている患者に投与する場合は，透析後に投与すること。 （「薬物動態」の項参照）	として 1 回 20mg，ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 又はエソメプラゾールとして 1 回 20mg のいずれか 1 剤を選択する。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］ 3．妊娠 3 ヵ月以内の婦人（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）［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	（次の患者には投与しないこと） 1．既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者 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。］ 3．妊娠3ヵ月以内の婦人（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）［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （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。］ （2）脳膿瘍のある患者［中枢神経症状があらわれることがある。］ （3）肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］ （4）本剤には，生理食塩液が含まれるため，次の患者には慎重に投与すること。 1）心臓，循環器系機能障害のある患者［循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある。］ 2）腎障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある。］	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （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。］ （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．重要な基本的注意 （1）中枢神経障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，構語障害，小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。 （2）中枢神経障害，末梢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は，副作用の発現に十分注意すること。 （3）白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，定	2．重要な基本的注意 （1）本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合は，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又はエソメプラゾール）及びアモキシシリン水和物の添付文書に記載されている禁忌，慎重投与，重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 （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。

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メトロニダゾール</th><th>メトロニダゾール</th></tr>
<tr><td></td><td>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。
（4）本剤によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。
1）事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。
なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
2）投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
3）投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。</td><td>（3）中枢神経障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，構語障害，小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。
（4）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 1500mg/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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>腹部の疝痛，嘔気，嘔吐，頭痛，潮紅があらわれることがある[1)]。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>リトナビル含有製剤（内用液）</td><td>ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。</td><td>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ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ジスルフィラム</td><td>精神症状（錯乱等）があらわれることがある[2)]。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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[3~5)]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ブスルファン</td><td>ブスルファンの作用が増強されることがある</td><td>本剤はブスルファンの血中濃度を上昇さ</td></tr>
</table></td><td>3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>腹部の疝痛，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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リトナビル</td><td>ジスルフィラムーアルコール反応を起こすおそれがある。</td><td>リトナビルはエタノール18%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。</td></tr>
<tr><td>ジスルフィラム</td><td>精神症状（錯乱等）が出現することがある。</td><td>機序は不明</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リチウム</td><td>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。</td><td>不明</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>メトロニダゾール</td><td>メトロニダゾール</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>[6,7]。</td><td>せることがある。</td></tr>
<tr><td>リチウム</td><td>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[8]。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>5-フルオロウラシル</td><td>5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある[9]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの作用が増強される可能性がある[10]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール</td><td>本剤の作用が減弱する可能性がある[11,12]。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4．副作用
国内臨床試験において，安全性評価対象例 38 例中，副作用の発現症例は，14 例（36.8%）であった。その主なものは，下痢（23.7%），悪心（5.3%）等であった。
（1）重大な副作用（頻度不明）
1）中枢神経障害：脳症，痙攣，意識障害，構語障害，錯乱，幻覚，小脳失調等の中枢神経障害があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］
2）末梢神経障害：末梢神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。［「重要な</td><td>4．副作用
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[1]。
（1）重大な副作用
1）末梢神経障害（0.1%未満）：末梢神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。［「重要な基本的注意」の項参照］
2）中枢神経障害（頻度不明）：痙攣，意識障害，構語障害，錯乱，幻覚，小脳失調等の中枢神経障害があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］
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</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

一般的名称	メトロニダゾール	メトロニダゾール

基本的注意」の項参照］

3）無菌性髄膜炎：頸部硬直，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ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

5）急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので，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。

6）白血球減少，好中球減少：白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

（2）その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は，必要に応じ，投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明注)
胃腸障害	下痢	悪心，腹痛，嘔吐	舌苔，胃不快感，腹痛，口内炎，舌炎，口内乾燥，胃腸の炎症
一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症，発熱
感染症及び寄生虫症			カンジダ属の出現，膿疱
肝胆道系障害		AST（GOT）増	総ビリルビン

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ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

5）急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので，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。

6）白血球減少，好中球減少（頻度不明）：白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

（2）その他の副作用

1）トリコモナス症（腟トリコモナスによる感染症），嫌気性菌感染症，感染性腸炎，細菌性腟症，アメーバ赤痢，ランブル鞭毛虫感染症

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症注1	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（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，総ビリルビン上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇
生殖器	Candida albicans の出現
その他	暗赤色尿，発熱

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2）ヘリコバクター・ピロリ感染症

種類＼頻度	頻度不明
過敏症注1	発疹，そう痒感
血液注2	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，出血性腸炎，鼓腸，黒色便

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>メトロニダゾール</td><td>メトロニダゾール</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>加，ALT（GPT）増加，γ-GTP 増加</td><td>上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，黄疸</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>複視，近視</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋肉痛</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>血小板減少症，血液障害</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房細動，洞性頻脈</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>味覚異常</td><td>頭痛，傾眠，浮動性めまい，運動失調，痙攣</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td></td><td>着色尿</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>幻覚</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>湿疹，皮膚乾燥</td><td>発疹，蕁麻疹，血管浮腫</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応</td></tr>
</table>
注：自発報告又は外国での報告のため頻度不明。</td><td>
<table>
<tr><td>肝臓注3</td><td>肝機能障害</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>うつ病，頭痛，浮動性めまい，不安定感</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>眼精疲労，疲労，しびれ感</td></tr>
</table>
注 1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注 2：投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また，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。
注 3：定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また，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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，慎重に投与すること。</td><td>5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与</td><td>6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（アネメトロ®点滴静注液およびフラジール®内服錠）

一般的名称	メトロニダゾール	メトロニダゾール
	（1）胎児に対する安全性は確立していないので，有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き，特に妊娠 3 ヵ月以内は投与しないこと。［胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照］） （2）授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］）	（1）胎児に対する安全性は確立していないので，有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き，特に妊娠 3 ヵ月以内は経口投与をしないこと。［経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］ (2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］
	7．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］	7．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］
	8．適用上の注意 （1）投与経路：本剤は，点滴静注用のみとして使用すること。 （2）投与前：本剤は調製不要の使い切り製剤であるため，残液は使用しないこと。 （3）配合変化：配合変化を起こす可能性があるので他の薬剤との混注を避けること。［配合変化試験は実施していない。］	8．適用上の注意 薬剤交付時: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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
	9．その他の注意 [13-15] マウスに長期経口投与した場合，肺腫瘍が，またラットでは乳腺腫瘍の発生が報告されているが，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。	9．その他の注意 （1）マウスに長期経口投与した場合，肺腫瘍が [2),3)]，またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが [4)]，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 [3)]。 （2）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，^{13}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，^{13}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。
作成・改訂年月	2013 年 7 月（申請版）	2013 年 2 月改訂（第 12 版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）
備考		

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

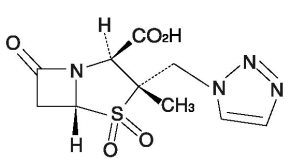
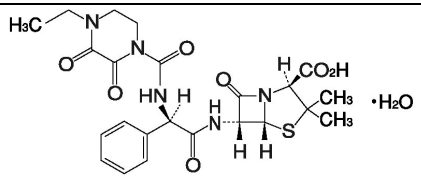
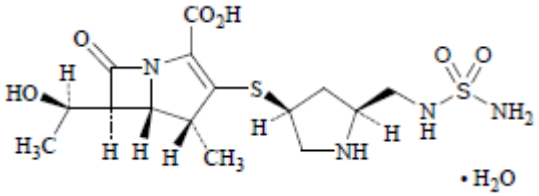
一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
販売名	ゾシン®静注用 2.25 ゾシン®静注用 4.5	フィニバックス®点滴静注用 0.25g フィニバックス®点滴静注用 0.5g フィニバックス®キット点滴静注用 0.25g
会社名	発売：大正富山医薬品株式会社 開発・製造販売：大鵬薬品工業株式会社 開発：富山化学工業株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	2008 年 7 月 16 日	点滴静注用 0.25g　2011 年 6 月 7 日（販売名変更による） 点滴静注用 0.5g　2011 年 7 月 11 日 キット点滴静注用 0.25g　2011 年 6 月 7 日（販売名変更による）
再審査年月日 再評価年月日	－ －	－ －
規制区分	処方せん医薬品[注)]	処方せん医薬品[注 1)] 注 1）注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	 タゾバクタム  ピペラシリン水和物	
剤形・含量	ゾシン®静注用 2.25（1 バイアル中）：タゾバクタムナトリウム（タゾバクタム 0.25g（力価））及びピペラシリンナトリウム（ピペラシリン水和物 2.0g（力価）） ゾシン静注用®4.5（1 バイアル中）：タゾバクタムナトリウム（タゾバクタム 0.5g（力価））及びピペラシリンナトリウム（ピペラシリン水和物 4.0g（力価））	フィニバックス点滴静注用 0.25g：1 瓶中ドリペネム水和物 0.25g（力価） フィニバックス点滴静注用 0.5g：1 瓶中ドリペネム水和物 0.5g（力価） フィニバックスキット点滴静注用 0.25g：1 キット中ドリペネム水和物 0.25g（力価）
効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く),	＜適応菌種＞ ドリペネムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く），モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，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

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	バクテロイデス属，プレボテラ属 ＜適応症＞ 敗血症，肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎	＜適応症＞ ○敗血症，感染性心内膜炎 ○深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎 ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○骨髄炎，関節炎 ○咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む） ○肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染 ○複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎） ○腹膜炎，腹腔内膿瘍 ○胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍 ○子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎 ○化膿性髄膜炎 ○眼窩感染，角膜炎（角膜潰瘍を含む），眼内炎（全眼球炎を含む） ○中耳炎 ○顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤の投与に際しては，原則として感受性を確認し，β-lactamase の関与が考えられ，本剤に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること。	―
用法・用量	・敗血症，肺炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎の場合 通常，成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして，1 回 4.5g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。 肺炎の場合，症状，病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる。 通常，小児には 1 回 112.5mg（力価）／kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる。また，症状，病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし，1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（力価）を超えないものとする。 点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また，静脈内注射に際しては注射用水，生理食塩液又はブドウ糖注射液に	通常，成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g（力価）を 1 日 2 回又は 3 回，30 分以上かけて点滴静注する。 なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，重症・難治性感染症には，1 回 0.5g（力価）を 1 日 3 回投与し，増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0g（力価），1 日量として 3.0g（力価）まで投与できる。 通常，小児にはドリペネムとして 1 回 20mg（力価）/kg を 1 日 3 回，30 分以上かけて点滴静注する。 なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，重症・難治性感染症には，1 回 40mg（力価）／kg まで増量することができる。ただし，投与量の上限は 1 回 1.0g（力価）までとする。

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一　般　的　名　称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	溶解し，緩徐に注射する。 ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 通常，成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして，1 回 4.5g（力価）を 1 日 2 回点滴静注する。症状，病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる。 通常，小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる。また，症状，病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。さらに，症状，病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。ただし，1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（力価）を超えないものとする。 点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また，静脈内注射に際しては注射用水，生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し，緩徐に注射する。 ●小児の用量について 小児の「臨床成績」及び「薬物動態」を参照のこと。 ●点滴静注時の溶解にあたっての注意 点滴静注にあたっては，注射用水を使用しないこと（溶液が等張にならないため）。	
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 1 日 4 回投与にあたっては，重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち 1 日 4 回投与が必要な患者を選択し使用すること。 2. 本剤の投与期間は，成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は 5 日間，市中肺炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎及び小児の腎盂腎炎，複雑性膀胱炎の場合は 14 日間，敗血症及び院内肺炎の場合は 21 日間を目安とすること。なお，耐性菌の発現等を防ぐため，疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 3. 本剤は通常，点滴静注するのが望ましいが，著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には，必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。	1. 注射液の調製方法 (1) フィニバックス点滴静注用 0.25g（力価）10mL 容量瓶，フィニバックス点滴静注用 0.5g（力価）20mL 容量瓶 通常，生理食塩液 100mL を用いて，よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また，L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと。 (2) フィニバックスキット点滴静注用 0.25g（力価） 溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ，更に溶解液部分を繰り返し押して薬剤を完全に溶解する。 （詳しい溶解方法については，キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方法を参照のこと。）

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム</td><td>ドリペネム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 腎機能障害患者では，血漿半減期の遅延及び AUC の増加が認められ，血中濃度が増大するので，腎機能障害の程度に応じて投与量，投与間隔の調節が必要である。</td><td>2. 高度の腎障害のある患者では，投与量を減らすか，投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。
腎機能障害患者への投与に際しては，下表を目安に投与量を調節すること。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］
腎機能正常者の 1 日投与量に対応する Ccr 別の 1 日投与量の目安
<table>
<tr><td rowspan="2">Ccr
(mL/min)</td><td colspan="4">腎機能正常者(70≦Ccr)の 1 日投与量に対応する 1 日投与量(力価)</td></tr>
<tr><td>0.25g×2 回</td><td>0.25g×3 回</td><td>0.5g×3 回</td><td>1.0g×3 回</td></tr>
<tr><td>50≦Ccr＜70</td><td>0.25g×2 回</td><td>0.25g×2 ～ 3 回</td><td>0.5g×2～3 回</td><td>1.0g×2 回※1</td></tr>
<tr><td>30≦Ccr＜50</td><td colspan="2">0.25g×2 回</td><td>0.25g×3 回
又は 0.5g×2 回</td><td>0.5g×3 回</td></tr>
<tr><td>Ccr＜30</td><td colspan="3">0.25g×2 回※2</td><td>0.25g×3 回※2</td></tr>
</table>
Ccr：クレアチニンクリアランス
※1：1.0g×3 回投与は避けることが望ましい。
※2：低体重患者では安全性に留意し，慎重に投与すること。
3. 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。
4. 本剤の使用に際しては，投与開始後 3 日を目安として更に継続投与が必要か判定し，投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 伝染性単核球症の患者
〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕</td><td>（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
2. バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者［てんかんの発作が再発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）］
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）ドリペネムに関する注意</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	〔ショックがあらわれるおそれがあるので，十分な問診を行うこと〕 （2）本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者 〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので，十分な問診を行うこと〕 （3）腎障害のある患者（血液透析患者を含む） 〔高い血中濃度が持続するので，投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態」の項参照）〕 （4）経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者 〔食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では，ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと〕 （5）出血素因のある患者 〔出血傾向を助長するおそれがある〕 （6）肝障害のある患者 〔血中濃度が持続するおそれがある〕 （7）高齢者 〔「5.高齢者への投与」の項参照〕 （8）乳・幼児 〔乳・幼児（2歳未満）については下痢，軟便が発現しやすい（「7.小児等への投与」の項参照）〕	1）カルバペネム系，ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2）本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3）高度の腎障害のある患者［血中からの消失が遅延する。また，痙攣，意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」及び「薬物動態」の項参照）］ 4）肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］ 5）経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者［ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。］ 6）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 7）てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者［痙攣，意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。（「重大な副作用」の項参照）］ （2）生理食塩液に関する注意 1）心臓，循環器系機能障害のある患者［ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある。］ 2）腎障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある。］
使用上の注意	2．重要な基本的注意 （1）本剤によるショック，アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。 1）事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2）投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3）投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保た	2．重要な基本的注意 （1）本剤によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。 1）事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2）投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3）投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム</th><th>ドリペネム水和物</th></tr>
<tr><td></td><td>せ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。
（2）本剤の投与に際しては，頻回に血液検査，肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。</td><td>（2）発疹等の副作用の発現には特に注意し，症状が発現した時には，他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお，継続使用にあたっても，引き続き副作用症状に注意すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロベネシド</td><td>タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。</td><td>腎尿細管分泌の阻害により，プロベネシドがタゾバクタム，ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。</td></tr>
<tr><td>メトトレキサート</td><td>メトトレキサートの排泄が遅延し，メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</td><td>腎尿細管分泌の阻害により，ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗凝血薬（ワルファリン等）</td><td>血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので，凝血能の変動に注意すること。</td><td>プロトロンビン時間の延長，出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。</td></tr>
</table></td><td>3．相互作用
併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因</th></tr>
<tr><td>バルプロ酸ナトリウム
デパケン，バレリン，ハイセレニン等</td><td>バルプロ酸の血中濃度が低下し，てんかんの発作が再発するおそれがある。</td><td>機序は不明</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td>4．副作用 [1~7]
腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験における副作用評価可能症例数は 486 例で，副作用発現率は 61.1%（297 例）であった。主な副作用は下痢 28.6%，便秘 2.7%，発疹 2.1%，嘔吐及び発熱 1.9%，肝機能異常及び頭痛 1.4%等であった。また，臨床検査値の変動は主として ALT（GPT）上昇 12.6%，γ-GTP 上昇 9.9%，</td><td>4．副作用
<成人>
承認時における安全性評価対象例 835 例中，副作用は 37 例（4.4%）に認められた。主なものは，下痢 6 例（0.7%），発疹 5 例（0.6%）であった。また，臨床検査値の異常変動は，検査を実施した安全性評価対象例 818 例中，195 例（23.8%）に認められた。主なものは，ALT（GPT）上昇 102 例／806 例（12.7%），AST（GOT）上昇 78 例／807 例（9.7%）</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一　般　的　名　称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	AST（GOT）上昇 9.7%，好酸球増多 6.4%，Al-P 上昇 3.7%等であった。 （1）重大な副作用 1）ショック，アナフィラキシー様症状：ショック，アナフィラキシー様症状（呼吸困難，喘息様発作，そう痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので，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し，適切な処置を行うこと。 2）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）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）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し，適切な処置を行うこと。 3）劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害，黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4）急性腎不全，間質性腎炎：急性腎不全（0.4%），間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5）汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血：汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血（初期症状：発熱，咽頭痛，皮下・粘膜出血，貧血，黄疸等）（頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 6）偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）があらわれることがあるので，腹痛，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	であった。 重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0g（力価）1 日 3 回投与による臨床試験の安全性評価対象例 101 例中，臨床検査値異常を含む副作用は 42 例（41.6%）に認められた。主なものは，ALT（GPT）上昇 14 例（13.9%），AST（GOT）上昇 13 例（12.9%），γ-GTP 上昇 9 例（8.9%），下痢 9 例（8.9%），Al-P 上昇 7 例（6.9%）であった。 ＜小児＞ 承認時における安全性評価対象例 107 例中，臨床検査値異常を含む副作用は 30 例（28.0%）に認められた。主なものは，下痢 14 例（13.1%），血小板増多 6 例（5.6%），ALT（GPT）上昇 6 例（5.6%）であった。 （1）重大な副作用 1）ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，不快感，口内異常感，喘鳴，眩暈，便意，耳鳴，発汗等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2）偽膜性大腸炎（0.1～1%）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので，腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3）肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4）急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5）汎血球減少症，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少（頻度不明）：汎血球減少症，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 6）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）（頻度不明）：中毒性表皮

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物

切な処置を行うこと。

7）間質性肺炎，PIE 症候群：間質性肺炎（0.2%），PIE 症候群等（頻度不明）（初期症状：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8）横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので，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。

種類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症			発疹，蕁麻疹，発赤，紅斑，瘙痒，発熱，潮紅，浮腫	水疱性皮膚炎
血液		好酸球増多	白血球減少，好中球減少，顆粒球減少，単球減少，血小板減少，貧血，赤血球減少，ヘマトクリット減少，好中球増多，リンパ球増多，単球増多，血小板増多	出血傾向（紫斑，鼻出血，出血時間延長を含む）
肝臓		ALT（GPT）	LDH 上昇，	

壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

7）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8）痙攣，意識障害（頻度不明）：痙攣，意識障害等の中枢神経症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状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。特に腎障害や，脳血管障害等の中枢神経障害のある患者に起こりやすいので，投与する場合には注意すること。

（2）重大な副作用（類薬）

1）溶血性貧血：他のカルバペネム系抗生物質で，溶血性貧血があらわれることが報告されているので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2）肺好酸球増加症（PIE 症候群）：他のカルバペネム系抗生物質で，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症（PIE 症候群）があらわれることが報告されているので，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し，適切な処置を行うこと。

3）血栓性静脈炎：他のカルバペネム系抗生物質で，血栓性静脈炎があらわれることが報告されているので，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し，適切な処置を行うこと。

（3）その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症[注1]		発疹	そう痒，発熱，発赤，蕁麻疹	

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム					ドリペネム水和物				
			上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	Al-P 上昇，ビリルビン上昇		血液		顆粒球減少，血小板増多，好酸球増多	貧血（赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少），血小板減少，好塩基球増多	
	消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐，食欲不振，便秘，腹部不快感，腹痛，白色便，口内炎，口唇炎	胸やけ，腹部膨満感，下血	肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	LDH 上昇，Al-P 上昇，γ-GTP 上昇，LAP 上昇，ビリルビン上昇		
	中枢神経	痙攣等の神経症状				腎臓			BUN 上昇	血清クレアチニン上昇
	菌交代症			カンジダ症		消化器		下痢	嘔気，嘔吐，胃不快感，腹痛	食欲不振
	ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状，ビタミンB群欠乏症状[注3)]				精神神経系			しびれ感，振戦	
	その他			意識レベル低下，めまい，不眠，頭痛，関節痛，CK（CPK）上昇，クレアチニン上昇，BUN 上昇，アンモニア上昇，低カリウム血症，クロール減少，蛋白尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中ウ	動悸，発汗，胸内苦悶感，胸部痛，背部異常感，悪寒，総蛋白減少，アルブミン低下，血糖値低下	菌交代症			口内炎	カンジダ症
						ビタミン欠乏症				ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症，出血傾向等），ビタミンB群欠乏症状（舌炎，口内炎，食欲不振，神経炎等）
						その他		血清カリウム上昇	頭痛，倦怠感，ほてり，注射	電解質異常（血清カリウ

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	ロビリン陽性 注 3）ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症，出血傾向等），ビタミン B 群欠乏症状（舌炎，口内炎，食欲不振，神経炎等）	部位血管痛 ム，血清ナトリウム，血清クロール） 注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
使用上の注意	5．高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 （1）高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く，副作用が発現しやすいので，患者の状態を十分に観察し，例えば 2.25g の投与から開始するなど慎重に投与すること。 （2）高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5．高齢者への投与 （1）本剤は腎排泄型の薬剤であり，高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 （2）高齢者では，ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。
	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。 （2）動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されているので，授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。	6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ （2）投与中は授乳を避けさせること。［動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。］
	7．小児等への投与 （1）低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 （2）乳・幼児（2 歳未満）については下痢，軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。 〔下痢・軟便の副作用発現率は 2 歳未満で 57.7%（15 例／26 例），2 歳以上 6 歳未満で 40.6%（13 例／32 例）であった〕	7．小児等への投与 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］
	8．臨床検査結果に及ぼす影響 （1）本剤の投与により，クリニテスト，ベネディクト試薬，フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では，偽陽	8．臨床検査結果に及ぼす影響 （1）テステープ反応を除くベネディクト試薬，フェーリング試薬，クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	性を呈することがあるので注意すること。 (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。	注意すること。 (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。 (3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
使用上の注意	9. 過量投与 過量投与により，痙攣等の神経症状，高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお，本剤の血中濃度は，血液透析により下げることができる。	―
	10. 適用上の注意 (1) 調製方法： 1) 溶解後は速やかに使用すること。 2) アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）の混注により，アミノグリコシド系抗生物質の活性化下をきたすので，本剤との併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。 (2) 調製時[8)]： 1) 下記製剤と配合すると，不溶物が析出することがあるので，配合しないこと。 ジェムザール注射用 1g, サンラビン点滴静注用 250mg, ユニカリック L 輸液，ユニカリック N 輸液，フェジン静注 40mg 2) 下記製剤と配合すると，3 時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので，配合しないこと。 アミゼット B 輸液，アミゼット XB 輸液，キドミン輸液，フトラフール注 400mg, 5-FU 注 250 協和，ネオフィリン注 250mg 3) 下記製剤と配合すると，3 時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので，これらの薬剤との直接の混合を避け，側管又はピギーバック方式により投与すること。 アミノレバン点滴静注，モリアミン S 注，モリプロン F	9. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 調製方法：通常，生理食塩液 100mL を用いて，よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また，L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると，著しく力価が低下するので，配合しないこと。 (3) 調製時 1) 調製後は速やかに使用すること。なお，やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合，室温保存では 8 時間以内に，冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。（「取扱い上の注意」の項参照） 2) キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。

Table 2.　同種同効品一覧表（ゾシン®静注用およびフィニバックス®点滴静注用／フィニバック®スキット点滴静注用）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	ドリペネム水和物
	輸液，ネオアミユー輸液，マックアミン輸液，アミノフリード輸液 4）下記製剤と配合すると，3 時間後で色調変化が認められることがあるので，配合後は速やかに使用すること。 パンスポリン静注用 1g，ロセフィン静注用 1g (3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。 (4) 静脈内投与時：次のことから，静脈内注射にあっては注射部位，注射方法等に十分注意し，注射速度はできるかぎり緩徐にし，必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。 1）静脈内注射により，血管痛，血栓又は静脈炎を起こすことがある。 2）ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合，注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。 3）ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉・血管）において，注射局所に刺激性が認められた。	
使用上の注意	11．その他の注意 (1) 外国において嚢胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。 (2) 併用により，ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。 (3) 幼若イヌを用いた反復投与毒性試験（生後 2～4 日のイヌに 720mg/kg/日を 5 週間，あるいは生後 52～64 日のイヌに 4,500mg/kg/日を 7 週間）で，散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。	―
作成・改訂年月	2012 年 9 月改定（第 4 版，効能追加に伴う改訂等）	2013 年 3 月改訂（改訂第 13 版，薬食安通知等に基づく使用上の注意の項の改訂）
備考		

2013年7月（申請版）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

嫌気性菌感染症治療剤

処方せん医薬品[注)]

アネメトロ®点滴静注液500mg

ANAEMETRO® Intravenous infusion 500mg
メトロニダゾール注射液

日本標準商品分類番号
87629

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1961年2月

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］
3. 妊娠3ヵ月以内の婦人（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）［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中

販売名	アネメトロ点滴静注液 500mg
容量 / 成分	100.0 mL
有効成分	日局メトロニダゾール　500 mg
添加物	無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム、注射用水

2. 性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液で、その溶液の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	4.5～6.0
浸透圧比	約 1.0　（生理食塩液対比）

【効能・効果】

1. 嫌気性菌感染症

＜適応菌種＞
本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属

＜適応症＞
・敗血症
・深在性皮膚感染症
・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
・骨髄炎
・肺炎、肺膿瘍、膿胸
・骨盤内炎症性疾患
・腹膜炎、腹腔内膿瘍
・胆嚢炎、肝膿瘍
・化膿性髄膜炎
・脳膿瘍

2. 感染性腸炎

＜適応菌種＞
本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

＜適応症＞
感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

3. アメーバ赤痢

【用法・用量】

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

［用法・用量に関連する使用上の注意］
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。
2. 本剤は嫌気性菌に対して抗菌活性を有する。したがって、好気性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は、適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
3. 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析を受けている患者に投与する場合は、透析後に投与すること。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。］
(2) 脳膿瘍のある患者［中枢神経症状があらわれることがある。］
(3) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］
(4) 本剤には、生理食塩液が含まれるため、次の患者には慎重に投与すること。
　1)　心臓、循環器系機能障害のある患者［循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。］
　2)　腎障害のある患者［水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意
(1) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、構語障害、小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。

(2) 中枢神経障害、末梢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は、副作用の発現に十分注意すること。
(3) 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。
(4) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

3. 相互作用

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	腹部の疝痛、嘔気、嘔吐、頭痛、潮紅があらわれることがある[1)]。	機序不明
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラム様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ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）があらわれることがある[2)]。	機序不明
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[3~5)]。	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。
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[6,7)]。	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。
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[8)]。	機序不明
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[9)]。	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[10)]。	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[11,12)]。	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。

4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象例38例中、副作用の発現症例は、14例（36.8%）であった。その主なものは、下痢（23.7%）、悪心（5.3%）等であった。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) **中枢神経障害**：脳症、痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経障害があらわれることがあるので、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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］
2) **末梢神経障害**：末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。［「重要な基本的注意」の項参照］
3) **無菌性髄膜炎**：頸部硬直、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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
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）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
5) **急性膵炎**：急性膵炎があらわれることがあるので、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。
6) **白血球減少、好中球減少**：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明[注)]
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐	舌苔、胃不快感、腹痛、口内炎、舌炎、口内乾燥、胃腸の炎症
一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症、発熱
感染症及び寄生虫症			カンジダ属の出現、膿疱
肝胆道系障害		AST (GOT) 増加、ALT（GPT）増加、γ−GTP増加	総ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇、黄疸
眼障害			複視、近視
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛
血液及びリンパ系障害			血小板減少症、血液障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	
心臓障害		心房細動、洞性頻脈	
神経系障害		味覚異常	頭痛、傾眠、浮動性めまい、運動失調、痙攣
腎及び尿路障害			着色尿
精神障害			幻覚
代謝及び栄養障害			食欲減退
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、皮膚乾燥	発疹、蕁麻疹、血管浮腫
免疫系障害			ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応

注： 自発報告又は外国での報告のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は投与しないこと。［胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は、点滴静注用のみとして使用すること。

(2) 投与前：本剤は調製不要の使い切り製剤であるため、残液は使用しないこと。

(3) 配合変化：配合変化を起こす可能性があるので他の薬剤との混注を避けること。［配合変化試験は実施していない。］

9. その他の注意[13-15]

マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳腺腫瘍の発生が報告されているが、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。

【薬物動態】

1. 血中濃度[16]

(1) 単回投与

日本人健康成人6例にメトロニダゾール500 mgを20分かけて単回点滴静注したときのメトロニダゾール及び活性代謝物であるヒドロキシメトロニダゾール［1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole］の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

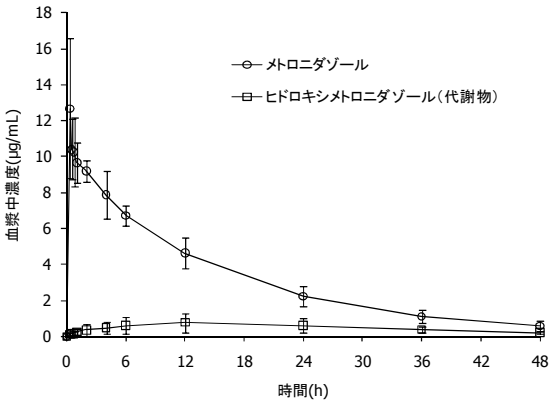


図 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの血漿中濃度推移（6例、平均値±標準偏差）

表 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ［6例、幾何平均値（変動係数%）］

	メトロニダゾール	ヒドロキシメトロニダゾール
C_{max} (μg/mL)	13.1 (23)	0.678 (67)
T_{max} (h)	0.32 (0.32-1.00)	12.0 (12.0-12.0)
AUC_{inf} (μg•h/mL)	161 (19)	27.4 (52)
$t_{½}$ (h)	12.4 (22)	18.8 (29)
CL (L/h)	3.10 (19)	N/A

T_{max}は中央値（範囲）、$t_{½}$は算術平均値（変動係数%）
N/A：算出していない

(2) 反復投与

日本人健康成人6例にメトロニダゾール500 mgを20分かけて1日4回5日間反復点滴静注したとき、血漿中メトロニダゾール濃度は投与開始後約3日で定常状態に達し、反復投与開始3～5日目のトラフ濃度は28.0～30.4 μg/mLであった。メトロニダゾールに対するヒドロキシメトロニダゾールの比はC_{max}が0.13、AUC_{0-6}が0.15であった。

表 日本人健康成人にメトロニダゾール500 mgを反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ［6例、幾何平均値（変動係数%）］

	メトロニダゾール	ヒドロキシメトロニダゾール
C_{max} (μg/mL)	44.5 (13)	5.24 (32)
T_{max} (h)	0.41 (0.32-1.00)	1.50 (0.00-6.00)
AUC_{0-6} (μg•h/mL)	206 (15)	28.3 (35)
$t_{½}$ (h)	13.4 (17)	21.9 (18)
CL (L/h)	2.44 (16)	N/A

T_{max}は中央値（範囲）、$t_{½}$は算術平均値（変動係数%）
N/A：算出していない

2. 蛋白結合（外国人データ）[17, 18]

メトロニダゾールの血漿蛋白結合率は15%以下である。

3. 分布（外国人データ）[19-27]

メトロニダゾール投与後、唾液、歯肉溝滲出液、腹腔液中及び母乳中に血中と同程度のメトロニダゾール濃度が認められている。またメトロニダゾールは脳膿瘍中、脳脊髄液中及び精漿中に移行するほか、胎盤を通過し、臍帯動脈血から胎児に移行する。

表 組織中又は体液中メトロニダゾール濃度

組織/体液	投与量	採取時間(投与後時間)	組織内濃度又は体液中濃度(μg/g 又は μg/mL)	血液中濃度 (μg/mL)
唾液	500 mg PO BID/TID	2 時間	15.15	14.33
歯肉溝滲出液	500 mg PO BID/TID	2 時間	12.86	14.33
腹腔液	500 mg IV SD	58分	7.2	10.7

腹壁	1000 mg IV SD	38分	2.6	25.1
腹膜脂肪	1000 mg IV SD	38分	2.7	25.1
結腸壁	1000 mg IV SD	156分	8.9	19.1
胎盤	500 mg IV SD	40分	3.5[注2)]	13.5
胎児[注1)]	500 mg IV SD	40分	9.0[注2)]	13.5[注4)]
臍帯動脈血	500 mg IV SD	20分	11.74[注3)]	13.92
母乳	400 mg PO TID	2時間	15.52	17.46
		8時間	9.07	9.87
新生児[注1)]	400 mg PO TID	4～8時間	1.62	9.87[注4)]
精漿	250 mg PO BID	2～3時間	7.0	8.7
脳脊髄液	500 mg PO BID	2～8時間	11.0～13.9	8.3～15.4
脳膿瘍	400 mg PO TID	不明	34.4～35.0	11.5～35.1
	600 mg IV TID	不明	45.0	12.5

注1) 母体に投与したときの値、注2) μg/mg、注3) 帝王切開時の濃度、注4) 母体の血液中濃度
PO：経口投与、IV：静脈内投与、SD：単回投与、BID：1日2回投与、TID：1日3回投与

4. 代謝（外国人データ）[28, 29)]

主として肝臓で酸化及びグルクロン酸抱合を受け代謝され、代謝物としてヒドロキシメトロニダゾール、酸代謝物（1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole）、未変化体とヒドロキシメトロニダゾールのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が認められている。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が関与している。

5. 排泄（外国人データ）[28)]

健康成人に^{14}C-メトロニダゾールを単回静脈内投与したとき、投与量の約60%が尿中に、6%が糞中に排泄された。

6. 肝機能障害患者（外国人データ）[30)]

健康成人7例及び肝機能障害患者35例を対象に、メトロニダゾール500 mgを20分かけて単回点滴静注したとき、肝機能障害の重症度に従い、メトロニダゾールのCLは減少し、$t_{½}$は延長した。また肝機能障害患者のAUC_{0-24}は健康成人と比較して有意に増加した。

表 肝機能障害患者にメトロニダゾール500 mgを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	健康成人	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
例数	7	14	9	12
$t_{½}$ (h)	7.4±2.2	10.7±2.3	13.5±5.1	21.5±12.7
CL (mL/min/kg)	1.53±0.37	0.85±0.26	0.79±0.36	0.56±0.28
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	81.4 ±27.0	124.9 ±42.3	124.4 ±25.8	174.1 ±52.0

7. 腎機能障害患者（外国人データ）[31-33)]

(1) 腎機能障害患者（血液透析患者を除く）

腎機能障害患者を対象にメトロニダゾールを点滴静注したとき、メトロニダゾールの血漿中濃度推移は健康成人と大きく異ならず、メトロニダゾールの AUC に対する腎機能低下の明らかな影響は認められなかった。血中の酸代謝物は健康成人では認められなかったが、腎機能障害患者では認められた。ヒドロキシメトロニダゾール及び酸代謝物の AUC は腎機能低下に従って増加する傾向が認められた。

(2) 血液透析患者

血液透析を受けている腎機能障害患者4例を対象に、メトロニダゾール500 mgを30分かけて単回点滴静注したとき、投与量の約45%が透析によって除去された。

【臨床成績】[34)]

腹腔内感染症[注1)]ならびに骨盤内炎症性疾患[注2)] 及びその関連疾患患者30例を対象とし、1回500 mgを1日3回点滴静注した。なお、重症又は難治性感染症に対しては、1日4回までの投与を可とした。好気性菌との混合感染を考慮し、セフトリアキソンナトリウムを併用した。結果は以下のとおりである。

全対象疾患

全対象疾患の臨床効果（有効率）は、96.7%（29/30）であった。主な原因嫌気性菌であるバクテロイデス属に対する有効率及び細菌学的効果（菌消失率）は、共に100%（11/11）であった。

腹腔内感染症[注1)]

腹腔内感染症に対する臨床効果（有効率）は、100%（20/20）であった。

骨盤内炎症性疾患[注2)]

骨盤内炎症性疾患に対する臨床効果（有効率）は、90.0%（9/10）であった。

注1) 詳細診断名：腹膜炎及び腹腔内膿瘍
注2) 詳細診断名：ダグラス窩膿瘍、骨盤腹膜炎、卵管卵巣膿瘍、付属器膿瘍、卵巣膿瘍、子宮付属器炎、子宮内膜炎、子宮内感染

【薬効薬理】

1. 薬理作用[35, 36)]

各種嫌気性菌及びアメーバに対し、それぞれ抗菌作用及び抗アメーバ作用を示す。

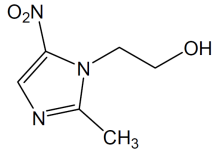
2. 作用機序[35-37)]

抗菌及び抗アメーバ作用

メトロニダゾールは、菌体又はアメーバ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が嫌気性菌に対する抗菌作用及び抗アメーバ作用を示す。また、反応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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトロニダゾール
略号：MNZ
化学名　：2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol
分子式　：$C_6H_9N_3O_3$
分子量　：171.15
構造式：



性状　：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
希塩酸に溶ける。
光によって黄褐色になる。
融点　：159～163℃

【包装】

アネメトロ点滴静注液500mg：5バイアル

【主要文献】

1) Alexander I.：Br J Clin Pract,1985,39(7),292
2) Rothstein E, et al.：N Engl J Med,1969,280(18),1006
3) O'Reilly RA.：N Engl J Med,1976,295(7),354
4) Kazmier FJ.：Mayo Clin Proc,1976,51(12),782
5) Howard-Thompson A, et al.：Am J Geriatr Pharmacother, 2008,6(1),33
6) Nilsson C, et al.：Bone Marrow Transplant,2003,31(6),429
7) Gulbis AM, et al.：Ann Pharmacother,2011,45(7-8),e39
8) Teicher MH, et al.：JAMA,1987,257(24),3365
9) Bardakji Z, et al.：Cancer Chemother Pharmacol, 1986,18(2),140
10) Zylber-Katz E, et al.：Drug Intell Clin Pharm, 1988,22(6),504
11) Mead PB, et al.：N Engl J Med,1982,306(24),1490
12) Gupte S.：N Engl J Med,1983,308(9),529
13) Rustia M, et al.：J.Natl.Cancer Inst, 1972,48(3),721
14) Roe F.J.C, et al.：Surgery,1983,93(1),158
15) Rustia M, et al.：J.Natl.Cancer Inst,1979,63(3),863
16) 社内資料：日本人健康成人における単回及び反復投与試験
17) Ralph E.D,et al.：Antimicrob Agents Chemother, 1974,6(6),691
18) Schwartz D.E, et al.：Chemotherapy,1976,22(1),19
19) Pähkla E.R, et al.：J Clin Periodontol,2005,32(2),163
20) Berger S.A, et al.：Anitimicrob Agents Chemother, 1990,34(2),376
21) Martin C, et al.：Antimicrob Agents Chemother, 1991,35(12),2602
22) Karhunen M：Br J Clin Pharmacol,1984,18(2),254
23) Visser A.A, et al.：J Antimicrob Chemother,1984,13(3),279
24) Passmore C.M, et al.：Br J Clin Pharmacol,1988,26(1),45
25) Eliasson R, et al.：Int J Androl,1980,3(3),236
26) O'Grady L.R, et al.：Am J Dis Child, 1976,130(8),871
27) Ingham H.R, et al.：Br Med J, 1977,2(6093),991
28) 社内資料：外国人健康男性におけるマスバランス試験
29) Pearce RE, et al.：Drug Metab Dispos,2013,41(9),1686
30) Muscará M.N, et al.：Br J Clin Pharmacol,1995,40(5),477
31) Houghton GW, et al.：Br J Clin Pharmacol, 1985,19(2),203
32) Bergan T, et al.：Chemotherapy,1986,32(4),305
33) Somogyi A, et al.：Eur J Clin Pharmacol, 1983,25(5),683
34) 社内資料：日本人腹腔内感染症に対する注射剤のセフトリアキソンとの併用で検討した非対照試験
35) Tran C.M, et al.：Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(5),2398
36) Upcroft J.A, et al.：Antimicrob Agents Chemother, 2001,45(6),1810
37) 山本 達男ほか：日本臨牀, 2005,63(S-11),376

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
1.8.2. 効能・効果（案）及び用法・用量（案）設定根拠 3
1.8.2.1. 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 3
1.8.2.2. 効能・効果（案）の設定根拠 3
1.8.2.2.1. 嫌気性菌感染症に関する効能・効果設定根拠 3
1.8.2.2.2. 嫌気性菌に対する広範で強い抗菌活性 3
1.8.2.2.3. PK-PD パラメータ 3
1.8.2.2.4. 嫌気性菌感染症を対象とした有効性の評価 4
1.8.2.2.4.1. 血流感染症 5
1.8.2.2.4.2. 皮膚・軟部組織感染症 6
1.8.2.2.4.3. 皮膚･軟部組織感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ 8
1.8.2.2.4.4. 整形外科領域感染症 8
1.8.2.2.4.5. 耳鼻咽頭科領域感染症 9
1.8.2.2.4.6. 呼吸器感染症 10
1.8.2.2.4.7. 女性生殖器感染症 12
1.8.2.2.4.8. 腹腔内感染症 14
1.8.2.2.4.9. 感染性腸炎（偽膜性腸炎を含む） 16
1.8.2.2.4.10. 中枢神経系感染症 17
1.8.2.2.4.11. 歯科・口腔領域感染症 17
1.8.2.2.4.12. 破傷風 18
1.8.2.2.5. アメーバ赤痢に関する効能・効果設定根拠 18
1.8.2.2.5.1. 強い抗アメーバ活性 19
1.8.2.2.5.2. アメーバ赤痢患者を対象とした有効性の評価 19
1.8.2.2.6. 有効性のまとめ 20
1.8.2.2.7. 審査終了時の効能・効果 20
1.8.2.3. 用法・用量（案）の設定根拠 22
1.8.2.3.1. 用法・用量（案）の設定根拠 22
1.8.2.3.1.1. 嫌気性菌感染症に対する用法・用量の設定根拠 23
1.8.2.3.1.2. アメーバ赤痢に対する用法・用量の設定根拠 34
1.8.2.3.1.3. 用法・用量設定の適切性に対する評価 35

1.8.3. 使用上の注意（案）設定根拠 41
1.8.3.1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠 41
1.8.4. 参考文献 49

LIST OF TABLES

Table 1. 各菌種の AUC/MIC および C_{max}/MIC 4
Table 2. 血流感染症に対する有効性評価：臨床研究 6
Table 3. 皮膚・軟部組織感染症に対する有効性評価：臨床研究 8
Table 4. 呼吸器感染症に対する有効性評価：臨床研究 11
Table 5. 女性生殖器感染症に対する有効性評価：臨床研究 14
Table 6. 腹腔内感染症に対する有効性評価：臨床研究 15
Table 7. アメーバ赤痢に対する有効性評価：臨床研究 19
Table 8. 米国，英国およびオーストラリアで承認されている嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢に対するメトロニダゾール注射剤の用法・用量 22
Table 9. 国内の教科書およびガイドラインにおける各適応疾患に対するメトロニダゾールの用法・用量 26
Table 10. 外国の教科書およびガイドラインにおける各適応疾患に対するメトロニダゾールの用法・用量 28

1.8.2. 効能・効果（案）及び用法・用量（案）設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

本申請における効能・効果（案），用法・用量（案）を以下に示す。

効能・効果（案）	用法・用量（案）
1.嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，破傷風菌，ガス壊疽菌群，クロストリジウム属，ユウバクテリウム属，ゲメラ属，パルビモナス属，エガセラ属，ベイヨネラ属 ＜適応症＞ 各種嫌気性菌感染症 2.アメーバ赤痢	通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500 mg（力価）を 3 回に分けて 20 分以上かけて点滴静注する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて，1 日 2000 mg（力価）を 4 回に分けて投与できる。

1.8.2.2. 効能・効果（案）の設定根拠

1.8.2.2.1. 嫌気性菌感染症に関する効能・効果設定根拠

今回申請するメトロニダゾール注射剤の効能・効果は，外国添付文書の記載も考慮して，国内第 3 相試験（A6831005 試験）に加え，外国臨床試験（MED-77-02-113 試験および MED-77-02-074 試験）ならびに国内外の臨床研究および症例報告を用いて評価，設定した。

1.8.2.2.2. 嫌気性菌に対する広範で強い抗菌活性

メトロニダゾールは各種嫌気性菌感染症の原因菌である *Peptostreptococcus* 属，*Bacteroides* 属，*Prevotella* 属，*Porphyromonas* 属，*Fusobacterium* 属，*Clostridium* 属，*Clostridium perfringens*，*Eubacterium* 属，*Gemella* 属，*Parvimonas* 属，*Eggerthella* 属および *Veillonella* 属に対して *in vitro* で強い抗菌活性を示し，2 μg/mL で全臨床分離株の発育を阻止した（2.6.2.2.1 項）。また，メトロニダゾールは *Clostridium tetani* に対しても優れた抗菌活性を有しており, 国内の 1971 年の報告では *C. tetani* に対するメトロニダゾールの MIC は 0.7 μg/mL であり[1]，ベトナムにおいて 2007 年に分離同定された *C. tetani* に対するメトロニダゾールの MIC_{90} は 0.75 μg/mL であった[2]。

1.8.2.2.3. PK-PD パラメータ

メトロニダゾールは濃度依存的な殺菌作用を示し，メトロニダゾールの臨床効果と相関する PK-PD パラメータは C_{max}/MIC および AUC/MIC と考えられている[3]。

A6831005 試験（国内第 3 相臨床試験）で得られた嫌気性菌に対するメトロニダゾールの MIC と PopPK 解析で推定されたメトロニダゾールの C_{max} および AUC から，C_{max}/MIC および AUC/MIC を算出した（2.7.2.3.9.1 項）。

A6831005 試験の結果，MIC が得られたすべての症例で無効例は認められなかった。MIC が >128 µg/mL であった *Gemella morbillorum* および *Staphylococcus epidermidis* の変異株（偏性嫌気性菌への変異）を除き，嫌気性菌に対する C_{max}/MIC および AUC/MIC の中央値は，それぞれ 18.0 および 241 以上であった（Table 1）。また，*Bacteroides fragilis* に対する C_{max}/MIC および AUC_{24}/MIC はそれぞれ 22.1 および 319 であり，これはメトロニダゾール 1500 mg と pefloxiacin 800 mg を点滴静注した臨床研究で得られた値（C_{max}/MIC：20.4，AUC_{24}/MIC：173）を上回っていた。このことから，嫌気性菌に対して有効性を示す十分な曝露量が得られていることが示唆された。

Table 1.　嫌気性菌の C_{max}/MIC および AUC/MIC

菌種	N	MIC (µg/mL)		C_{max} a)/MIC		AUC b)/MIC	
		中央値	[範囲]	中央値	[範囲]	中央値	[範囲]
Bacteroides fragilis	5	2	[1, 2]	22.1	[13.3, 64.1]	319	[210, 951]
Bacteroides thetaiotaomicron	2	1.13	[0.25, 2]	79.4	[11.8, 147]	970	[180, 1760]
Fusobacterium nucleatum	2	0.06	[0.06, 0.06]	657	[394, 920]	10700	[6000, 15400]
Parvimonas micra	2	0.5	[0.5, 0.5]	53.6	[47.3, 59.8]	714	[708, 720]
Bacteroides ovatus	1	2	NA	18.0	NA	241	NA
Bacteroides salyersiae	1	1	NA	23.7	NA	360	NA
Bacteroides vulgatus	1	0.25	NA	129	NA	1810	NA
Bacteroides xylanisolvens	1	1	NA	21.0	NA	325	NA
Clostridium sp.	1	0.06	NA	599	NA	8030	NA
Eggerthella lenta	1	1	NA	21.0	NA	325	NA
Prevotella intermedia	1	0.5	NA	77.6	NA	1180	NA

引用：2.7.2.3.9.1，Table 19
a) $C_{max,ss}$ (µg/mL)，b) AUC_{24} (µg•hr/mL)
MIC：最小発育阻止濃度，$C_{max,ss}$：定常状態での C_{max}，AUC_{24}：1 日投与量の AUC（治療開始から終了までの AUC の合計/治療期間×24），NA：1 例のため，適用しない
注：　*Gemella morbillorum* (n = 1) および *Staphylococcus epidermidis* (n = 1)では MIC > 128 µg/mL のため，算出していない。*Fusobacterium necrophorum* の MIC は測定していない。

以上のことから，メトロニダゾールに感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，破傷風菌，ガス壊疽菌群，クロストリジウム属，ユウバクテリウム属，ゲメラ属，パルビモナス属，エガセラ属，ベイヨネラ属を適応菌種とすることは妥当と判断した。

1.8.2.2.4. 嫌気性菌感染症を対象とした有効性の評価

メトロニダゾール注射剤で取得予定の適応疾患である嫌気性菌感染症について，メトロニダゾールの有効性を疾患領域ごとに 1.8.2.2.4.1～1.8.2.2.4.12 項に示す。皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染），整形外科領域感染症（骨髄炎），呼吸器感染症（肺炎，肺膿瘍），女性生殖器感染症（骨盤内炎症性疾患），腹腔内感染症（腹膜炎，腹腔内膿瘍，肝膿瘍），感染性腸炎，中枢神経系感染症（脳膿瘍）は，メトロニダゾール経口剤（フラジール®内服錠）で適応を有している。メトロニダゾール注射剤の投与では有効成分のメトロニダゾールが直接血中に入るため，これらの疾患に対して経口剤と同様に有効性が期待できる。したがって，経口剤の服用が困難で，入院加療が必要となる患者に対しては，患者の状態にかかわらず投与可能なメトロニダゾール注射剤の効果は高いと考える。また，血流感染症，耳鼻咽喉

科領域感染症および歯科・口腔外科領域感染症はメトロニダゾール経口剤では適応を有していないが，1.8.2.2.4.1 項，1.8.2.2.4.5 項および 1.8.2.2.4.11 項に示すように，メトロニダゾールはこれら疾患に対しても有効性が期待できる。

1.8.2.2.4.1. 血流感染症

- 局長通知の適応疾患名：敗血症，感染性心内膜炎

敗血症はさまざまな感染症に起因する全身性炎症反応症候群であり，いずれの微生物によっても惹起され得ると考えられる。*Bacteroides* 属や *Peptostreptococcus* 属などの嫌気性菌が原因菌として考えられる場合には，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

感染性心内膜炎は弁膜や心内膜，大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫（vegetation）を形成し，多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である。*B. fragilis*，*Fusobacterium necrophorum*，*Prevotella oralis*，*Clostridium* 属などが原因菌として報告されており[4]，これらの嫌気性菌に対して抗菌活性を有するメトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.1.1. 臨床試験における有効性評価

<u>国内 A6831005 試験</u>

腹腔内感染症の CPPS において，敗血症を合併していた被験者が 1 例認められた。本被験者において，メトロニダゾール注射剤とセフトリアキソンの併用投与でのデータレビュー委員会判定による臨床効果は，EOT で「改善」，TOC で「治癒」と判定されており，敗血症を合併した腹腔内感染症においてもメトロニダゾール注射剤の有効性が認められた。

<u>外国 MED-77-02-113 試験</u>

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が細菌性敗血症であったのは，メトロニダゾール投与群 1/48 例，クリンダマイシン投与群 3/56 例であった。これら 4 例における有効性は，メトロニダゾール投与群の 1 例は「細菌学的治癒のみ」であり，クリンダマイシン投与群の 3 例はいずれも「臨床的および細菌学的治癒」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

<u>外国 MED-77-02-074 試験</u>

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が細菌性敗血症であったのは，26/158 例であった。これら 26 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，26 例全例で治癒であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.1.2. 臨床研究における有効性評価

血流感染症を対象とした臨床研究における有効性を Table 2 に示した。敗血症に対する他の抗菌薬（クリンダマイシンとトブラマイシンの併用投与，セフォテタン投与またはメロペネム投与）とメトロニダゾール注射剤と他剤の併用療法（メトロニダゾールとトブラマイシンの併用投与，アンピシリン，ゲンタマイシンおよびメトロニダゾールの併用投与またはメトロニダゾールとセフォタキシムの併用投与）を比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 4，1- 5 および 1- 6）において，メトロニダゾール注射剤と他剤の併用療法は，他の抗菌薬と同様に有効であった（2.7.3.2.2.2.2

項，2.7.3.2.2.2.3 項および 2.7.3.2.2.2.4 項）。また，敗血症および心内膜炎に対してメトロニダゾール（注射剤または経口剤）を投与した外国臨床研究（臨床研究 1- 3，1- 7）において，メトロニダゾール投与の効果が認められた（2.7.3.2.2.2.1 項および 2.7.3.2.2.2.5 項）。

Table 2.　血流感染症に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	血流感染症の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究 1- 4	外国	無作為化，二重盲検比較，CLDM 対照	腹腔内敗血症	MNZ[a]＋TOB：35 例 CLDM[a]＋TOB：23 例	有効であった被験者の割合 MNZ＋TOB：83%（29/35 例） CLDM＋TOB：74%（17/23 例）
臨床研究 1- 5	外国	CTT 対照，ABPC，GM 併用投与	外科手術が必要な腹腔内敗血症	ABPC＋GM＋MNZ[b]：43 例 CTT：45 例	有効であった被験者の割合 ABPC＋GM＋MNZ：65%（28/43 例） CTT：82%（37/45 例）
臨床研究 1- 6	外国	MEPM 対照，CTX 併用	重度の感染症（敗血症を含む）	MNZ[c]＋CTX：95 例（敗血症は 29 例） MEPM : 106 例（敗血症は 35 例）	フォローアップ評価時の有効率[d] MNZ＋CTX：93%（40/43 例） MEPM：96%（46/48 例）
非対照試験					
臨床研究 1- 3	外国	非対照	嫌気性菌敗血症	MNZ[e] 単独療法：24 例 MNZ[e] と他剤の併用療法：26 例	反応良好であった被験者の割合 MNZ 単独療法：20/24 例 MNZ と他剤の併用療法：20/26 例
臨床研究 1- 7	外国	非対照	菌血症，心内膜炎	菌血症 2 例，心内膜炎 1 例[f]	治癒であった被験者の割合 菌血症：1/2 例 心内膜炎：1/1 例

MNZ : メトロニダゾール，TOB : トブラマイシン，CLDM : クリンダマイシン，ABPC : アンピシリン，GM : ゲンタマイシン，CTT : セフォテタン，MEPM : メロペネム，CTX : セフォタキシム
a. 点滴静注から開始し，臨床症状により経口投与に切り替えた。
b. メトロニダゾールは 500 mg を 8 時間ごとに静脈内投与し, 48 時間後に肛門坐剤投与に切り替えた。
c. ボーラス投与または点滴静注
d. 重度の感染症全体の評価
e. 50 例中 18 例はメトロニダゾール注射剤の点滴静注のみ，10 例は経口投与のみ，22 例はメトロニダゾール注射剤の点滴静注から経口投与に切り換えた。
f. 経口投与

1.8.2.2.4.1.3. 血流感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

1.8.2.2.4.1.1 項および 1.8.2.2.4.1.2 項に示したように，国内臨床試験，外国臨床試験および外国臨床研究から，敗血症および心内膜炎に対するメトロニダゾール投与の有効性が示された。

1.8.2.2.4.2. 皮膚・軟部組織感染症

- 局長通知の適応疾患名：深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，びらん・潰瘍の二次感染，ガス壊疽

深在性皮膚感染症の原因となる主な嫌気性菌は，*Clostridium* 属，*B. fragilis*，*Peptostreptococcus anaerobius* などの菌種である。メトロニダゾールはこれら深在性皮膚感染症の原因となる嫌気性

菌に抗菌活性を有しており，重症の深在性皮膚感染症の治療にメトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

術後感染症は手術に引き続いて起こる感染症の総称であり，常在細菌叢を形成する細菌のうち，術後感染予防抗菌薬に耐性の菌，あるいは，院内感染を起こし得る耐性菌が交差感染の結果として原因菌となる場合が多い。術後感染において分離された嫌気性菌はメトロニダゾールに対する感受性が確認されていることから，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

外傷，熱傷の二次感染とは外傷患者や熱傷患者に発生する感染症であり，熱傷部位滲出液から *B. fragilis*，*P. anaerobius*，*Parvimonas micra* などが報告されている[5]。また，びらん・潰瘍の二次感染は，びらん，潰瘍面に膿，発赤，腫脹，疼痛，熱感などの感染症状がみられる状態であり，下肢潰瘍患者を対象とした報告によると，*Peptostreptococcus* 属，*Clostridium* 属，*Prevotella*/*Porphyromonas* 属などが検出されている[6]。このように外傷・熱傷および手術創等の二次感染，ならびに，びらん・潰瘍の二次感染において嫌気性菌の関与が報告されており，また，二次感染が起こるような患者は，原疾患が重症，または，易感染性状態である場合が多く，経口剤の服用が困難な重症患者となる可能性が高いことから，これら疾患に対して，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

また，ガス壊疽も嫌気性菌が関与する重症の皮膚・軟部組織感染症である。*Clostridium* 性ガス壊疽は，*Clostridium perfringens*，*Clostridium novyi*，*Clostridium histolyticum*，*Clostridium sporogenes*，*Clostridium septicum*，*Clostridium fallaxa* の 6 種類の菌が原因菌となって発症する。非 *Clostridium* 性ガス壊疽は，*B. fragilis*，*Porphyromonas asaccharolytica*，*P. anaerobius*，*E. lenta* などが原因菌である。*Clostridium* 性ガス壊疽および非 *Clostridium* 性ガス壊疽のいずれにおいても嫌気性菌が関与し，強い全身症状を伴い，経口剤の服用が困難な重症患者となる可能性が高いことから，これら疾患に対して，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.2.1. 臨床試験における有効性評価

外国 MED-77-02-113 試験

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が皮膚および皮膚組織感染症であったのは，メトロニダゾール投与群 11/48 例，クリンダマイシン投与群 16/56 例であった。これら 27 例における有効性は，メトロニダゾール投与群の 10/11 例は「臨床的および細菌学的治癒」，1/11 例は「臨床的治癒のみ」であり，クリンダマイシン投与群の 12/16 例は「臨床的および細菌学的治癒」，1/16 例は「臨床的治癒のみ」，1/16 例は「細菌学的治癒のみ」，2/16 例は「無効」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

外国 MED-77-02-074 試験

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が皮膚および皮膚組織感染症であったのは，43/158 例であった。これら 43 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は, 41/43 例で「治癒」, 1/43 例で「部分的治癒」, 1/43 例で「無効」であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.2.2. 臨床研究における有効性評価

皮膚・軟部組織感染症を対象とした臨床研究における有効性を Table 3 に示した。糖尿病性足感染症患者に対するメトロニダゾール（点滴静注）とセフトリアキソンの併用投与とチカルシリン／クラブラン酸カリウム投与を比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 9）において，メトロニダゾールとセフトリアキソンの併用投与は，チカルシリン／クラブラン酸カリウムと同程度の有効性を示した（2.7.3.2.2.2.7 項）。

口腔底部切除後の創傷感染，重症の両側性誤嚥性肺炎および気管切開創周辺の蜂巣炎，広範囲の感染性仙骨部褥瘡性潰瘍，腰筋膿瘍および腹部外科手術創感染，虫垂穿孔に対する開腹後の深部創傷感染，直腸周囲蜂巣炎および膿瘍に対してメトロニダゾールが投与（静注または静注＋経口）された外国臨床研究（臨床研究 1- 8）において，5/6 例で治癒が認められた。また，嫌気性菌に感染した広範囲熱傷患者に対してメトロニダゾールを投与（静脈内投与から経口投与に切り替え）した外国臨床研究（臨床研究 1- 10）における死亡率は 21.2%であり，広範囲熱傷患者で嫌気性菌に感染した患者における従来の死亡率（ほぼ 100%）よりも低い死亡率であった（2.7.3.2.2.2.6 項および 2.7.3.2.2.2.8 項）。

Table 3.　皮膚・軟部組織感染症に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	皮膚・軟部組織感染症の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究 1- 9	外国	CVA/TIPC 対照，CTRX 併用	糖尿病性足部感染症	MNZ＋CTRX : 36 例 CVA/TIPC : 34 例	投与終了日の治癒率 MNZ＋CTRX : 72%（26/36 例）， CVA/TIPC：76%（26/34 例）
非対照試験					
臨床研究 1- 8	外国	非対照	口腔底部切除後の創傷感染，重症の両側性誤嚥性肺炎および気管切開創周辺の蜂巣炎，広範囲の感染性仙骨部褥瘡性潰瘍，腰筋膿瘍および腹部外科手術創傷感染，虫垂穿孔に対する開腹後の深部創傷感染，直腸周囲蜂巣炎よび膿瘍	6 例 [a]	治癒が認められた被験者の割合：5/6 例
臨床研究 1- 10	外国	非対照	嫌気性菌に感染した広範囲熱傷患者	33 例 [b]	死亡した被験者の割合：7/33 例

MNZ：メトロニダゾール，CTRX：セフトリアキソン，CVA/TIPC：チカルシリン／クラブラン酸カリウム
a.　6 例中 2 例は静注，6 例中 4 例は静注から経口に切り替えた。
b.　静脈内投与から経口投与に切り替えた。

1.8.2.2.4.3. 皮膚・軟部組織感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

1.8.2.2.4.2.1 項および 1.8.2.2.4.2.2 項に示したように，外国臨床試験および外国臨床研究から，糖尿病性足部感染，熱傷および創傷感染，蜂巣炎，褥瘡性潰瘍，外科手術創感染等に対するメトロニダゾールの有効性が示された。

1.8.2.2.4.4. 整形外科領域感染症

- 局長通知の適応疾患名：骨髄炎，筋炎

骨に生じる嫌気性菌感染は，開放骨折後の感染や，他臓器の嫌気性菌感染症からの波及によるもの，血行障害や糖尿病に伴う足部の骨髄炎などが多い。原因菌となる嫌気性菌としては，嫌気性グラム陽性球菌，*Bacteroides* 属，*Clostridium* 属が多く，特に *B. fragilis* が高頻度で検出されている。骨髄にまで原因菌が波及するような他臓器の嫌気性菌感染症，外傷後および手術後の骨髄炎においては，患者の状態がもともと重症で経口剤の服用が困難であることが多いと考えられ，このような患者に対してメトロニダゾール注射剤の投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.4.1. 臨床試験における有効性評価

外国 MED-77-02-113 試験

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が骨および関節感染症であったのは，メトロニダゾール投与群 2/48 例（いずれも骨髄炎）であり，クリンダマイシン投与群では骨および関節感染症と診断された被験者はいなかった。メトロニダゾール投与群 2 例における有効性は，いずれも「臨床的および細菌学的治癒」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

外国 MED-77-02-074 試験

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち組み入れ時の診断名が骨および関節感染症であったのは，5/158 例（化膿性関節炎：2 例，骨髄炎：2 例，感染性人工膝関節：1 例）であった。これら 5 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，3/5 例で「治癒」，2/5 例（化膿性関節炎と骨髄炎の各 1 例）で「無効」であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.4.2. 臨床研究における有効性評価

重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（骨髄炎を伴う深部糖尿病性足部感染を含む）においてメトロニダゾールの 1 日 1 回投与（静脈内投与）と複数回投与（静脈内投与または経口投与）での臨床効果をレトロスペクティブに比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 17）において，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（骨髄炎を伴う深部糖尿病性足部感染を含む）に，メトロニダゾール投与は有効であることが示された（2.7.3.2.2.2.15 項）。

1.8.2.2.4.4.3. 整形外科領域感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

1.8.2.2.4.4.1 項に示したように，被験者数は少ないものの，骨および関節感染症（骨髄炎，化膿性関節炎および感染性人工膝関節）に対するメトロニダゾール注射剤の有効性が示された。また，1.8.2.2.4.4.2 項に示したように，外国臨床研究から，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（骨髄炎を伴う深部糖尿病性足部感染を含む）に，メトロニダゾール投与（静脈内投与または経口投与）は有効であることが示された。

1.8.2.2.4.5. 耳鼻咽頭科領域感染症

- 局長通知の適応疾患名：扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）

耳鼻咽喉科領域での嫌気性菌関与は比較的大きく，嫌気性菌特有の病態を引き起こす。2007 年に国内で実施された調査によると，扁桃炎において検出された嫌気性菌は *Prevotella* 属，*Fusobacterium* 属，*Peptostreptococcus* 属などである。扁桃炎の治療は，通常は経口薬の常用量で

十分であるが，疼痛が強く炎症が重度の場合や，症状が重篤である扁桃周囲膿瘍の場合は，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.5.1. 臨床試験における有効性評価

該当なし

1.8.2.2.4.5.2. 臨床研究における有効性評価

深頸部感染症（罹患部位は，顎下腺が 26.1%，扁桃周囲が 14.5%，咽頭傍間隙が 11.6%，顎下が 10.4%，咽頭後部が 3.5%，耳下腺が 2.9%，気管前部，頸動脈および咬筋が各 0.5%，広範におよぶものが 13.9%，口底蜂窩織炎が 15.6%）に対する適切な治療法を，レトロスペクティブに評価した臨床研究（臨床研究 1- 13）において，メトロニダゾール（投与経路不明）を含む抗菌療法（アンピシリン／スルバクタムとメトロニダゾールの併用療法またはセフトリアキソンとメトロニダゾールの併用療法）の有効性が示されている（2.7.3.2.2.2.11 項）。

1.8.2.2.4.6. 呼吸器感染症

- 局長通知の適応疾患名：肺炎，肺膿瘍，膿胸

肺炎は現在でも多くの患者の生命を奪う疾病の一つであり，急速に高齢化が進んでいる国内では嚥下障害に伴う誤嚥性肺炎が増加している。

肺膿瘍は細菌性化膿性炎症により，肺実質が壊死・融解をきたし空洞を形成して空洞内に膿の貯留を認める疾患である。主な感染経路は，口腔内常在菌の誤嚥であり，治療初期は注射剤により治療される。

膿胸は，細菌感染によって胸膜炎が起こり，増加した胸水の中で細菌が増殖した状態であり，重症な状態であることから，注射剤による治療を必要とする。

呼吸器感染症において，特に誤嚥性肺炎，壊死性肺炎，肺膿瘍，膿胸などに嫌気性菌が関与するとされている[7]。呼吸器感染症で分離される嫌気性菌は *Peptostreptococcus* 属，*Prevotella melaninogenica*，*Veillonella parvula*，*Prevotella intermedia* などであり，そのほとんどが複数菌感染で，特に好気性菌との混合感染が 75%と多い[7]。注射剤による治療が必要な重症の肺炎患者，肺膿瘍および膿胸患者に対して，メトロニダゾール注射剤の投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.6.1. 臨床試験における有効性評価

<u>MED-77-02-113 試験</u>

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が胸膜肺感染症であったのは，メトロニダゾール投与群 5/48 例（肺膿瘍：3 例，肺炎：1 例，膿胸：1 例），クリンダマイシン投与群 12/56 例（肺膿瘍：6 例，肺炎：5 例，膿胸：1 例）であった。これら 17 例における有効性は，メトロニダゾール投与群の 5/5 例はいずれも「臨床的および細菌学的治癒」であり，クリンダマイシン投与群の 9/12 例は「臨床的および細菌学的治癒」，1/12 例は「臨床的治癒のみ」，1/12 例は「細菌学的治癒のみ」，1/12 例は「無効」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

<u>MED-77-02-074 試験</u>

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を評価したMED-77-02-074試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が胸膜肺感染症であったのは，12/158例（肺炎：8例，膿胸：2例，肺膿瘍：2例）であった。これら12例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，全例で「治癒」であった（2.7.3.3.1.1.3.3項および2.7.3.3.2.1.3項）。

1.8.2.2.4.6.2. 臨床研究における有効性評価

呼吸器感染症を対象とした臨床研究の有効性評価をTable 4に示した。呼吸器感染症患者19例を含む重症の感染症患者に対するメロペネム投与とメトロニダゾール（ボーラス投与または点滴静注）とセフォタキシムの併用投与の有効性および安全性を比較した外国臨床研究（臨床研究1- 6）において，メトロニダゾール＋セフォタキシム投与群とメロペネム投与群で同様の有効率が認められた（2.7.3.2.2.2.4項）。また，肺炎，肺膿瘍，膿胸等の呼吸器感染症にメトロニダゾールを静脈内投与または経口投与した外国臨床研究（臨床研究1- 7，1- 8，1- 11および1- 12）において，メトロニダゾールの効果が認められた（2.7.3.2.2.2.5項，2.7.3.2.2.2.6項，2.7.3.2.2.2.9項および2.7.3.2.2.2.10項）。

Table 4.　呼吸器感染症に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	呼吸器感染症の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究1- 6	外国	MEPM対照，CTX併用	重度の感染症(呼吸器感染症を含む)	MNZ＋CTX：95例（呼吸器感染症は14例） MEPM：106例（呼吸器感染症は5例）	フォローアップ評価時の有効率[a] MNZ＋CTX：93 %（40/43例） MEPM：96%（46/48例）
非対照試験					
臨床研究1- 7	外国	非対照	右肺上葉の多発性膿瘍：1例[b]		臨床効果が認められた。
臨床研究1- 8	外国	非対照	6例[c]［肺膿瘍（2例），重症の両側性誤嚥性肺炎および気管切開創周辺の蜂巣炎，気管支拡張症による嫌気性菌性肺炎の再発，誤嚥性肺炎および肺結核，蓄膿および肺炎（各1例）］		治癒が認められた被験者の割合：5/6例
臨床研究1- 11	外国	非対照	肺膿瘍，膿胸，腹膜炎および菌血症：1例[d]		死亡したが細菌学的効果は治癒
臨床研究1- 12	外国	非対照	肺膿瘍，壊死性肺炎，膿胸：13例[b]		治癒が認められた被験者の割合：5/13例

MNZ：メトロニダゾール，MEPM：メロペネム，CTX：セフォタキシム
a. 重度の感染症全体の評価
b. 経口投与
c. 静脈内投与から経口投与に切り替え
d. 静脈内投与

1.8.2.2.4.6.3. 呼吸器感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

1.8.2.2.4.6.1項および1.8.2.2.4.6.2項に示したように，外国臨床試験および外国臨床研究から，重度の呼吸器感染症，肺炎，肺膿瘍，膿胸に対するメトロニダゾールの有効性が示された。

1.8.2.2.4.7. 女性生殖器感染症

- 局長通知の適応疾患名：骨盤内炎症性疾患（子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎）

骨盤内炎症性疾患（PID）は，子宮，子宮付属器，S 字結腸，直腸，ダグラス窩・膀胱子宮窩を含む小骨盤内の細菌感染症の総称である。腟内の常在細菌叢を形成する細菌が病原体となることが多く，メトロニダゾール経口剤による治療が推奨されている。

一方，下腹部痛，あるいは下腹部圧痛が強く，骨盤腹膜炎まで進展した症状の重い場合や，嘔吐などにより抗菌薬の服用が困難な場合，さらには，感染が上腹部に拡がり肝周囲炎，肝周囲膿瘍を発症している場合には，症状を早期に改善するために注射用抗菌薬による治療が望ましいとされている。PID は嫌気性菌が関与する患者が多いため，メトロニダゾール注射剤の投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.7.1. 臨床試験における有効性評価

<u>国内 A6831005 試験</u>

A6831005 試験において，PID の CPPS におけるメトロニダゾール注射剤とセフトリアキソンの併用投与での臨床効果（有効率）は，EOT および TOC のいずれも 90.0%（9/10 例）（95%信頼区間：55.5%～99.7%）であった（2.5.4.1.5.1.2 項）。

<u>外国 MED-77-02-113 試験</u>

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が婦人科感染症であったのは，メトロニダゾール投与群 12/48 例（子宮内膜炎：7 例，創傷感染：2 例，子宮傍結合組織炎：1 例，膿瘍：1 例，蜂巣炎：1 例），クリンダマイシン投与群 10/56 例（子宮内膜炎：7 例，創傷感染：1 例，子宮傍結合組織炎：1 例，卵管卵巣膿瘍：1 例）であった。これら 22 例における有効性は，メトロニダゾール投与群の 12 例およびクリンダマイシン投与群の 10 例において，いずれも「臨床的および細菌学的治癒」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

<u>MED-77-02-074 試験</u>

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を評価した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が婦人科感染症であったのは，39/158 例（子宮内膜炎：19 例，子宮内膜筋層炎：9 例，腟断端炎：4 例，卵管卵巣膿瘍：3 例，子宮内膜・子宮傍結合組織炎：1 例，子宮留膿症：1 例，大陰唇膿瘍：1 例，腟周囲膿瘍／直腸膿瘍：1 例）であった。これら 39 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，36/39 例で「治癒」，1/39 例で「部分的治癒」，2/39 例で「無効」であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.7.2. 臨床研究における有効性評価

女性生殖器感染症を対象とした臨床研究の有効性評価（Table 5）に示した。骨盤内感染症の治療に対するメトロニダゾール（静脈内投与から経口投与に切り替え）とトブラマイシンの併用投与と，クリンダマイシンとトブラマイシンの併用投与の効果を比較した外国臨床研究（臨床研究 1-14）において，メトロニダゾールとトブラマイシンの併用投与は，クリンダマイシンとトブラマイシンの併用投与と同様に有効であった（2.7.3.2.2.2.12 項）。また，産婦人科領域において嫌気性菌を分離した子宮内感染，骨盤腹膜炎，子宮付属器炎，子宮傍結合織炎，骨盤死腟炎患者など

を対象に，メトロニダゾール（点滴静注）の臨床効果を検討した国内臨床研究（臨床研究 1- 1）において，メトロニダゾール投与により 81.3%の有効率が認められている（2.7.3.2.2.1.1 項）。

さらに，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（骨盤内感染および骨盤内感染疑いを含む）においてメトロニダゾールの 1 日 1 回投与（静脈内投与）と複数回投与（静脈内投与または経口投与）での臨床効果をレトロスペクティブに比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 17）において，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（骨盤内感染および骨盤内感染疑いを含む）にメトロニダゾールは有効であることが示された（2.7.3.2.2.2.15 項）。

Table 5.　女性生殖器感染症に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	女性生殖器感染症の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究 1- 14	外国	CLDM 対照，TOB 併用	骨盤内感染症（子宮内膜炎，子宮内膜炎および創傷，PID，術後骨盤内感染，慢性腟瘻孔，会陰汗腺炎）	MNZ＋TOB：27 例 [a] CLDM＋TOB：20 例 [a]	治癒率 MNZ＋TOB：96%（25/26 例） CLDM＋TOB：100%
非対照試験					
臨床研究 1- 1	国内	非対照	子宮内感染，腹膜炎，骨盤内感染症，子宮付属器炎，子宮傍結合織炎，骨盤死腔炎など	48 例 単独療法：25 例 併用療法：23 例	有効率（著効＋有効）81.3%（39/48 例） 単独療法では 19/25 例 併用療法では 20/23 例

MNZ：メトロニダゾール，TOB：トブラマイシン，CLDM：クリンダマイシン，PID：骨盤内炎症性疾患
a. 静脈内投与から経口投与に切り替え

1.8.2.2.4.7.3. 女性生殖器感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

国内第 3 相試験（A6831005 試験）において，PID に対するメトロニダゾール注射剤の有効性が認められた（1.8.2.2.4.7.1 項）。さらに，1.8.2.2.4.7.1 項および 1.8.2.2.4.7.2 項に示したように，外国臨床試験および外国臨床研究から，PID を含む骨盤内感染症に対するメトロニダゾールの有効性が示された。

1.8.2.2.4.8. 腹腔内感染症

- 局長通知の適応疾患名：腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍

虫垂炎・憩室炎などの感染の二次的波及による腹膜炎や，胃・十二指腸潰瘍穿孔などの消化管穿孔，急性胆嚢炎・胆管炎，肝膿瘍などの肝・胆道感染症といった腹腔内感染症は，一般臨床で認められる頻度の高い嫌気性菌感染症である。その成因は消化管内常在菌の腹腔内への漏出によるものが主であり，グラム陰性桿菌と嫌気性菌の混合感染が多い。腹腔内感染症は，基本的に早期の緊急手術が必要となる重篤な疾患であり，その多くは患者の全身状態が悪いことから内服が不可能であるため，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.8.1. 臨床試験における有効性評価

<u>国内 A6831005 試験</u>

A6831005 試験において，腹腔内感染症の CPPS におけるメトロニダゾール注射剤とセフトリアキソンの併用投与での臨床効果（有効率）は，EOT で 100%（19/19 例）（95%信頼区間：82.4%～100%），TOC でも 100%（20/20 例）（95%信頼区間：83.2%～100%）であった（2.5.4.1.5.1.1 項）。

<u>外国 MED-77-02-113 試験</u>

メトロニダゾールまたはクリンダマイシンを静脈内投与したときの安全性および有効性を評価した MED-77-02-113 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が腹腔内感染症であったのは，メトロニダゾール投与群 17/48 例（骨盤膿瘍：8 例，腹膜炎：6 例，肝膿瘍：1 例，虫垂炎：1 例，胆嚢炎：1 例），クリンダマイシン投与群 15/56 例（腹膜炎：8 例，骨盤膿瘍：5

例，肝膿瘍：1 例，虫垂炎：1 例）であった。これら 32 例における有効性は，メトロニダゾール投与群の 15/17 例は「臨床的および細菌学的治癒」，1/17 例は「臨床的治癒のみ」，1/17 例は「無効」であり，クリンダマイシン投与群の 9/15 例は「臨床的および細菌学的治癒」，2/15 例は「臨床的治癒のみ」，1/15 例は「細菌学的治癒のみ」，3/15 例は「無効」であった（2.7.3.3.1.1.2.3 項および 2.7.3.3.2.1.2 項）。

MED-77-02-074 試験

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が腹腔内感染症であったのは，23/158 例（腹膜炎：8 例，腹部膿瘍：8 例，骨盤膿瘍：7 例）であった。これら 23 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，22/23 例で「治癒」，1/23 例で「無効」であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.8.2. 臨床研究における有効性評価

腹腔内感染症を対象とした臨床研究の有効性評価を Table 6 に示した。重度の腹腔内感染症の治療において，メトロニダゾールとゲンタマイシンの併用投与と，クリンダマイシンとゲンタマイシンの併用投与（いずれも静脈内投与）の有効性および安全性を比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 15）において，メトロニダゾールとゲンタマイシンの併用投与は，クリンダマイシンとゲンタマイシンの併用投与と同様に有効であった（2.7.3.2.2.2.13 項）。また，原発性硬化性胆管炎の患者に対してバンコマイシンまたはメトロニダゾールを経口投与したときの有効性および安全性を評価した臨床研究（臨床研究 1- 16）において，原発性硬化性胆管炎に対して，メトロニダゾールはバンコマイシンと同様に有効であった（2.7.3.2.2.2.14 項）。

さらに，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（腹腔内感染／肝膿瘍，腹腔内感染疑いを含む）においてメトロニダゾールの 1 日 1 回投与（静脈内投与）と複数回投与（静脈内投与または経口投与）での臨床効果をレトロスペクティブに比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 17）において，重度／全身性の *B. fragilis* 感染症（腹腔内感染／肝膿瘍，腹腔内感染疑いを含む）に，メトロニダゾールは有効であることが示された（2.7.3.2.2.2.15 項）。

Table 6.　腹腔内感染症に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	腹腔内感染症の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究 1-15	外国	CLDM 対照，GM 併用投与	重症の腹腔内感染症（膿瘍，腹膜炎，腹腔内感染症のリスクあり）	MNZ+GM：72 例 CLDM+GM：69 例 膿瘍 MNZ+GM：37 例 CLDM+GM：30 例 腹膜炎 MNZ+GM：30 例 CLDM+GM：31 例 腹腔内感染症のリスクあり MNZ+GM：5 例 CLDM+GM：8 例	治癒＋改善の割合 MNZ+GM：94.4%（68/72 例） CLDM+GM：95.7%（66/69 例）

試験	国内/外国	試験デザイン	腹腔内感染症の診断名	被験者数	有効性
臨床研究 1-16	外国	VCM 対照	原発性硬化性胆管炎	35 例 [a] MNZ 250 mg：9 例 MNZ 500 mg：9 例 VCM 125 mg：8 例 VCM 250 mg：9 例	ALP の低下率 MNZ 250 mg：+13% MNZ 500 mg：-33% VCM 125 mg：-43% VCM 250 mg：-40% 総ビリルビンの低下率 MNZ 250 mg：-20% MNZ 500 mg：+6% VCM 125 mg：-33% VCM 250 mg：0%

MNZ：メトロニダゾール，GM：ゲンタマイシン，CLDM：クリンダマイシン，VCM：バンコマイシン，ALP：アルカリフォスファターゼ
a. 経口投与

1.8.2.2.4.8.3. 腹腔内感染症に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

国内第 3 相試験（A6831005 試験）において，腹腔内感染症に対するメトロニダゾール注射剤の有効性が認められた（1.8.2.2.4.8.1 項）。さらに，1.8.2.2.4.8.1 項および 1.8.2.2.4.8.2 項に示したように，外国臨床試験および外国臨床研究から，腹膜炎，肝膿瘍，骨盤膿瘍，腹部膿瘍，胆嚢炎，胆管炎に対するメトロニダゾールの有効性が示された。

1.8.2.2.4.9. 感染性腸炎（偽膜性腸炎を含む）

- 局長通知の適応疾患名：感染性腸炎

抗菌薬関連下痢症・腸炎は，投与された抗菌薬が腸内常在菌叢を撹乱し，その投与薬に耐性の菌種が異常増殖して発症するものであり，*C. difficile* の関与するものが多い。毒素産生 *C. difficile* の異常増殖による抗菌薬関連下痢症・腸炎は頻度も高く，重症化して偽膜性大腸炎を引き起こすことがある。

C. difficile の除菌には，国内では *C. difficile* の栄養型に強い抗菌力を示し，耐性株がないバンコマイシンが汎用されるが，欧米ではメトロニダゾールが第一選択薬となっている[8]。国内においてはメトロニダゾール経口剤が感染性腸炎に対する適応を有しているが，特に劇症の場合の *C. difficile* 感染に対して，メトロニダゾール注射剤の投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.9.1. 臨床試験における有効性評価

該当なし

1.8.2.2.4.9.2. 臨床研究における有効性評価

C. difficile 腸炎（偽膜性腸炎）の国内患者 10 例におけるメトロニダゾール注射剤の有効性および安全性を検討した国内臨床研究（臨床研究 1- 2）において，有効性は著効 3 例，有効 4 例，無効 1 例，不明 2 例であった（2.7.3.2.2.1.2 項）。

さらに，重症の *C. difficile* 腸炎に対するメトロニダゾール静脈内投与の効果をレトロスペクティブに検討した外国臨床研究（臨床研究 1- 18）において，メトロニダゾールの静脈内投与は *C. difficile* 腸炎患者に対して有効な治療法であることが示された（2.7.3.2.2.2.16 項）。

1.8.2.2.4.10. 中枢神経系感染症

- 局長通知の適応疾患名：化膿性髄膜炎，脳膿瘍

中枢神経系の感染症は，髄膜炎，脳炎，脳膿瘍，硬膜下膿瘍および硬膜外膿瘍である。中枢神経系感染症の病原菌は多岐にわたり，細菌，真菌，原虫およびウィルスなどに大別される。嫌気性菌の関与は，脳膿瘍で高く，細菌性（化膿性）髄膜炎では非常に稀である[9]。膿瘍から分離される微生物は，嫌気性グラム陽性球菌，*Prevotella* 属，*Fusobacterium* 属などの嫌気性菌が多く，複数の嫌気性菌，微好気性レンサ球菌（*Streptococcus milleri* group を含む）および好気性菌（レンサ球菌，黄色ブドウ球菌など）との複数菌感染である。注射剤による初期治療後には経口剤が投与される場合もあるが，臨床症状が強くみられる初期段階では特に，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

髄膜炎においては，嫌気性菌の関与は 1%未満であり，嫌気性菌が関与する場合は，*Fusobacterium* 属，*B. fragilis*，嫌気性グラム陽性球菌，*Clostridium* 属が主な原因菌となる[9]。嫌気性菌の関与は少ないものの，嫌気性菌に優れた抗菌力を有するメトロニダゾールは嫌気性菌の関与する細菌性髄膜炎の治療に有用である。したがって，全身状態が悪く経口投与が困難な細菌性髄膜炎患者に対して，メトロニダゾール注射剤投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.10.1. 臨床試験における有効性評価

<u>MED-77-02-113 試験</u>

中枢神経系感染症の被験者はいなかった。

<u>MED-77-02-074 試験</u>

メトロニダゾール注射剤および(または)経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験において，有効性評価例のうち，組み入れ時の診断名が中枢神経系感染症であったのは，6/158 例（髄膜炎：4 例，脳膿瘍：2 例）であった。これら 6 例におけるメトロニダゾール注射剤および（または）経口剤の有効性は，全例で「治癒」であった（2.7.3.3.1.1.3.3 項および 2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.2.4.10.2. 臨床研究における有効性評価

脳膿瘍と診断され，セフォタキシムにより治療を受けた患者を対象に，治験薬の投与期間，菌消失率，予後因子と関連した臨床効果および副作用についてレトロスペクティブに評価した外国臨床研究（臨床研究 1- 19）において，脳膿瘍による死亡率は以前に報告されていた死亡率よりも低く，メトロニダゾール（投与経路の記載なし）とセフォタキシムの併用療法は，脳膿瘍に高い効果があることが示された（2.7.3.2.2.2.17 項）。

1.8.2.2.4.10.3. 中枢神経系障害に対するメトロニダゾールの有効性のまとめ

1.8.2.2.4.10.1 項に示したように，外国臨床試験において髄膜炎および脳膿瘍に対するメトロニダゾールの有効性が示された。また，1.8.2.2.4.10.2 項に示したように，外国臨床研究からも，メトロニダゾールとセフォタキシムの併用療法は，脳膿瘍に高い効果があることが示された。

1.8.2.2.4.11. 歯科・口腔領域感染症

- 局長通知の適応疾患名：歯科・口腔外科領域における各種感染症

歯科・口腔領域感染症の多くは歯性感染症であり，ときに顔面蜂巣炎，隙感染症，壊死性筋膜炎などの重症感染症に発展することがある。歯性感染症の原因菌の大部分が口腔内常在菌であり，主な原因菌は，*Stereptococcus* 属（*Streptococcus milleri* group, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*，*Streptococcus anginosaus*），*Peptostreptococcus* 属，*Parvimonas* 属，*Peptonipilius* 属，*Prevotella* 属などの嫌気性菌である。開口障害，嚥下障害が認められ，注射剤による治療が必要な中等症から重症の歯性感染症患者に対して，嫌気性菌に優れた抗菌力を有するメトロニダゾール注射剤の投与による効果が期待できる。

1.8.2.2.4.11.1. 臨床試験における有効性評価

該当なし。

1.8.2.2.4.11.2. 臨床研究における有効性評価

急性歯牙感染症患者を対象にメトロニダゾール（経口投与）とペニシリンの有効性を比較した外国臨床研究（臨床研究 1- 20）において，急性歯牙感染症患者 37 例（急性歯冠周囲炎：メトロニダゾール投与群 5 例，ペニシリン投与群 7 例，急性根尖感染：メトロニダゾール投与群 13 例，ペニシリン投与群 12 例）に臨床的無効例は認められず，メトロニダゾールはペニシリンと同様に有効であることが示された（2.7.3.2.2.2.18 項）。また，深頸部感染症（罹患部位は，顎下腺が 26.1%, 扁桃周囲が 14.5%, 咽頭傍間隙が 11.6%, 顎下が 10.4%, 咽頭後部が 3.5%, 耳下腺が 2.9%, 気管前部，頸動脈および咬筋が各 0.5%，広範に及ぶものが 13.9%，口底蜂窩織炎が 15.6%）に対する適切な治療法をレトロスペクティブに評価した臨床研究（臨床研究 1- 13）において，メトロニダゾールを含む抗菌療法（アンピシリン／スルバクタムとメトロニダゾールの併用療法またはセフトリアキソンとメトロニダゾールの併用療法）の有効性が示されている（2.7.3.2.2.2.11 項）。

外国臨床研究において，メトロニダゾールは歯科・口腔領域感染症に効果があることが示された。

1.8.2.2.4.12. 破傷風

破傷風は創傷部で破傷風菌（*C. tetani*）の産生する神経毒により引き起こされる中毒性疾患であり，神経刺激伝達障害に伴う骨格筋（横紋筋）の緊張亢進（痙縮）と痙攣を主徴とする。破傷風は発症すれば集中治療の進歩した現在にあっても死亡率は 20%～30%であり，大震災のような災害時に危険が増加する感染症である。メトロニダゾールは *C. tetani* に良好な抗菌力を示す。国内の『嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007』において破傷風にメトロニダゾールを経口投与または静脈内投与することが記載されており，欧米においても，破傷風に対してメトロニダゾールの静脈内投与が推奨されている（2.7.3.4.1.1.2 項）。国内においても，破傷風の治療に対するメトロニダゾール注射剤の有用性が期待できる。

1.8.2.2.4.12.1. 臨床試験および臨床研究における有効性評価

破傷風に対するメトロニダゾールの臨床試験および臨床研究は実施されていないが，破傷風にメトロニダゾールを使用した国内および外国症例報告がある（2.7.3.3.2.2.11 項）。

1.8.2.2.5. アメーバ赤痢に関する効能・効果設定根拠

今回申請するメトロニダゾール注射剤のアメーバ赤痢に関する効能・効果は，外国添付文書の記載も考慮して，国内外の臨床研究を用いて評価，設定した。

1.8.2.2.5.1. 強い抗アメーバ活性

メトロニダゾールは MIC 12.5～25 μmol/L（2.1～4.3 μg/mL）で抗アメーバ活性を示した（2.6.2.2.2 項）。このような強い抗アメーバ活性および優れた組織移行性（2.5.6.3.7 項）により，優れた臨床効果が得られる（1.8.2.2.5.2 項）。

1.8.2.2.5.2. アメーバ赤痢患者を対象とした有効性の評価

アメーバ赤痢は *Entamoeba histolytica* による感染症である。従来，外国で感染する輸入感染症として知られていたが，近年，性行為感染症（sexually transmitted diseases：STD）としての側面がクローズアップされている[10]。アメーバ赤痢は組織内に侵入し，様々な臓器に病変を形成するが，大腸炎および肝膿瘍が大部分を占める。また，アメーバ赤痢の約 30%～40%に肝膿瘍が発生するとされており，治療が遅れた場合，肝膿瘍からの破裂，脳膿瘍，腸穿孔，腹膜炎など重篤な合併症を起こし，死亡例も少なくない[11, 12]。

メトロニダゾールは *E. histolytica* に優れた活性を示すことから（2.6.2.2.2 項），アメーバ赤痢の治療に有用であり，経口投与が困難な患者にはメトロニダゾール静脈内投与による効果が期待される。

アメーバ赤痢に対するメトロニダゾールの有効性は，国内外の臨床研究から評価した。アメーバ赤痢を対象にした臨床研究における有効性評価を Table 7 に示した。アメーバ性肝膿瘍を対象にメトロニダゾール（点滴静注）と dehydroemetine を比較した外国臨床研究（臨床研究 2- 2），アメーバ性肝膿瘍を対象にメトロニダゾール（投与経路の記載なし）とクロロキンと比較した臨床研究（臨床研究 2- 3）において，メトロニダゾールの有効性は対照薬と同等，または同等以上であることが示された。また，腸アメーバ症，アメーバ性肝膿瘍を対象とした国内臨床研究（臨床研究 2- 1）および穿孔性アメーバ性肝膿瘍を対象にした外国臨床研究（臨床研究 2- 4）において，これら疾患に対するメトロニダゾールの有効性が示された（2.7.3.3.2.3 項）。

Table 7.　アメーバ赤痢に対する有効性評価：臨床研究

試験	国内/外国	試験デザイン	アメーバ赤痢の診断名	被験者数	有効性
比較試験					
臨床研究 2- 2	外国	Dehydroemetine 対照	アメーバ性肝膿瘍	MNZ：18 例 dehydroemetine：18 例	疼痛が消失した被験者の割合 MNZ：17/18 例 [a] dehydroemetine：18/18 例 発熱が消失した被験者の割合 MNZ：17/18 例 [a] dehydroemetine：17/18 例 [b] 肝圧痛が消失した被験者の割合 MNZ：17/18 例 [a] dehydroemetine：18/18 例
臨床研究 2- 3	外国	クロロキン対照	アメーバ性肝膿瘍	無作為割り付け例：36 例 MNZ[c]：16 例 クロロキン：20 例	無効であった被験者の割合 MNZ：1/16 例 クロロキン：1/20 例

試験	国内/外国	試験デザイン	アメーバ赤痢の診断名	被験者数	有効性
非対照試験					
臨床研究 2-1	国内	非対照	中等度～重度の腸アメーバ症，アメーバ性肝膿瘍	28 例 腸アメーバ症 19 例（静脈内投与 : 6 例，静脈内投与＋経口投与 : 13 例） アメーバ性肝膿瘍 6 例（全例が静脈内投与＋経口投与） 腸アメーバ症とアメーバ性肝膿瘍をともに認めた患者 3 例（全例が静脈内投与＋経口投与）	腸アメーバ症 治癒 26%（5 例），改善 42%（8 例），死亡 32%（6 例） アメーバ性肝膿瘍 治癒 67%例（4 例），改善 33%（2 例） 腸アメーバ症とアメーバ性肝膿瘍をともに認めた患者 改善 67%（2 例），死亡 33%（1 例）
臨床研究 2-4	外国	非対照	穿孔性アメーバ性肝膿瘍	110 例 [c]	有効率 83%（91/110 例） 治癒率 79%（87/110 例）

MNZ : メトロニダゾール
a. 1 例が死亡した。
b. 1 例は投与前から発熱が認められなかった。
c. 投与経路の記載なし

1.8.2.2.6. 有効性のまとめ

1.8.2.2.2項に示したように，メトロニダゾールは各種嫌気性菌感染症の原因菌に強い抗菌活性を示す。また，腹腔内感染症およびPIDを対象に実施した国内A6831005試験において，1.8.2.2.4.7.1項および1.8.2.2.4.8.1項に示したように，女性生殖器感染症および腹腔内感染症に対するメトロニダゾール注射剤の有効性が確認できた。さらに，外国臨床試験，外国臨床研究から，メトロニダゾール経口剤（フラジール®内服錠）で適応を有している疾患に加えて，血流感染症，耳鼻咽喉科領域感染症および歯科・口腔外科領域感染症に対しても，メトロニダゾール注射剤は効果があることが示された。

さらに，メトロニダゾール注射剤は，1.8.2.2.5.1 項に示したように *E. histolytica* に対しても強い抗アメーバ活性を示す。また，国内外の臨床研究から，アメーバ赤痢に対して，メトロニダゾール注射剤は効果があることが示された。

以上から，各種嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢を適応症とすることは妥当と考える。

1.8.2.2.7. 審査終了時の効能・効果

今回申請したメトロニダゾール注射剤の効能･効果については，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）による審査の結果，申請時より変更が生じている。審査の概略は以下のとおりである。

- 嫌気性菌感染症の適応菌種について

機構はメトロニダゾール経口剤の適応菌種を本剤の適応菌種とすることは受け入れ可能と考えるが，ゲメラ属，エガセラ属および破傷風菌については，本剤投与時の臨床的有効性についての情報は不足しており，本剤の適応菌種とすることは適切でないと判断した。

また，機構はガス壊疽菌群については，*Clostridium perfringens* 以外のガス壊疽菌群についての有効性が評価可能な臨床試験または臨床研究報告が得られておらず，ガス壊疽菌群に含まれる複数菌について有効性が示されているとは判断できないと考えること，*Clostridium perfringens* については，クロストリジウム属に含まれることから，新たにガス壊疽菌群を適応菌種と設定する必要はないと判断した。

これらに加えて，メトロニダゾールが抗菌活性を有するパルビモナス属（MIC 0.5 μg/mL）およびエガセラ属（MIC 1 μg/mL）については，機構は国内臨床試験成績のみでは本剤投与時の臨床的有効性についての情報は不足していると判断した。

- 嫌気性菌感染症の適応症について

機構は嫌気性菌感染症における適応症を「各種嫌気性菌感染症」とすることは適切でなく，有効性に関する成績が得られている感染症名を個別に明記すべきと判断した。

また，機構は嫌気性菌感染症のうち，メトロニダゾール経口剤における適応症に含まれている疾患に加えて，「膿胸」，「胆嚢炎」，「化膿性髄膜炎」および「敗血症」に関しては，国内外臨床研究，海外臨床試験成績ならびに国内外の成書およびガイドラインの記載を確認した結果，適応症とすることが適切と判断した。

なお，その他の疾患については，機構は個々の感染症ごとに有効性の評価が可能な国内外臨床試験成績がないことから適応症に含めることは適切ではないと判断した。

以上の審査結果を踏まえ，効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

効能・効果（案）
1.嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ ・敗血症 ・深在性皮膚感染症 ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・骨髄炎 ・肺炎，肺膿瘍，膿胸 ・骨盤内炎症性疾患 ・腹膜炎，腹腔内膿瘍

・胆嚢炎，肝膿瘍

・化膿性髄膜炎

・脳膿瘍

2.感染性腸炎

＜適応菌種＞

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

＜適応症＞

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

3.アメーバ赤痢

1.8.2.3. 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.3.1. 用法・用量（案）の設定根拠

国内におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，外国で既に承認されているメトロニダゾール注射剤の用法・用量ならびに教科書およびガイドラインで推奨されているメトロニダゾール（経口剤の用法・用量も含む）の用法・用量を参考に設定した。

ファイザー社では後発品として，2013 年 5 月現在，米国，英国およびオーストラリアでメトロニダゾール注射剤の承認を有している。

今回承認申請を行うメトロニダゾール注射剤の嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢に対する用法・用量を検討する際に参考とした米国，英国およびオーストラリアで承認されているメトロニダゾール注射剤の用法・用量を Table 8 に示す。

Table 8. 米国，英国およびオーストラリアで承認されている嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢に対するメトロニダゾール注射剤の用法・用量

	米国	英国	オーストラリア
効能・効果	嫌気性菌感染症	腹腔内感染症および産婦人科感染症	嫌気性菌感染症

Table 8.　米国，英国およびオーストラリアで承認されている嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢に対するメトロニダゾール注射剤の用法・用量

	米国	英国	オーストラリア
用法・用量	負荷用量：15 mg/kg を 1 時間以上かけて点滴静注する。 維持用量 : 7.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 時間以上かけて点滴静注する。最初の維持用量は負荷投与開始 6 時間後に投与すること。	嫌気性菌感染症：1 日 1000～1500 mg を単回投与または 500 mg を 8 時間ごとに投与する。 アメーバ症：400～800 mg を 1 日 3 回，5～10 日間投与または 35～50 mg/kg（2400 mg/日を超えない）を 1 日 3 回に分けて，5～10 日間投与する。	500 mg（100 mL）を 8 時間ごとに点滴静注する。 5 mL（25 mg）/min の速度で点滴静注する。 治療期間：大部分の患者に対しては 7 日間投与で十分であるが，臨床的評価および細菌学的評価に応じて，医師が投与の延長を決定する場合がある。

1.8.2.3.1.1. 嫌気性菌感染症に対する用法・用量の設定根拠

嫌気性菌感染症に対して，外国で承認されているメトロニダゾール注射剤の用法・用量ならびに教科書およびガイドラインで推奨されているメトロニダゾール（経口剤も含む）の用法・用量を以下に示す。

1.8.2.3.1.1.1. 外国で承認されている嫌気性菌感染症に対する用法・用量

嫌気性菌感染症に対する用法・用量は，オーストラリアで「500 mg を 8 時間ごとに点滴静注」，英国で「1 日 1000～1500 mg を単回投与または 500 mg を 8 時間ごとに投与」である（Table 8）。

米国では，1 回あたりの投与量について，「維持用量として 6 時間ごとに 7.5 mg/kg を投与」する体重別用量である（Table 8）。本用量は，体重 70 kg と仮定して計算した場合，1 回あたり 525 mg，1 日の総投与量 1575～2100 mg となり，オーストラリアにおける 1 回あたり 500 mg，1 日 3 回投与の場合の 1 日用量 1500 mg とほぼ同じ用量である。

1.8.2.3.1.1.2. 教科書およびガイドラインにおける嫌気性菌感染症に対するメトロニダゾールの用法・用量

メトロニダゾール経口剤のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であるため，メトロニダゾールを点滴静注したときのメトロニダゾールの薬物動態は，メトロニダゾールを経口投与したときと大きく異ならない（2.7.2.3.7 項）。このため，メトロニダゾールの用法・用量は注射剤と経口剤で異なることはないと考える。教科書およびガイドラインにおける嫌気性菌感染症に対するメトロニダゾール（経口剤を含む）の用法・用量を以下に示す。

『ハリソン内科学　第 3 版（2009）』および『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』では，それぞれ嫌気性グラム陰性桿菌による重症感染症および嫌気性菌感染症に対して，メトロニダゾール注射剤を投与することが推奨されている。その推奨用量は，『ハリソン内科学　第 3 版（2009）』では，「500 mg を 6 時間ごとに投与」，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』では，「7.5 mg/kg（～500 mg）を 6 時間ごとに投与」である。

今回，メトロニダゾール注射剤で取得予定の適応疾患である嫌気性菌感染症について，疾患領域ごとに国内の教科書およびガイドラインにおけるメトロニダゾールの用法・用量（経口剤の用

法・用量も含む）を Table 9 に示し，外国の教科書およびガイドラインにおけるメトロニダゾールの用法・用量（経口剤の用法・用量も含む）を Table 9 に示す。

国内の教科書およびガイドラインにおいて記載されているメトロニダゾールの用法・用量は，女性生殖器感染症（500 mg を 1 日 4 回，経口），感染性腸炎（1.0～1.5 g/日を 1 日 3～4 回，経口），中枢神経系感染症（500 mg を 1 日 4 回，経口）および破傷風（500 mg を 1 日 4 回，経口または静注）のいずれにおいても，今回，予定している用法・用量である「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ，または，それに近い用法・用量であった（Table 9）。日本呼吸器学会からの未承認薬・適応外薬の要望に記載されている呼吸器感染症に対するメトロニダゾールの用法･用量（250～500 mg を 1 日 3～4 回，静注）も，今回，予定している用法･用量である「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と近い用法・用量であった[13]。血流感染症，皮膚・軟部組織感染症，整形外科領域感染症，腹腔内感染症，耳鼻咽喉科領域感染症および歯科・口腔外科領域感染症に対しては，国内の教科書およびガイドラインにおいてメトロニダゾールの用法・用量の記載はなかった（Table 9）。

外国の教科書およびガイドラインにおいて，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注（今回，予定している用法・用量）」と同じ，または，それに近い用法・用量が記載されている疾患領域は，皮膚・軟部組織感染症（500 mg を 6 時間ごとに静注），整形外科領域感染症（500 mg を 1 日 3 回，経口），呼吸器感染症（500 mg を 6 時間ごとに静注あるいは 1 g を 12 時間ごとに静注），感染性腸炎［500 mg を 1 日 3 回，経口（または静注，静注については投与量の記載なし）］，中枢神経系感染症（500 mg を 8 時間ごと，7.5 mg/kg を 6 時間ごとあるいは 15 mg/kg を 12 時間ごとに静注），耳鼻咽喉科領域感染症（初回 1 g その後 0.5 g を 6 時間ごとに静注）および破傷風（500 mg を 6 時間ごとまたは 1 g を 12 時間ごと）であった（Table 9）。

外国の教科書およびガイドラインにおいて，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と異なる用法・用量が記載されている疾患領域は，血流感染症（1 g を 12 時間ごとに静注）および女性生殖器感染症（500 mg を 1 日 2 回経口）であった（Table 9）。

腹腔内感染症に対する用法・用量は，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』と『米国外科感染症学会（Surgical Infection Society：SIS）および米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）ガイドライン；複雑性腹腔内感染症の診断と治療ガイドライン（2010）』で異なっており，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』では，軽症から中等症の続発性腹膜炎に対して「1 g を 12 時間ごとに静注」，集中治療室（intensive-care unit：ICU）患者の続発性腹膜炎に対して「500 mg を 6 時間ごとに静注」であるのに対し，『SIS および IDSA ガイドライン；複雑性腹腔内感染症の診断と治療ガイドライン（2010）』では，軽症，中等症および重症の穿孔性あるいは膿瘍性の虫垂炎，およびその他の感染症に対して「500 mg を 8～12 時間ごと，あるいは 1500 mg を 24 時間ごとに静注」となっている。『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』における ICU 患者の続発性腹膜炎に対する記載ならびに『SIS および IDSA ガイドライン；複雑性腹腔内感染症の診断と治療ガイドライン（2010）』における軽症，中等症および重症の穿孔性あるいは膿瘍性の虫垂炎，およびその他の感染症に対する記載は，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注（今回，予定している用法･用量）」と近い用法･用量が記載されていた（Table 9）。

歯科・口腔外科領域感染症に対しては，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』においてメトロニダゾール注射剤および経口剤を使用することが記載されているが，用量の記載はなかった。

このように国内外の教科書およびガイドラインにおいて，対象疾患により若干異なるものの，各疾患に対するメトロニダゾールの用法・用量は主として「500 mg を 8 時間ごと（1 日 3 回）または 6 時間ごと（1 日 4 回）」であった。

Table 9.　国内の教科書およびガイドラインにおける各適応疾患に対するメトロニダゾールの用法・用量

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
血流感染症				
記載なし				
皮膚・軟部組織感染症				
記載なし				
整形外科領域感染症				
記載なし				
耳鼻咽喉科領域感染症				
記載なし				
呼吸器感染症				
記載なし				
女性生殖器感染症				
骨盤内炎症性疾患	嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007	嫌気性菌感染症が疑われる PID	500 mg を 1 日 4 回（経口）	ペニシリン系抗菌薬，第 2 世代以降のセファロスポリン系抗菌薬，β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬およびカルバペネム系抗菌薬
腹腔内感染症				
胆管炎，胆嚢炎	日本肝胆膵外科学会 Tokyo Guideline 2013（TG13）[14]	グレード I の胆管炎，胆嚢炎（市中感染）	用法・用量の記載なし	CTX または PZFX
		グレード II の胆管炎，胆嚢炎（市中感染）	用法・用量の記載なし	CAZ または PZFX
		グレード III の胆管炎，胆嚢炎（市中感染）および医療関連感染の胆管炎，胆嚢炎	用法・用量の記載なし	CZOP または AZT
感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）				
感染性腸炎	嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007	*Clostridium difficile* の除菌	用法・用量の記載なし	－
	抗菌薬使用のガイドライン	薬剤関連性腸炎	1.0～1.5 g/日を 1 日 3～4 回，7～14 日間経口	－

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類		メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
中枢神経系感染症					
脳膿瘍	嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007	嫌気性菌が関与する脳膿瘍	嫌気性菌±レンサ球菌	500 mg を 1 日 4 回（経口）	PCG（400 万単位，4 時間ごと）
			嫌気性菌±腸内細菌	500 mg を 1 日 4 回（経口）	CTX（CTRX）または MEPM（2 g，8 時間ごと）
			嫌気性菌±黄色ブドウ球菌	500 mg を 1 日 4 回（経口）	VCM
			嫌気性菌±緑膿菌	500 mg を 1 日 4 回（経口）	CAZ（CFPM）
歯科・口腔外科領域感染症					
記載なし					
破傷風					
破傷風	嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007	破傷風		500 mg を 1 日 4 回, 経口または静注，7～10 日間	－

PCG：ベンジルペニシリン，CTX：セフォタキシム，PZFX：パズフロキサシン，CZOP：セフォゾプラン，AZT：アズトレオナム，CTRX：セフトリアキソン，CFPM：セフェピム，CAZ：セフタジジム，MEPM：メロペネム，VCM：バンコマイシン，PID：骨盤内炎症性疾患

Table 10.　外国の教科書およびガイドラインにおける各適応疾患に対するメトロニダゾールの用法・用量

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
血流感染症				
敗血症	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	腹腔内感染由来の疑いの敗血症	1 g を 12 時間ごとに静注	CPFX（400 mg を 12 時間ごと）あるいは LVFX（750 mg を 24 時間ごと）
			1 g を 12 時間ごとに静注	CFPM（2 g を 12 時間ごと）
皮膚・軟部組織感染症				
深在性皮膚感染症	IDSA ガイドライン；皮膚および軟部組織感染症の診断と治療のガイドライン（2005）[15]	皮膚，筋膜，筋肉の壊死性感染症（混合感染）	500 mg を 6 時間ごとに静注	CTX（2 g を 6 時間ごとに静注）
	ハリソン内科学第 3 版（2009）	壊疽性筋膜炎（好気性菌と嫌気性菌の混合感染）	500 mg を 6 時間ごとに静注	VCM（1 g を 6 時間ごとに静注）＋CPFX（400 mg を 6～8 時間ごとに静注）
外傷･熱傷および手術創等の二次感染	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	感染創，手術後；消化管や女性性器に関係する外科手術（重症の場合）	用法・用量の記載なし	第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬および VCM（1 g を 12 時間ごとに静注）あるいは DAP（6 mg/kg を 24 時間ごとに静注）
	IDSA ガイドライン；皮膚および軟部組織感染症の診断と治療のガイドライン（2005）[15]	切開性創部感染	用法・用量の記載なし	フルオロキノロン，第 3 世代セファロスポリン，アミノグリコシド
整形外科領域感染症				
骨髄炎	ハリソン内科学第 3 版（2009）	嫌気性菌を含んでいる可能性のある混合感染	500 mg を 1 日 3 回，経口	カルバペネム系抗菌薬あるいはフルオロキノロン系抗菌薬
耳鼻咽喉科領域感染症				
扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	傍咽頭腔感染；扁桃周囲膿瘍	初回 1 g その後 0.5 g を 6 時間ごとに静注	CLDM 600～900 mg を 8 時間ごとに静注または PCG 2400 万単位／日を持続点滴静注または分割して 4～6 時間ごと
呼吸器感染症				
肺炎，肺膿瘍	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	誤嚥性肺炎±肺膿瘍	500 mg を 6 時間ごとに静注あるいは 1 g を 12 時間ごとに静注	CTRX（1 g を 24 時間ごとに静注）

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
女性生殖器感染症				
骨盤内炎症性疾患	ハリソン内科学第 3 版（2009）	PID	500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	CTRX（250 mg を筋注，単回）および DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）
			500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	OFLX（400 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）または LVFX（500 mg を 1 日 1 回，14 日間経口）
	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	PID，卵管炎，卵管卵巣膿瘍	500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）
			500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	CFX（2 g を筋注，単回）＋プロベネシド（1 g を経口，単回）＋DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）
	米国 CDC ; 性感染症治療ガイドライン（2010）[16]	卵管卵巣膿瘍を有する PID	用法・用量の記載なし	DOXY（100 mg を 12 時間ごと経口あるいは静注）
		PID	500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	CTRX（250 mg を筋注，単回）＋DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）
			500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	CFX（2 g を筋注，単回）＋プロベネシド（1 g を経口，単回）＋DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）
			500 mg を 1 日 2 回，14 日間，経口	第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬（注射剤）＋DOXY（100 mg を 1 日 2 回，14 日間経口）

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
腹腔内感染症				
腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍	ハリソン内科学第 3 版(2009)	ICU 治療中の二次性腹膜炎	用法・用量の記載なし	ABPC および CPFX
	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	続発性腹膜炎（消化管穿孔，虫垂破裂，憩室裂孔）；軽症から中等症の入院患者	1 g を 12 時間ごとに静注	CPFX（400 mg を 12 時間ごと）あるいは LVFX（750 mg を 24 時間ごと）
			1 g を 12 時間ごとに静注	CFPM（2 g を 12 時間ごと）
		続発性腹膜炎（消化管穿孔，虫垂破裂，憩室裂孔）；生命を脅かす病状（ICU 患者）	用法・用量の記載なし	ABPC および CPFX（400 mg を 8 時間ごとに静注）あるいは LVFX（750 mg を 24 時間ごとに静注）
			500 mg を 6 時間ごとに静注	ABPC（2 g を 6 時間ごとに静注）およびアミノグリコシド系抗菌薬
	SIS および IDSA ガイドライン；複雑性腹腔内感染症の診断と治療ガイドライン（2010）[17]	軽症から中等症：穿孔性あるいは膿瘍性の虫垂炎，およびその他の軽症から中等症感染症	500 mg を 8～12 時間ごと，あるいは 1500 mg を 24 時間ごとに静注	CEZ，CXM，CTRX，CTX，CPFX，LVFX
		重症：重度の生理学的障害，高齢および免疫抑制状態を伴う	500 mg を 8～12 時間ごと，あるいは 1500 mg を 24 時間ごとに静注	CFPM，CAZ，CPFX，LVFX
		胆道感染症；重度の生理学的障害，高齢および免疫抑制状態を伴う市中急性胆嚢炎	用法・用量の記載なし	IPM/CS，MEPM，DRPM，TAZ/PIPC，CPFX，LVFX，CFPM
		胆道感染症；胆管腸管吻合に伴う急性胆管炎	用法・用量の記載なし	IPM/CS，MEPM，DRPM，TAZ/PIPC，CPFX，LVFX，CFPM
		院内胆道感染	用法・用量の記載なし	IPM/CS，MEPM，DRPM，TAZ/PIPC，CPFX，LVFX，CFPM および VCM

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）				
感染性腸炎	ハリソン内科学第 3 版（2009）	軽症から中等症の *Clostridium difficile* 感染（初期感染）	500 mg を 1 日 3 回，10 日間，経口	－
		劇症の *Clostridium difficile* 感染	静注	VCM（経鼻胃管投与または結腸留注投与）
	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	*Clostridium difficile* 毒素陽性 抗菌薬関連腸炎：経口治療可能：白血球< 15,000 血清クレアチニンの増加無し	500 mg を 1 日 3 回または 250 mg を 1 日 4 回，10～14 日間，経口	－
		治療後の再燃	1 回目の再燃： 500 mg を 1 日 3 回，10 日間，経口	－
	SHEA および IDSA ガイドライン：クロストリジウム・ディフィシルに関するガイドライン[18]	軽症から中等症の *Clostridium difficile* 感染	500 mg を 1 日 3 回，10～14 日間，経口	－
中枢神経系感染症				
脳膿瘍	ハリソン内科学第 3 版（2009）	脳膿瘍，化膿性頭蓋内感染症	500 mg を 8 時間ごと	VCM（1 g を 12 時間ごと）および CTRX（2 g を 12 時間ごと）
	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	脳膿瘍	7.5 mg/kg を 6 時間ごとあるいは 15 mg/kg を 12 時間ごとに静注	第 3 世代セファロスポリン（CTX 2 g を 4 時間ごとに静注あるいは CTRX 2 g を 12 時間ごとに静注）
歯科・口腔外科領域感染症				
歯科･口腔外科領域における各種感染症	サンフォード感染症治療ガイド（2012）	顎下領域感染症，両側性	静注	PCG 静注
		潰瘍性歯肉炎	経口／静注	PCG 経口／静注

疾患	文献，教科書，ガイドライン	分類	メトロニダゾールの用法・用量	併用薬（用法・用量）
破傷風				
破傷風	サンフォード感染症治療ガイド（2011）	破傷風	500 mg を 6 時間ごとに 7～10 日間経口または1 gを12時間ごとに静注	－
	ハリソン内科学第 3 版（2009）	破傷風	500 mg を 6 時間ごとまたは 1 g を 12 時間ごと	－

PCG：ベンジルペニシリン，CTX：セフォタキシム，VCM：バンコマイシン，DAP：ダプトマイシン，CLDM：クリンダマイシン，CTRX：セフトリアキソン，DOXY：ドキシサイクリン，ABPC：アンピシリン，CPFX：シプロフロキサシン，LVFX：レボフロキサシン，CFPM：セフェピム，CEZ：セファゾリン，CXM：セフロキシム，CAZ：セフタジジム，IPM/CS：イミペネム／シラスタチン，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリペネム，TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン，CFX：セフォキシチン，OFLX：オフロキサシン，IDSA：米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America），PID：骨盤内炎症性疾患，CDC：米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention），SIS：米国外科感染症学会（Surgical Infection Society），SHEA：米国医療疫学学会（The Society for Healthcare Epidemiology of America），ICU：集中治療室（intensive-care unit）

1.8.2.3.1.1.3. 嫌気性菌感染症に対する国内の用法・用量の設定根拠

1.8.2.3.1.3.1 項に示すように，国内におけるメトロニダゾールに対する各種嫌気性菌の感受性は，外国と同程度であること，メトロニダゾールの組織移行性は良好であり，薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないこと，メトロニダゾールの薬物動態-薬力学（pharmacokinetic-pharmacodynamic : PK-PD）パラメータから有効性が予測可能であることから，国内におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，外国で既に承認されているメトロニダゾール注射剤の用法･用量ならびに教科書およびガイドラインで推奨されているメトロニダゾール（経口剤も含む）の用法・用量を参考に設定することは可能と考えた。

外国において，メトロニダゾール注射剤は経口剤および膣錠と共に，広く使用されている。ファイザー社では後発品として, 2013 年 5 月現在, 米国, 英国およびオーストラリアでメトロニダゾール注射剤の承認を有している。それ以外にも，Baxter 社，Sanofi-Aventis 社等の他社により，メトロニダゾール注射剤は米国，英国，フランス，ドイツ，オーストラリアおよびカナダの主要 6 カ国およびその他の国で幅広く承認されている。

外国添付文書におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，オーストラリアおよび英国のように「500 mg を 8 時間ごとに点滴静注」と 1 回の投与量を固定した記載と, 米国のように「7.5 mg/kg を 6 時間ごとに投与」の体重別用量の記載がある（Table 8）。しかし，1.8.2.3.1.1.1 項で既に記載したように米国における体重別の記載でも，体重 70 kg と仮定した場合，1 回あたりの用量は 525 mg となり，オーストラリアおよび英国における 1 回あたりの用量とほぼ同じ用量である。1 回あたり 500 mg の投与量は，オーストラリアにおいて 1991 年に承認されて以来長く使用されているが安全性に問題は認められていない。また，500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注した国内第 3 相試験（A6831005 試験）において，45 kg 以下の低体重者においても，安全性上の懸念は認められていない（2.7.4.5.1.2 項）。これらを踏まえ，国内における用法・用量は，臨床現場での利便性を考慮し，体重（kg）あたりの投与量ではなく，オーストラリアおよび英国における用法・用量である「500 mg を 8 時間ごとに点滴静注」を参考に，1 回 500 mg に固定した投与量とした。

1 日あたりの総投与量も，オーストラリアおよび英国の添付文書と同様に，1500 mg（1 日 3 回投与）とした。ただし，メトロニダゾール注射剤が適応となる嫌気性菌感染症では，感染症に罹患しやすいとされる糖尿病，悪性腫瘍，悪性血液疾患，ステロイド療法やその他，免疫抑制状態にある患者などにおいては，難治性または重症感染症となる患者も想定され，これらの患者には，米国添付文書ならびに外国の教科書およびガイドラインで 500 mg を 1 日 4 回投与（1 日 2000 mg）の記載があることから，患者の状態に応じて，国内における用法・用量では 1 日 2000 mg まで投与可能とした。

米国における承認用法・用量および外国臨床試験（MED-77-02-113 および MED-77-02-074 試験）では, 負荷用量として予定用法･用量の約 2 倍に相当する 15 mg/kg（体重 70 kg と仮定した場合，1050 mg）が設定されている。しかし，国内におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量ではこのような負荷用量は設定しないこととした。

国内では上記のような負荷用量の設定を行わなかった理由を以下に示す。

1. 国内で産婦人科領域嫌気性菌感染症患者（子宮内感染，骨盤腹膜炎，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎，骨盤死腔炎患者など）を対象とした臨床研究（臨床研究 1-1）における用法･用量は，メトロニダゾール注射剤 500 mg を 1 日 2 回，点滴静注であった。当該用法・用量での有効率（著効＋有効）は全体で 81.3%（39/48 例），嫌気性菌のみを分離した群で 94.7%（18/19 例）であり, 負荷用量なしで十分な効果が得られている（2.7.3.2.2.1.1 項）。

2. 参考にしたオーストラリアおよび英国添付文書の用法・用量では，負荷用量の設定がない（Table 8）。負荷用量の設定があるのは米国添付文書のみである。

3. 外国の教科書およびガイドラインにおいて推奨されているメトロニダゾールの用法・用量は，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』において傍咽頭腔感染，扁桃周囲膿瘍の治療に対し「初回 1 g その後 0.5 g を 6 時間ごとに静注」と記載されているのを除き，負荷用量の設定はない（Table 10）。

4. 嫌気性菌感染症患者を対象とした外国臨床試験 2 試験（MED-77-02-113 試験および MED-77-02-074 試験）では負荷用量（初回のみ維持用量の 2 倍を投与）を設定したが，外国臨床研究の多くは，負荷用量なしで嫌気性菌感染症に対して十分な効果が得られている（2.7.3.2.2.2 項）。

5. 1～4 に示した理由から，負荷用量なしの「1 回 500 mg，1 日 3 回投与（難治性または重症感染症に対して 1 日 4 回投与）」の用法・用量で，腹腔内感染症患者および PID 患者を対象とした国内第 3 相試験（A6831005 試験）を実施した。その結果，負荷用量なしの用法・用量で，十分な効果が得られることが確認できた（2.7.3.3.2.1.1.2.1 項）。

なお，メトロニダゾール注射剤の投与量を一律 1 回 500 mg とすることで，医療現場における煩雑性が抑えられる。

1.8.2.3.1.2. アメーバ赤痢に対する用法・用量の設定根拠

今回の承認申請にあたりアメーバ赤痢に対するメトロニダゾール注射剤の有効性を検討するための臨床試験は，実施していない。アメーバ赤痢に対する用法・用量は，国内のガイドライン，英国添付文書およびフランス添付文書を参考に設定し，その適切性は，アメーバ赤痢に対する国内外の臨床研究報告および症例報告から得られたデータを用いて検討した。

1.8.2.3.1.2.1. 外国で承認されているアメーバ赤痢に対する用法・用量

メトロニダゾール注射剤のアメーバ赤痢に対する用法･用量としては, 英国の添付文書で,「400～800 mg を 1 日 3 回，5～10 日間投与または 35～50 mg/kg（2400 mg/日を超えない）を 1 日 3 回に分けて，5～10 日間投与する」と記載されている（Table 8）。また，フランスの添付文書で，「1 日 1.5 g（1 回 500 mg）を 1 日 3 回点滴静注」と記載されている（フランスにおいてファイザー社はメトロニダゾール注射剤の承認を有していない）。なお，オーストラリアおよび米国では，アメーバ赤痢に対する適応はなく，添付文書における用法・用量の記載はない。

1.8.2.3.1.2.2. 教科書およびガイドラインにおけるアメーバ赤痢に対する用法・用量

国内のガイドラインである「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（略称，熱帯病治療薬研究班）による『寄生虫症薬物治療の手引き-2010-』における用法・用量は，アメーバ性大腸炎に対して「メトロニダゾール経口剤 500 mg を 1 日 3 回，10 日間投与」であり，アメーバ性肝膿瘍に対して「メトロニダゾール注射剤 500 mg を 8 時間ごとに 7 日間投与またはメトロニダゾール注射剤を初回 1000 mg, その後 500 mg を 6 時間ごとに投与」である [11]。

外国の教科書およびガイドラインにおけるアメーバ赤痢に対するメトロニダゾールの用法・用量は，『サンフォード感染症治療ガイド（2012）』において，軽症から中等症の場合には「メトロニダゾール 500～750 mg を 1 日 3 回，経口」，重症または腸管外感染の場合は「750 mg を 1 日 3 回，静注または経口」である。『ハリソン内科学第 3 版（2009）』における急性大腸炎およびアメーバ性肝膿瘍に対する用法・用量は，「メトロニダゾール 750 mg を 1 日 3 回，経口または静

注」である。『Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed』におけるアメーバ性赤痢（腸管内または腸管外）に対する用法･用量は,「メトロニダゾール 500～750 mg を 1 日 3 回，経口または静注」である。

1.8.2.3.1.2.3. アメーバ赤痢に対する国内の用法・用量の設定根拠

国内におけるアメーバ赤痢に対するメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，国内のガイドライン，英国添付文書およびフランス添付文書を参考に，「1 日 1500 mg（力価）を 3 回に分けて点滴静注」とした。

外国の教科書およびガイドラインでは，「1 回 750 mg を 1 日 3 回投与」の用法・用量も推奨されているが，国内のガイドライン『寄生虫症薬物治療の手引き-2010-』では「メトロニダゾール注射剤 500 mg を 8 時間ごとに投与」と記載されており，国内の臨床研究においても，ほとんどの症例に対してメトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回投与され，有効性および安全性が確認されている（2.7.3.2.3.1.1 項）ことから，1 回 500 mg 投与のみを設定することとした。

1.8.2.3.1.3. 用法・用量設定の適切性に対する評価

用法・用量の適切性について，外国における用法・用量を参考可能と考えた理由を 1.8.2.3.1.3.1 項に示し, 各種嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢に対する有効性からの評価を 1.8.2.3.1.3.2 項, 本剤の安全性からの評価を 1.8.2.3.1.3.3 項に示した。

1.8.2.3.1.3.1. 外国における用法・用量を参考可能と考えた理由

メトロニダゾールは, 1.8.2.3.1.1.2 項に示したように外国では嫌気性菌感染症の治療における代表的な薬剤である。以下の（1）～（3）に示す理由から，国内におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，外国で既に承認されているメトロニダゾール注射剤の用法・用量ならびに教科書およびガイドラインで推奨されているメトロニダゾール（経口剤も含む）の用法・用量を参考に設定することは可能と考えた。（1）国内におけるメトロニダゾールに対する各種嫌気性菌の感受性は，外国と同程度である（1.8.2.3.1.3.1.1 項）。（2）メトロニダゾールの組織移行性は良好であり，薬物動態は日本人と外国人で大きな違いはない（1.8.2.3.1.3.1.2 項）。（3）メトロニダゾールの PK-PD パラメータから有効性が予測可能である（1.8.2.3.1.3.1.3 項）。

1.8.2.3.1.3.1.1. 各種嫌気性菌に対するメトロニダゾールの抗菌力

1.8.2.2.2 項に示したように，メトロニダゾールは各種嫌気性菌感染症の原因菌に強い抗菌活性を示す。

1990 年代以前と 2000 年代以降の比較において，今回適応菌種とする嫌気性菌の国内臨床分離株に対する抗菌活性の経年的な変動はみられず，これら各種嫌気性菌のメトロニダゾールに対する感受性に耐性化の傾向は認められないと考えられた（2.6.2.2.1.2 項）。また，近年において国内外で得られた適応菌種とする嫌気性菌の臨床分離株に対するメトロニダゾールの抗菌活性を，国内外で比較した結果，これら嫌気性菌に対する MIC は概ね 2 倍以内の変動に止まっており，国内外の抗菌活性は概ね同等であると考えられた（2.6.2.2.1.3 項）。

1.8.2.3.1.3.1.2. メトロニダゾールの薬物動態

メトロニダゾール注射剤 500 mg を単回および反復点滴静注した国内第 1 相試験（A6831006 試験）の結果，メトロニダゾール 500 mg を 20 分かけて単回点滴静注したときの最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）および無限大まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）の幾何平均値は 13.11μg/mL および 161.2 μg·h/mL であり，消失半減期（$t_{½}$）の算術平均値は 12.35 時間であった。

メトロニダゾール 500 mg を 20 分かけて 1 日 4 回 5 日間反復点滴静注したとき，メトロニダゾールは投与開始3日後に定常状態に達し，C_{max}およびAUC_6の幾何平均値は44.52 μg/mLおよび205.5 μg·h/mL であり，トラフ濃度（trough concentration : C_{trough}）は約 28～30 μg/mL であった（2.7.2.2.1.1 項）。

また，日本人および外国人にメトロニダゾール 500 mg を単回もしく反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ（$C_{max,}$ AUC_{inf}および C_{trough}）を比較した結果，これらの日本人の値は外国人のばらつきの範囲内であり，大きな違いは認められなかった（2.7.2.3.5 項）。

メトロニダゾールの蛋白結合率は 20%未満である。メトロニダゾールは様々な組織や体液に分布し，唾液，歯肉溝滲出液，卵管，腹腔液および母乳中に血漿中と同程度のメトロニダゾール濃度が認められ，母乳を授乳された新生児の血漿中にもメトロニダゾールが認められている。またメトロニダゾールは脳脊髄液中，膿瘍，腟分泌物中および精漿中に移行するほか，胎盤を通過し，臍帯動脈血から胎児に移行する（2.7.2.3.1 項）。さらに，多形核白血球中には，細胞外と同程度のメトロニダゾール濃度が得られる [3]。

1.8.2.3.1.3.1.3. メトロニダゾールの PK-PD パラメータ

メトロニダゾールは濃度依存的な殺菌作用を示し，メトロニダゾールの臨床効果の指標となる PK-PD パラメータは C_{max}/MIC および AUC/MIC と考えられている。

1.8.2.3.1.3.1.1 項に示したように，メトロニダゾールは嫌気性菌に対して強い抗菌活性を有している。また，1.8.2.3.1.3.1.2 項に示したように，メトロニダゾールは注射剤投与直後に C_{max} に達し，組織移行性にも優れている。このため，メトロニダゾール注射剤を反復投与したときの血漿中濃度および各感染組織内濃度は，各種嫌気性菌に対する MIC を上回ると推測され，外国臨床試験ならびに外国臨床研究において，メトロニダゾール注射剤は各種嫌気性菌感染症に対して優れた効果を示したと考える。

国内においても，メトロニダゾールの有効性は PK-PD パラメータから予測可能である。
1.8.2.3.1.3.1.1 項に示したように，メトロニダゾールの抗菌活性は外国と同程度であり，
1.8.2.3.1.3.1.2 項に示したように，メトロニダゾールの薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならない。このため，国内においてメトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回または 1 日 4 回，反復投与したときの血漿中濃度および各感染組織内濃度は，今回適応菌種とする嫌気性菌に対する MIC を上回ると推測され，国内でも外国と同様の有効性が示されると考える。

1.8.2.2.3 に示したように，A6831005 試験（国内第 3 相試験）において得られた PK-PD パラメータからも，嫌気性菌に対して有効性を示す十分な曝露量が得られていることが示唆された（2.7.2.3.9.1 項）。

1.8.2.3.1.3.2. 有効性

各種嫌気性感染症に対しては，国内第 3 相試験，各種嫌気性感染症に対する外国臨床試験，国内臨床研究，外国臨床研究から，アメーバ赤痢に対しては国内症例報告，外国臨床研究から，有効性を評価し，各種嫌気性感染症およびアメーバ赤痢に対する用法・用量の適切性について検討した。

1.8.2.3.1.3.2.1. 国内第 3 相試験

国内第 3 相試験（A6831005 試験）において，日本人腹腔内感染症患者および PID 患者に対して，今回，予定している「メトロニダゾール注射剤 500 mg を 1 日 3 回または 1 日 4 回投与」の用法・用量において，セフトリアキソンと併用投与したときの有効性が示された。A6831005 試験にお

けるメトロニダゾール注射剤とセフトリアキソンの併用投与での臨床効果（有効率）は，腹腔内感染症患者で EOT および TOC のいずれも 100%（EOT：19/19 例，TOC：20/20 例）であり，PID 患者で EOT および TOC のいずれも 90.0%（9/10 例）であった（2.7.3.3.2.1.1.2.1 項）。また，メトロニダゾール注射剤とセフトリアキソンの併用投与での細菌学的効果（菌消失率）は，腹腔内感染症患者で Day 4，EOT および TOC のいずれも 100%（Day 4：9/9 例，EOT および TOC ：17/17 例）であり，PID 患者で Day 4, EOT および TOC のいずれも 100%（4/4 例）であった（2.7.3.3.2.1.1.3.1 項）。

1.8.2.3.1.3.2.2. 各種嫌気性感染症に対する外国臨床試験，国内臨床研究，外国臨床研究

外国臨床試験および国内外臨床研究において，各種嫌気性菌感染症に対するメトロニダゾール注射剤の有効性が認められている。国内外臨床研究においては，今回，予定している用法・用量である「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ，また近い用法・用量でメトロニダゾールを投与した場合の有効性が認められている。

1.8.2.3.1.3.2.2.1. 外国臨床試験

外国臨床試験での用法・用量は，今回，予定している用法・用量とは異なり，負荷用量での投与を行っているが，これら 2 試験において嫌気性菌感染症に対する有効性が認められている。以下に有効性の結果を示す。

嫌気性菌感染症（腹腔内感染症，呼吸器感染症，皮膚および皮膚組織感染症，細菌性敗血症，婦人科感染症，骨および関節感染症）が確認された入院患者の治療において，メトロニダゾールおよびクリンダマイシンの静脈内投与の安全性および有効性を比較した MED-77-02-113 試験では，メトロニダゾールを負荷用量として 15 mg/kg を単回静脈内点滴投与後, 維持用量として 7.5 mg/kg を 6 時間ごとに静脈内点滴投与の用法・用量で投与した。臨床的および細菌学的治癒率は，メトロニダゾール投与群では 91.7%（95%信頼区間：79.9%～96.9%），クリンダマイシン投与群では 76.8%（95%信頼区間：64.0%～86.0%）であり，両投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.1.2 項）。

嫌気性菌感染症（腹腔内感染症，呼吸器感染症，皮膚および皮膚組織感染症，細菌性敗血症，産婦人科感染症，骨および関節感染症，中枢神経系感染症，心内膜炎）が確認された入院患者の治療において，メトロニダゾールの注射剤および（または）経口剤の有効性および安全性を比較した MED-77-02-074 試験では，メトロニダゾール注射剤の静脈内投与，メトロニダゾール錠の経口投与あるいは注射剤から経口剤へのスイッチ療法を行った。2 種類の静脈内投与量として，持続点滴法（最初の 1 時間は 13.6 mg/kg/h，その後 1.4 mg/kg/h で持続注入）および間欠点滴法（7.5 mg/kg/h を 1 日 4 回）があり，間欠点滴法では，負荷用量として 15 mg/kg を 1 時間以上投与することもあった。メトロニダゾール錠は，250 mg または 500 mg を 1 日 3 回または 1 日 4 回投与した。メトロニダゾールの静脈内投与での治癒率は 95.5%（132 例中 126 例の治癒に基づく，95%信頼区間：90.3%～97.9%）であり，メトロニダゾール錠経口投与での治癒率は 88.5%（26 例中 23 例の治癒に基づく，95%信頼区間：69.7%～96.2%）であった（2.7.3.3.2.1.3 項）。

1.8.2.3.1.3.2.2.2. 国内臨床研究

国内で産婦人科領域嫌気性菌感染症患者（子宮内感染，骨盤腹膜炎，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎，骨盤死腔炎患者など）を対象とした臨床研究（臨床研究 1-1）における用法・用量は，メトロニダゾール注射剤 500 mg を 1 日 2 回点滴静注であり，有効率（著効＋有効）は全体で 81.3%（39/48 例），嫌気性菌のみを分離した群で 94.7%（18/19 例）であり，負荷用量なしで十分な効果が得られている（2.7.3.2.2.1.1 項）。本臨床研究におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量

は，今回，予定している用法・用量よりも，1 日投与量としては低用量であるが，有効性が認められている。

また，国内で *C. difficile* 腸炎患者を対象とした臨床研究（臨床研究 1-2）における用法・用量は予定している用法・用量と同様のメトロニダゾール注射剤 500 mg を 1 日 3 回投与が多く，臨床効果は，著効 3 例，有効 4 例，無効 1 例，不明 2 例であり，負荷用量なしで優れた有効性が得られている（2.7.3.2.2.1.2 項）。

1.8.2.3.1.3.2.2.3. 外国臨床研究

外国臨床研究のうち，今回，予定している用法・用量である「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ，または，それに近い用法・用量でメトロニダゾールを投与した臨床研究 6 試験（臨床研究 1-3，1-4，1-6，1-12，1-15，1-16）において，メトロニダゾールの有効性が認められている。また，レトロスペクティブな検討としての 3 試験（臨床研究 1-13，1-17 および 1-18）においても，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ，または，それに近い用法・用量において，メトロニダゾール注射剤の有効性が認められている。以下に有効性の結果を示す。

嫌気性菌敗血症患者を対象に，メトロニダゾール注射剤 500 mg を 8 時間ごとに点滴静注した臨床研究（臨床研究 1-3）において，臨床効果（反応良好の割合）はメトロニダゾール単独療法群で 20/24 例，メトロニダゾールと他剤の併用療法群で 20/26 例であり，高い有効性を示した（2.7.3.2.2.2.1 項）。

腹腔内敗血症患者を対象にメトロニダゾールとトブラマイシンの併用投与と，クリンダマイシンとトブラマイシンの併用投与の有効性を比較した臨床研究（臨床研究 1-4）では，メトロニダゾール注射剤 500 mg を 8 時間ごとに点滴静注した。臨床効果［有効（good）の割合］は，メトロニダゾール＋トブラマイシン投与群（83%）と，クリンダマイシン＋トブラマイシン投与群（74%）で同様であった（2.7.3.2.2.2.2 項）。

重症の感染症患者（呼吸器感染症，尿路感染症，皮膚・軟部組織感染症，腹腔内感染症，敗血症，産婦人科領域感染症）を対象にメロペネム投与とメトロニダゾールとセフォタキシムの併用投与の有効性および安全性を比較した臨床研究（臨床研究 1-6）では，メトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回，ボーラス投与（約 5 分）または 20～30 分かけて点滴静注した。有効率（治癒＋改善の割合）は，メトロニダゾール＋セフォタキシム投与群とメロペネム投与群で同様であった（2.7.3.2.2.2.4 項）。

嫌気性菌による肺膿瘍およびその関連疾患患者に，メトロニダゾール 250～500 mg を 6～8 時間ごとに経口投与した臨床研究（臨床研究 1-12）では，治癒 5 例，無効 5 例，評価不能 3 例であった（2.7.3.2.2.2.10 項）。

重症の腹腔内感染症患者を対象に，メトロニダゾールとゲンタマイシンの併用投与とクリンダマイシンとゲンタマイシンの併用投与の有効性および安全性を比較した臨床研究（臨床研究 1-15）では，メトロニダゾールは 500 mg を 8 時間ごとに静脈内投与した。臨床効果（治癒＋改善の割合）は，メトロニダゾール＋ゲンタマイシン投与群（94.4%）とクリンダマイシン＋ゲンタマイシン投与群（95.7%）で同様であった（2.7.3.2.2.2.13 項）。

原発性硬化性胆管炎患者を対象に，バンコマイシンまたはメトロニダゾールを経口投与したときの有効性および安全性を評価した臨床研究（臨床研究 1-16）では，メトロニダゾールは 250 mg

または 500 mg を 1 日 3 回，12 週間経口投与した。原発性硬化性胆管炎に対して，メトロニダゾールはバンコマイシンと同様に有効であった（2.7.3.2.2.2.14 項）。

深頸部感染症に対する適切な治療法をレトロスペクティブに評価した臨床研究（臨床研究 1-13）において，最も多く投与された抗菌療法は，アンピシリン／スルバクタム 1.5 g を 1 日 4 回投与とメトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回投与の併用療法であり，次に多かったのはセフトリアキソン 1 g を 1 日 2 回投与とメトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回投与の併用療法であった。重症／全身性の *B. fragilis* 感染症，すなわち腹腔内感染，骨盤内感染および糖尿病性足部感染症に罹患した入院患者においてメトロニダゾールの 1 日 1 回投与と複数回投与での臨床効果をレトロスペクティブに比較した臨床研究（臨床研究 1-17）におけるメトロニダゾールの用法・用量は，メトロニダゾール 1 g を 24 時間ごとに静脈内投与ならびにメトロニダゾール 500 mg を 6～8 時間ごとに静脈内投与または経口投与であった。また，重症の *C. difficile* 腸炎に対するメトロニダゾール静脈内投与の効果をレトロスペクティブに検討した臨床研究（臨床研究 1-18）におけるメトロニダゾールの用法・用量は，メトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回静脈内投与であった。メトロニダゾールの効果をレトロスペクティブに評価したこれら臨床研究のいずれにおいても，メトロニダゾール注射剤の有効性が認められている（2.7.3.2.2.2.11 項，2.7.3.2.2.2.15 項および 2.7.3.2.2.2.16 項）。

1.8.2.3.1.3.2.3. アメーバ赤痢に対する臨床研究

国内臨床研究および外国臨床研究において，アメーバ赤痢に対する有効性が認められている。

1.8.2.3.1.3.2.3.1. 国内臨床研究

国内臨床研究（臨床研究 2-1）は，2001～2006 年に，アメーバ赤痢患者 28 例（中等症から重症の腸アメーバ症あるいはアメーバ性肝膿瘍，または，その両方に罹患した日本人患者）を対象に実施した。本臨床研究におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，メトロニダゾール注射剤を 500～2000 mg/日の用量で 3 日間から 4 週間点滴静注であり，今回，予定している用法・用量が含まれている。メトロニダゾールの臨床効果は，腸アメーバ症患者で治癒 5 例（26%），改善 8 例（42%），死亡 6 例（32%）であり，アメーバ性肝膿瘍患者では，治癒 4 例（67%），改善 2 例（33%），腸アメーバ症とアメーバ性肝膿瘍をともに認めた患者では，改善 2 例（67%），死亡 1 例（33%）であり，アメーバ赤痢に対する有効性が認められている（2.7.3.2.3.1.1 項）。

1.8.2.3.1.3.2.3.2. 外国臨床研究

今回，予定している用法・用量である「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ用法・用量でメトロニダゾールを投与した外国臨床研究（臨床研究 2-2）において，メトロニダゾールの有効性が認められている。アメーバ性肝膿瘍患者を対象として，メトロニダゾールの静脈内投与と dehydroemetine の筋肉内投与での有効性および安全性を比較した外国臨床研究（臨床研究 2-2）では，メトロニダゾール 1500 mg/日を 3 回に分けて，7 日間点滴静注した。メトロニダゾールの有効性は，対照薬と同等以上であることが示された（2.7.3.2.3.2.1 項）。

1.8.2.3.1.3.2.4. 有効性の結果から検討した，用法・用量の適切性のまとめ

日本人腹腔内感染症患者および PID 患者に対してメトロニダゾール注射剤 500 mg を 1 日 3 回または 1 日 4 回投与した国内第 3 相試験（A6831005 試験）において，腹腔内感染症で 100%，PID で 90.0%の臨床効果（有効率）が示され，腹腔内感染症および PID でいずれも 100%の細菌学的効果（菌消失率）が示されたことから，国内における腹腔内感染症および女性生殖器感染症（PID）に対するメトロニダゾール注射剤の用法・用量を「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」とすることの適切性が示された。また，中枢神経系感染症を除くその他の嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢においても，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」と同じ，また

はそれに近い用法･用量でメトロニダゾールを投与した国内外の臨床研究 12 試験（臨床研究 1-2，1-3，1-4，1-6，1-12，1-13，1-15，1-16，1-17，1-18，2-1，2-2）において，メトロニダゾールの有効性が認められていることからも，この用法・用量が支持されると考える。中枢神経系感染症を対象にした臨床研究（臨床研究 1-19）のメトロニダゾールの用法･用量は「1.5 g を初回投与し，以降は 1 g 1 日 1 回投与」と負荷用量が設定されていたものの，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」よりも低い用量であることから，「500 mg を 1 日 3 回（または 1 日 4 回）点滴静注」では十分な有効性が得られると考える。

1.8.2.3.1.3.3. 安全性

日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（A6831006 試験），日本人腹腔内感染症患者および PID 患者を対象とした第 3 相試験（A6831005 試験）において日本人における安全性および忍容性について確認した。A6831005 試験では，メトロニダゾール 500 mg を単回投与および 1 日 4 回，5 日間投与の用法・用量，A6831005 試験では，メトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回，または 1 日 4 回，3～14 日間投与（被験者の状態により最長 21 日間まで可）の用法・用量で投与し，メトロニダゾールの安全性および忍容性について確認した結果，安全性上の大きな問題は認められていない（2.7.4 項）。

また，国内臨床研究，外国臨床試験および外国臨床研究から，本剤の安全性および忍容性は概ね良好であった（2.7.3.2.1.2，2.7.3.2.1.3，2.7.3.2.2 および 2.7.3.2.3 項）。

以上から，国内におけるメトロニダゾール注射剤の用法・用量は，「通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500 mg（力価）を 3 回に分けて 20 分以上かけて点滴静注する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて，1 日 2000 mg（力価）を 4 回に分けて投与できる。」とすることは妥当と考えた。

1.8.3. 使用上の注意（案）設定根拠

1.8.3.1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国内外の臨床試験成績，国内で販売されているメトロニダゾール経口剤（フラジール®内服錠 250mg）添付文書および英国のファイザー社添付文書を参考に設定した。さらに，米国添付文書およびオーストラリア添付文書も参考とした。なお，関連する詳細なデータおよび情報については，「使用上の注意の解説」に記載し，注意喚起を図る予定である。

アネメトロ®点滴静注液 500mg

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］ 3.妊娠 3 ヵ月以内の婦人（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）［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	1: 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者は，再投与により重篤な過敏症を起こす恐れがあることから，外国添付文書（英国）ならびにフラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに設定した。 2: メトロニダゾール経口剤において，国内外の副作用報告に基づき，フラジール®内服錠 250mg 添付文書に設定していることから，注射剤でも同様に設定した。 3: 本剤は胎盤関門を通過することから，フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに設定した。
［用法・用量に関連する使用上の注意］ 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。 2.本剤は嫌気性菌に対して抗菌活性を有する。したがって，好気性菌等を含む混合感染と診断された場合，又は混合感染が疑われる場合は，適切な薬剤を併用して治療を行うこと。 3.本剤は血液透析により除去されるため，血液透析を受けている患者に投与する場合は，透析後に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	1: 抗菌薬の一般的な注意事項として，フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに設定した。 2: メトロニダゾールは，好気性菌に対して，抗菌活性を有さないため，好気性菌の関与が疑われる場合には，好気性菌に抗菌活性を有する適切な抗菌薬を併用するように注意喚起した。 3: 本剤は血液透析により除去されるとの報告があるため，外国添付文書（英国）の記載にあわせて設定した。
【使用上の注意】 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。］ (2) 脳膿瘍の患者［中枢神経症状があらわれることがある。］ (3) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇し，作用が増強す	(1): 白血球減少, 好中球減少の発現に注意して本剤を投与する必要があることから，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに設定した。 (2): 脳膿瘍の患者に投与する場合には，中枢神経症状の発現に注意して本剤を投与する必要があることから，フラジール®内服

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>るおそれがある（「薬物動態」の項参照）。）］

(4) 本剤には，生理食塩液が含まれるため，次の患者には慎重に投与すること。

1) 心臓，循環器系機能障害のある患者［循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ，症状が悪化する恐れがある。］

2) 腎障害のある患者［水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある。］</td><td>錠 250mg 添付文書の記載をもとに設定した。

(3)：肝機能障害のある患者に対して本剤を投与するときは，血中メトロニダゾール濃度が上昇する可能性があることから，外国添付文書（英国）の記載をもとに設定した。

(4)：生理食塩水が含まれるため，一般的な生理食塩水投与時に関する注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>重要な基本的注意

(1) 中枢神経障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，構語障害，小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。

(2) 中枢神経障害，末梢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は，副作用の発現に十分注意すること。

(3) 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。

(4) 本剤によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。

1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。</td><td>(1): 中枢神経障害があらわれることがあるので，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに設定した。

(2): フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載を参考に設定した。

(3): 国内第 1 相試験（A6831006）の結果およびフラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに設定した。

(4): 通知「「注射用の抗生物質製剤等」の「使用上の注意」の改訂について」（平成 16 年 9 月 29 日付）に基づき，注射用の抗生物質製剤への基本的な注意事項として，アナフィラキシーに関する注意を設定した。</td></tr>
<tr><td>相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></table></td><td>アルコール，リトナビル含有製剤（内用液）：アルコールを本剤と併用することにより，ジスルフィラム様反応が起こる可能性があるため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>腹部の疝痛，嘔気，嘔吐，頭痛，潮紅があらわれることがある[1)]。</td><td>機序不明</td><td rowspan="8">併用注意として設定した。また，リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有しており，アルコール同様に，本剤と併用することによりジスルフィラム様反応が起こるおそれがあるため，併用注意として設定した。

ジスルフィラム: 併用投与により急性精神病や錯乱状態が発生する可能性があるため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに併用注意として設定した。

ワルファリン:併用投与により，ワルファリンの作用を増強する可能性があるため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに併用注意として設定した。

ブスルファン: 併用投与により，ブスルファンの血中濃度が上昇し，強い毒性が認められたという報告があることから，併用注意として設定した。

リチウム: 併用投与によりリチウム中毒をおこす可能性があるため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書の記載をもとに併用注意として設定した。

5-フルオロウラシル: 併用投与により，5-FU の血中濃度が上昇し，5-FU の毒性が増強される可能性があることから，外国添付文書（英国）の記載をもとに併用注意として設定した。

シクロスポリン: 併用投与により，シクロスポリンの血中濃度が上昇し，シクロスポリンの作用が増強される可能性があることから，外国添付文書（英国）</td></tr>
<tr><td>リトナビル含有製剤（内用液）</td><td>ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。</td><td>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ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ジスルフィラム</td><td>精神症状（錯乱等）があらわれることがある[2)]。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>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[3-5)]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ブスルファン</td><td>ブスルファンの作用が増強されることがある[6,7)]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>リチウム</td><td>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[8)]。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>5-フルオロウラシル</td><td>5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある[9)]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの作用が増強される可能性がある[10)]。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール</td><td>本剤の作用が減弱する可能性がある[11-14)]。</td><td>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。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
	の記載をもとに併用注意として設定した。 フェノバルビタール: 併用投与により本剤の作用が減弱する可能性があることから，外国添付文書（英国）の記載をもとに併用注意として設定した。
副作用 国内臨床試験において，安全性評価対象例 38 例中，副作用の発現症例は，14 例（36.8%）であった。その主なものは，下痢（23.7%），悪心（5.3%）等であった。	国内臨床試験（A6831005）の結果を記載した。
重大な副作用（頻度不明） 1) 中枢神経障害：脳症，痙攣，意識障害，構語障害，錯乱，幻覚，小脳失調等の中枢神経障害があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 2) 末梢神経障害：末梢神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。 ［「重要な基本的注意」の項参照］ 3) 無菌性髄膜炎：頸部硬直，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ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 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）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。 5) 急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので，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。 6) 白血球減少，好中球減少：白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，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。［「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］	フラジール®内服錠 250mg 添付文書の重大な副作用および，外国（英国）添付文書の副作用欄に記載されている事象のうち重大と思われるものについて記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合は，必要に応じ，投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td>悪心, 腹痛, 嘔吐</td><td>舌苔，胃不快感，腹痛，口内炎，舌炎，口内乾燥，胃腸の炎症</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>無力症，発熱</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>カンジダ属の出現，膿疱</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>AST (GOT) 増加，ALT（GPT）増加, γ－GTP 増加</td><td>総ビリルビン上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇，黄疸</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>複視，近視</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋肉痛</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>血小板減少症，血液障害</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房細動, 洞性頻脈</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>味覚異常</td><td>頭痛，傾眠，浮動性めまい，運動失調，痙攣</td></tr>
<tr><td>腎および尿路</td><td></td><td></td><td>着色尿</td></tr>
</table>
</td><td>頻度欄には，国内臨床試験（A6831005）結果を記載した。

頻度不明欄には，フラジール®内服錠 250mg 添付文書および外国添付文書（英国）の副作用欄に記載されている事象をもとに記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>障害</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>幻覚</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>湿疹，皮膚乾燥</td><td>発疹，蕁麻疹，血管浮腫</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応</td></tr>
</table>
注) 自発報告または外国での報告のため頻度不明。
</td><td></td></tr>
<tr><td>高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，慎重に投与すること。</td><td>高齢者では一般に生理機能が低下しているため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに記載した。</td></tr>
<tr><td>妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので，有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き，特に妊娠 3 ヵ月以内は投与しないこと。［胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］</td><td>本剤は胎盤関門を通過すること，また母乳中へ移行することから，フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに記載した。</td></tr>
<tr><td>小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］</td><td>本剤の小児等に対する臨床試験データはないため，フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとに記載した。</td></tr>
<tr><td>適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は，点滴静注用のみとして使用すること。

(2) 投与前：本剤は調製不要の使い切り製剤であるため，残液は使用しないこと。

(3) 配合変化：配合変化を起こす可能性があるので他の薬剤との混注を避けること。［配合変化試験は実施していない。］</td><td>外国添付文書（オーストラリア）の記載をもとに，本剤使用時に必要な注意事項として設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
その他の注意 マウスに長期経口投与した場合，肺腫瘍が，またラットでは乳腺腫瘍の発生が報告されているが，ハムスターの生涯投与試験では腫瘍発生はみられていないとの報告がある。	フラジール®内服錠 250mg 添付文書をもとにその他の注意事項として記載した。

1.8.4. 参考文献

[1] 上野　一恵，二宮　敬宇，鈴木　祥一郎. Metronidazole（Flagyl）の嫌気性菌に対する抗菌作用について. Chemotherapy 1971;19(2):111-4.

[2] Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, et al. Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of Clostridium tetani isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus. Am J Trop Med Hyg 2009;80(5):827-31.

[3] 長島　正人. 海外のエビデンスからみた注射用メトロニダゾールの嫌気性菌感染症に対する有用性. 日本外科感染症学会雑誌 2012;9(6):681-90.

[4] Quaglio G, Anguera I, Miro JM, et al: Prevotella oralis homograft-valve endocarditis complicated by aortic-root abscess, intracardiac fistula, and complete heart block. Clin Infect Dis 1999(3);28:685-6.

[5] Mousa HA. Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections. J Hosp Infect 1997;37(4):317-23.

[6] Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. Int J Dermatol. 1999;38(8):573-8.

[7] 呼吸器感染症. In: 日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007. 第 1 版. 52-60.

[8] 抗菌薬関連下痢症・腸炎. In: 日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007. 第 1 版. 186-9.

[9] 中枢神経系感染症（脳膿瘍，硬膜下膿瘍，硬膜外膿瘍，細菌性髄膜炎）. In: 日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007. 第 1 版. 64-72.

[10] 細江　直樹，小林　拓，井上　詠，他. 診断講座　症例から学ぶ IBD 鑑別診断のコツ(第 9 回) アメーバ赤痢症例. IBD Research 2011;5(1): 58-62.

[11] 厚生科学研究費補助金政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称：熱帯病治療薬研究班）. 寄生虫症薬物治療の手引き-2010-.2010:7-10.

[12] 柳沢　如樹. 原虫疾患：赤痢アメーバ症. モダンメディア 2012;58(8):237-45.

[13] 第 2 回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望について 別表：第2回　医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧　No II-244 メトロニダゾール 要望書

[14] Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(1):60-70.

[15] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clinical Infectious Diseases. 2005;41:1373-406.

[16] Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010.MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1–110.

[17] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50(2):133-64.

[18] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55.

1. 一般的名称に係る文書

1.1. JAN

本薬は日本医薬品一般名称データベース（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：JAN, http://jpdb.nihs.go.jp/jan/：更新日 2013年4月22日）に以下の名称で公表されている。

一般的名称：

（日本名）メトロニダゾール

（英　名）Metronidazole

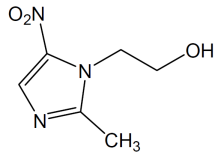
1.2. INN

本薬はr-INNとしてWHO Chronicle, Vol. 19, No. 4, 5 and 6, 1965 (List 5) に収載されている。

一般的名称：

（英　名）metronidazole

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol（別名　メトロニダゾール）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1.嫌気性菌感染症
＜適応菌種＞
本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属
＜適応症＞
・敗血症
・深在性皮膚感染症
・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
・骨髄炎
・肺炎，肺膿瘍，膿胸
・骨盤内炎症性疾患
・腹膜炎，腹腔内膿瘍
・胆嚢炎，肝膿瘍
・化膿性髄膜炎
・脳膿瘍

2.感染性腸炎
＜適応菌種＞
本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル
＜適応症＞
感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

3.アメーバ赤痢</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 日 1500 mg（力価）を 3 回に分けて 20 分以上かけて点滴静注する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて，1 日 2000 mg（力価）を 4 回に分けて投与できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：メトロニダゾール
製剤：アネメトロ点滴静注液500 mg（1バイアル中日局メトロニダゾール500 mg）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>LD_{50}値（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">マウス</td><td>♂</td><td rowspan="2">静脈内</td><td>1169</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>1260</td></tr>
<tr><td>♂</td><td>経口</td><td>3500</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td rowspan="2">静脈内</td><td>1574</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>1575</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	♂	経口	>5000

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	4週間	静脈内	0, 60, 150, 300	300	300 mg/kg： 明らかな毒性変化は認められなかった
サル	2週間	静脈内	0, 60, 120 240	60	120 mg/kg/日以上： 持続的な嘔吐 240 mg/kg/日： 肝細胞の変性および壊死を伴う小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大

副作用

国内第 3 相試験

副作用の発現率　14/38 = 36.8 %　　臨床検査値異常[a]発現率　2/38 =5.3%

副作用の種類	件数	%	臨床検査値異常[a]の種類	件数	%
下痢	9	23.7	ALT増加	1	2.6
悪心	2	5.3	AST増加	1	2.6
洞性頻脈	1	2.6	γ-GTP増加	1	2.6
嘔吐	1	2.6			
		他			

a 治験薬との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動に関連する有害事象

会　社　ファイザー株式会社

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
2	**第 3 部　品質に関する文書**								
3	3.2.S　原薬								
4	3.2.S	—	Metronidazole Intravenous Infusion 3.2.S Drug Substance	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Perth) Pty Limited, オーストラリア	外国	社内資料	評価
5	3.2.P　製剤								
6	3.2.P	—	Metronidazole Intravenous Infusion 3.2.P Drug Product	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～試験継続中	Pfizer (Perth) Pty Limited, オーストラリア	外国	社内資料	評価
7	3.2.A　その他								
8	3.2.A	—	Metronidazole Intravenous Infusion 3.2.A Appendices	[redacted]	—	—	外国	社内資料	評価
9	3.2.R　各極の要求事項								
10	3.2.R	—	Metronidazole Intravenous Infusion 3.2.R Regional Information	[redacted]	—	—	外国	社内資料	参考
11	**第 4 部　非臨床試験報告書**								
12	4.2.1　薬理試験								
13	4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
14	4.2.1.1.1	PD-1	Postantibiotic effects with Bacteroides fragilis determined by viable counts and CO_2 generation.	Valdimarsdóttir M, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S.	—	—	外国	Clin Microbiol Infect. 1997;3(1):82-8.	参考
15	4.2.1.1.2	PD-2	Drug Susceptibility Testing of Anaerobic Protozoa.	J.A. Upcroft, P. Upcroft	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(6):1810-4.	参考
16	4.2.1.1.3	PD-3	Antiamoebic properties of the actinomycete metabolites echinomycin A and tirandamycin A.	A. Espinosa, A.M. Socha, E. Ryke, et al.	—	—	外国	Parasitol Res. 2012;111(6):2473-7.	参考
17	4.2.1.2　副次的薬理試験								
18			該当資料なし						
19	4.2.1.3　安全性薬理試験								
20			該当資料なし						
21	4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
22			該当資料なし						
23	4.2.2　薬物動態試験								
24	4.2.2.1　分析法								
25	4.2.2.1.1	ADME-1	Distribution and Metabolism of ^{14}C-Metronidazole in Mice.	G.F. Placidi, D. Masuoka, A. Alcaraz, et al.	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1970;188(1):168-79.	参考
26	4.2.2.1.2	ADME-2	Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of ^{14}C-Metronidazole-Derived Radioactivity in Rat after Intravenous and Intravaginal Administration.	H.S. Buttar, W.H. Siddiqui	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;245(1):4-19.	参考
27	4.2.2.1.3	MRC-742-0039	Pharmacokinetic Studies of [^{14}C]-Metronidazole in the Rhesus Monkey: A Comparison of Intravenous Administration by Single Injection and by Infusion.	[redacted] et al.	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
28	4.2.2.2　吸収								
29	4.2.2.2.1	ADME-2 (4.2.2.1.2と同様)	Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of ^{14}C-Metronidazole-Derived Radioactivity in Rat after Intravenous and Intravaginal Administration.	H.S. Buttar, W.H. Siddiqui	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;245(1):4-19	参考
30	4.2.2.2.2	MRC-742-0039 (4.2.2.1.3と同様)	Pharmacokinetic Studies of [^{14}C]-Metronidazole in the Rhesus Monkey: A Comparison of Intravenous Administration by Single Injection and by Infusion.	[redacted] et al.	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
31	4.2.2.3　分布								
32	4.2.2.3.1	ADME-1 (4.2.2.1.1と同様)	Distribution and Metabolism of ^{14}C-Metronidazole in Mice.	G.F. Placidi, D. Masuoka, A. Alcaraz, et al.	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1970;188(1):168-79.	参考
33	4.2.2.4　代謝								
34	4.2.2.4.1	ADME-2 (4.2.2.1.2と同様)	Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of ^{14}C-Metronidazole-Derived Radioactivity in Rat after Intravenous and Intravaginal Administration.	H.S. Buttar, W.H. Siddiqui	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;245(1):4-19.	参考
35	4.2.2.4.2	MRC-742-0039 (4.2.2.1.3と同様)	Pharmacokinetic Studies of [^{14}C]-Metronidazole in the Rhesus Monkey: A Comparison of Intravenous Administration by Single Injection and by Infusion.	[redacted] et al.	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
36	4.2.2.5　排泄								
37	4.2.2.5.1	ADME-2 (4.2.2.1.2と同様)	Pharmacokinetics and Metabolic Disposition of ^{14}C-Metronidazole-Derived Radioactivity in Rat after Intravenous and Intravaginal Administration.	H.S. Buttar, W.H. Siddiqui	—	—	外国	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;245(1):4-19	参考
38	4.2.2.5.2	MRC-742-0039 (4.2.2.1.3と同様)	Pharmacokinetic Studies of [^{14}C]-Metronidazole in the Rhesus Monkey: A Comparison of Intravenous Administration by Single Injection and by Infusion.	[redacted] et al.	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
39	4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
40			該当資料なし						
41	4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
42			該当資料なし						
43	4.2.3　毒性試験								
44	4.2.3.1　単回投与毒性試験								
45	4.2.3.1.1	TOX-1	Metronidazole: Toxicology and Teratology.	R.G. Bost	—	—	外国	Excerpta Medica, Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal,1976;112-118.	参考
46	4.2.3.2　反復投与毒性試験								
47	4.2.3.2.1	BB0-000-0973	SC-10295 HCl: Four week intravenous toxicity study in the rat.	[redacted] et al.	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国 （現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
48	4.2.3.2.2	BB0-000-0971	SC-10295 HCl: Two-week intravenous toxicity study in monkeys.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	外国	社内資料	参考
49	4.2.3.3　遺伝毒性試験								
50	4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験								
51			該当資料なし						
52	4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験								
53			該当資料なし						
54	4.2.3.4　がん原性試験								
55	4.2.3.4.1　長期がん原性試験								
56			該当資料なし						
57	4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験								
58			該当資料なし						
59	4.2.3.4.3　その他の試験								
60			該当資料なし						
61	4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
62	4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
63	4.2.3.5.1.1	BB0-000-0702	Toxicological Evaluation of SC-10295 (Flagyl): Evaluation of Reproductive Performance.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
64	4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験								
65	4.2.3.5.2.1	BB0-000-0703	Toxicological Evaluation of SC-10295 (Flagyl): Evaluation of Embryotoxic and Teratogenic Potential in the Rat.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
66	4.2.3.5.2.2	BB0-000-0966	SC-10295: An evaluation of embryotoxic and teratogenic potential in the rabbit.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
67	4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
68	4.2.3.5.3.1	BB0-000-0704	Toxicological evaluation of SC-10295 (Flagyl): A study on the pregnant and lactating rat and on the offspring, including an evaluation of the behavioral and reproductive activity of the F_1 generation.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Searle Laboratories, 米国（現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考
69	4.2.3.5.4　新生児を用いた試験								
70			該当資料なし						
71	4.2.3.6　局所刺激性試験								
72			該当資料なし						
73	4.2.3.7　その他の毒性試験								
74	4.2.3.7.1　抗原性試験								
75			該当資料なし						
76	4.2.3.7.2　免疫毒性試験								
77			該当資料なし						
78	4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験								
79			該当資料なし						
80	4.2.3.7.4　依存性試験								
81			該当資料なし						
82	4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
83			該当資料なし						
84	4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
85			該当資料なし						
86	4.2.3.7.7　その他の試験								
87			該当資料なし						
88	4.3　参考文献								

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
89			該当資料なし						
90	第5部　臨床試験報告書								
91	5.2　全臨床試験一覧表								
92			全臨床試験一覧						
93	5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
94	5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
95			該当資料なし						
96	5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
97			該当資料なし						
98	5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
99			該当資料なし						
100	5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
101	5.3.1.4.1	A6839001	Validation of a Method for the Determination of Metronidazole and Hydroxy Metronidazole in human plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	2012年3月	[redacted]中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考
102	5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
103	5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
104			該当資料なし						
105	5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
106			該当資料なし						
107	5.3.3　臨床薬物動態（ＰＫ）試験報告書								
108	5.3.3.1　健康被験者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書								
109	5.3.3.1.1	A6831006	日本人の健康成人被験者を対象としたメトロニダゾールの単回および反復静脈内点滴投与における安全性，忍容性および薬物動態を評価する第1相非盲検試験	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料 総括報告書（国内試験）	評価
110	5.3.3.1.2	MED-77-14-122	Study of the Acute Tolerance of Intravenous Metronidazole (Flagyl)	ファイザー社	19[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料 総括報告書（外国試験）	参考
111	5.3.3.1.3	MRC-762-0090	Pharmacokinetics of Intravenously Administered [^{14}C]Metronidazole Hydrochloride in Man	ファイザー社	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料 総括報告書（外国試験）	参考
112	5.3.3.2　患者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書								
113			該当資料なし						
114	5.3.3.3　内因性要因を検討したＰＫ試験報告書								
115	5.3.3.3.1（5.3.3.1.1と同じ）	A6831006	日本人の健康成人被験者を対象としたメトロニダゾールの単回および反復静脈内点滴投与における安全性，忍容性および薬物動態を評価する第1相非盲検試験	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料 総括報告書（国内試験）	評価
116	5.3.3.4　外因性要因を検討したＰＫ試験報告書								
117			該当資料なし						
118	5.3.3.5　ポピュレーションＰＫ試験報告書								
119	5.3.3.5.1	PMAR-00315	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Metronidazole IV in Healthy Volunteers and Patients with Infection (Intra-abdominal Infections/Pelvic Inflammatory Disease and Related Diseases) (Protocol A6831005 and A6831006)	ファイザー社	2013年7月	—	国内	社内資料 PopPK/PD解析報告書	評価
120	5.3.4　臨床薬力学（ＰＤ）試験報告書								
121	5.3.4.1　健康被験者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書								

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
122			該当資料なし						
123	5.3.4.2　患者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書								
124	5.3.4.2.1（5.3.3.5.1と同じ）	PMAR-00315	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Metronidazole IV in Healthy Volunteers and Patients with Infection (Intra-abdominal Infections/Pelvic Inflammatory Disease and Related Diseases) (Protocol A6831005 and A6831006)	ファイザー社	2013年7月	—	国内	社内資料 PopPK/PD解析報告書	評価
125	5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
126	5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
127	5.3.5.1.1	MED-77-02-113	Comparative Study of Metronidazole (Flagyl®) and Clindamycin (Cleocin®) in the Treatment of Anaerobic Infection	ファイザー社	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日［実施計画書（初版）提出日］～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（症例報告書提出日）	米国	外国	社内資料 総括報告書（外国試験）	参考
128	5.3.5.2　非対照試験報告書								
129	5.3.5.2.1-1	A6831005	腹腔内感染症に対するメトロニダゾール注射剤の有効性および安全性をセフトリアキソンナトリウムとの併用で検討する多施設共同，非盲検，非対照試験	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料 総括報告書（国内試験）	評価
130	5.3.5.2.1-2	A6831005	腹腔内感染症に対するメトロニダゾール注射剤の有効性および安全性をセフトリアキソンナトリウムとの併用で検討する多施設共同，非盲検，非対照試験（CTD用解析）	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	社内資料 CTD用解析	—
131	5.3.5.2.2	MED-77-02-074	Phase II Study of Intravenous Flagyl® (metronidazole) in the Treatment of Anaerobic Infections	ファイザー社	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験許可申請日）～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データ収集完了日）	米国	外国	社内資料 総括報告書（外国試験）	参考
132	5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
133			該当資料なし						
134	5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
135			該当資料なし						
136	5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
137	5.3.6.1		Periodic Safety Update Report Metronidazole	ファイザー社	2010年9月7日～2012年7月28日	—	外国	社内資料	—
138	5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
139	5.3.7.1	A6831005	症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
140	5.3.7.2	A6831005	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
141	5.3.7.3	A6831005	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—
142	5.3.7.4	A6831005	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
143	5.4　参考文献								
144	5.4.1	—	中枢神経系感染症（脳膿瘍，硬膜下膿瘍，硬膜外膿瘍，細菌性髄膜炎）.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 64-72.	参考
145	5.4.2	—	腹腔内感染症（急性腹膜炎，肝・胆道感染症など）.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 110-22.	参考
146	5.4.3	—	女性生殖器感染.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 123-31.	参考
147	5.4.4	—	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.	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2010;50(2):133-64	参考
148	5.4.5	—	Practice Guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections.	Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2005;41(10):1373-406.	参考
149	5.4.6	—	Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010.	—	—	—	外国	MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1-110	参考
150	5.4.7	—	第2回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望について 別表：第2回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧　No II-244 メトロニダゾール 要望書	—	—	—	国内	—	参考
151	5.4.8	—	寄生虫症薬物治療の手引き-2010-	厚生科学研究費補助金政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称：熱帯病治療薬研究班）.	—	—	国内	—	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
152	5.4.9	—	第3回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議，「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価，資料 4-4　抗菌・抗炎症WG	—	—	—	国内	—	参考
153	5.4.10	—	嫌気性菌感染症の疫学.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 2-13.	参考
154	5.4.11	—	PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal infections.	Tran CM, Tanaka K, Watanabe K.	—	—	国内	J Infect Chemother 2013;19(2):279-90.	参考
155	5.4.12	—	Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan.	Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, et al.	—	—	国内	J Infect Chemother 2012;18(6):816-26.	参考
156	5.4.13	—	適切な抗嫌気性菌薬の選択－外科系	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 43-8.	参考
157	5.4.14	—	Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options.	Falagas ME, Siakavellas E.	—	—	外国	Int J Antimicrob Agents 2000;15(1):1-9.	参考
158	5.4.15	—	National survey on the susceptibility of Bacteroides Fragilis Group: report and analysis of trends for 1997-2000.	Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2002; 35(Suppl 1):S126-34.	参考
159	5.4.16	—	各種抗菌薬に対する2008年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス.	吉田　勇, 山口　高広, 工藤　礼子, 他.	—	—	国内	Jpn J Antibiot 2012 ;65(1):49-72.	参考
160	5.4.17	—	耐性嫌気性菌	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 210-3.	参考
161	5.4.18	—	Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections.	Löfmark S, Edlund C, Nord CE.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2010;50(Suppl 1):S16-23.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
162	5.4.19	—	Susceptibility trends of Bacteroides fragilis group and characterisation of carbapenemase-producing strains by automated REP-PCR and MALDI TOF.	Treviño M, Areses P, Peñalver MD, et al.	—	—	外国	Anaerobe 2012;18(1):37-43.	参考
163	5.4.20	—	敗血症	—	—	—	国内	日本感染症学会　日本化学療法学会，編. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 84-8.	参考
164	5.4.21	—	嫌気性菌による血流感染症.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 61-3.	参考
165	5.4.22	—	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2001－2002年度合同研究班報告） 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン.	—	—	—	国内	Circulation Journal 2003;67 Suppl. IV:1039-82.	参考
166	5.4.23	—	Prevotella oralis homograft-valve endocarditis complicated by aortic-root abscess, intracardiac fistula, and complete heart block.	Quaglio G, Anguera I, Miro JM, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 1999(3);28:685-6	参考
167	5.4.24	—	Treatment strategies for infective endocarditis.	Chopra T, Kaatz GW.	—	—	外国	Expert Opin Pharmacother. 2010;11(3):345-60.	参考
168	5.4.25	—	Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria.	Brook I.	—	—	外国	Arch Cardiovasc Dis.2008;101(10):665-76.	参考
169	5.4.26	—	海外のエビデンスからみた注射用メトロニダゾールの嫌気性菌感染症に対する有用性.	長島　正人.	—	—	国内	日本外科感染症学会雑誌 2012;9(6):681-90.	参考
170	5.4.27	—	各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス（案），別添2 皮膚軟部組織感染症の臨床評価のためのガイダンス	—	—	—	国内	—	参考
171	5.4.28	—	外科感染症分離菌とその薬剤感受性　2009年度分離菌を中心に.	品川　長夫, 渡部　公祥, 平田　公一, 他.	—	—	国内	Jpa J Antibiot 2011;64(3):125-69.	参考
172	5.4.29	—	Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections.	Mousa HA.	—	—	外国	J Hosp Infect. 1997;37(4):317-23.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
173	5.4.30	—	Analysis of anaerobic blood cultures in burned patients.	Regules JA, Carlson MD, Wolf SE, et al.	—	—	外国	Burns. 2007;33(5):561-4.	参考
174	5.4.31	—	The microbiology of infected and noninfected leg ulcers.	Bowler PG, Davies BJ.	—	—	外国	Int J Dermatol. 1999;38(8):573-8.	参考
175	5.4.32	—	整形外科領域感染症（主に骨・関節感染症）.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会, 編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 140-3.	参考
176	5.4.33	—	Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes.	Jeffcoate WJ, Lipsky BA.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2004;39(Suppl 2):S115-22	参考
177	5.4.34	—	第4回耳鼻咽頭科領域主要検出菌全国サーベランス　分離菌頻度を中心に.	中山　敦詞, 鈴木　賢二, 藤澤　利行, 他.	—	—	国内	日本耳鼻咽頭科感染症研究会会誌 2009;27(1):57-61.	参考
178	5.4.35	—	High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan.	Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, et al.	—	—	外国	J Am Geriatr Soc 2008;56(3):577-9	参考
179	5.4.36	—	呼吸器感染症.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会, 編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 52-60	参考
180	5.4.37	—	Incidence of Anaerobic Infections Among Patients with Pulmonary Diseases: Japanese Experience with Transtracheal Aspiration and Immediate Bedside Anaerobic Inoculation.	Kato T, Uemura H, Murakami N, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 1996;23(Suppl 1):S87-96.	参考
181	5.4.38	—	誤嚥性肺炎の起炎菌として高頻度に分離される口腔内細菌の薬剤感受性.	金子　明寛, 山根　伸夫, 渡辺　大介, 他.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌 2007;55(5):378-81.	参考
182	5.4.39	—	誤嚥性肺炎と抗菌薬の適応.	比嘉　太.	—	—	国内	化学療法の領域 2010;26(8): 136-42.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
183	5.4.40	—	Anaerobic Infections of the Lung.	Chung G, Goetz MB.	—	—	外国	Curr Infect Dis Rep 2000;2(3):238-244.	参考
184	5.4.41	—	Studies on the Clinical Implications of Anaerobes, Especially Prevotella bivia, in Obstetrics and Gynecology.	Mikamo H, Kawazoe K, Izumi K, et al.	—	—	国内	J Infect Chemother 1998;4(4):177-87.	参考
185	5.4.42	—	TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis.	Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al.	—	—	国内	J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(1):60-70.	参考
186	5.4.43	—	抗菌薬関連下痢症・腸炎.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 186-9.	参考
187	5.4.44	—	歯科・口腔外科感染症.	—	—	—	国内	日本感染症学会　日本化学療法学会，編. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版.213-6.	参考
188	5.4.45	—	歯科・口腔領域感染症.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 150-4.	参考
189	5.4.46	—	破傷風.	—	—	—	国内	日本化学療法学会　日本嫌気性菌感染症研究会，編. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007. 第1版. 169-80.	参考
190	5.4.47	—	Communicable diseases after the disasters: with the special reference to the Great East Japan Earthquake.	Iwate K, Ohji G, Oka H, et al.	—	—	外国	Journal of Disaster Research 2012;7(6):746-53.	参考
191	5.4.48	—	診断講座　症例から学ぶIBD鑑別診断のコツ(第9回) アメーバ赤痢症例.	細江　直樹，小林　拓，井上　詠，他.	—	—	国内	IBD Research 2011;5(1): 58-62.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
192	5.4.49	—	寄生虫感染症　赤痢アメーバ症.	春木　宏介.	—	—	国内	化学療法の領域 2008;24(9): 1321-6.	参考
193	5.4.50	—	原虫疾患：赤痢アメーバ症.	柳沢　如樹.	—	—	国内	モダンメディア 2012;58(8):237-45.	参考
194	5.4.51	—	国立感染症研究所　感染症情報センター　サーベイランス	—	—	—	国内	—	参考
195	5.4.52	—	In Vitro Antimicrobial Activity of Razupenem (SMP-601, PTZ601) against Anaerobic Bacteria.	Tran CM, Tanaka K, Yamagishi Y, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55(5):2398–402	参考
196	5.4.53	—	Metronidazole（Flagyl）の嫌気性菌に対する抗菌作用について.	上野　一恵, 二宮　敬宇, 鈴木　祥一郎.	—	—	国内	Chemotherapy 1971;19(2):111-4.	参考
197	5.4.54	—	Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of Clostridium tetani isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus.	Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, et al.	—	—	外国	Am J Trop Med Hyg 2009;80(5):827-31.	参考
198	5.4.55	—	Metronidazole. A therapeutic review and update.	Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC.	—	—	外国	Drugs 1997;54(5):679–708.	参考
199	5.4.56	—	Metronidazole and anaerobic sepsis.	Eykyn SJ, Phillips I.	—	—	外国	Br Med J 1976;2(6049):1418-21.	参考
200	5.4.57	—	Prospective, randomized, double-blind comparison of metronidazole and tobramycin with clindamycin and tobramycin in the treatment of intra-abdominal sepsis.	Smith JA, Skidmore AG, Forward AD, et al.	—	—	外国	Ann Surg 1980;192(2):213-20.	参考
201	5.4.58	—	Management of severe intra-abdominal sepsis: single agent antibiotic therapy with cefotetan versus combination therapy with ampicillin, gentamicin and metronidazole.	Huizinga WK, Baker LW, Kadwa H, et al.	—	—	外国	Br J Surg 1988;75(11):1134-8.	参考
202	5.4.59	—	A multi-centre study to compare meropenem and cefotaxime and metronidazole in the treatment of hospitalized patients with serious infections.	Mehtar S, Dewar EP, Leaper DJ, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 1997;39(5):631-8.	参考
203	5.4.60	—	Bacteroides fragilis endocarditis, bacteremia and other infections treated with oral or intravenous metronidazole.	Galgiani JN, Busch DF, Brass C, et al.	—	—	外国	Am J Med 1978;65(2):284-9.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
204	5.4.61	—	Intravenous metronidazole for treatment of infections involving anaerobic bacteria.	George WL, Kirby BD, Sutter VL, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 1982;21(3):441-9.	参考
205	5.4.62	—	Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males.	Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, et al.	—	—	外国	Am J Geriatr Pharmacother. 2004;2(3):181-9.	参考
206	5.4.63	—	The management of anaerobic infection in extensive burns.	Ramakrishnan KM, Jayaraman V, Ramachandran K, et al.	—	—	外国	Burns 1986;12(4):270-2.	参考
207	5.4.64	—	Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections.	Wang S, Cunha BA, Hamid NS, et al.	—	—	外国	J Chemothr 2007;19(4):410-6.	参考
208	5.4.65	—	Deep neck space infections: a retrospective review of 173 cases.	Bakir S, Tanriverdi MH, Gün R, et al.	—	—	外国	Am J Otolaryngol. 2012;33(1):56-63.	参考
209	5.4.66	—	Metronidazole treatment of Bacteroides fragilis infections.	Melo JC, Raff MJ, Wunderlich HF, et al.	—	—	外国	Am J Med Sci 1980;280(3):143-9.	参考
210	5.4.67	—	Metronidazole in the treatment of anaerobic infections.	Sanders CV, Hanna BJ, Lewis AC.	—	—	外国	Am Rev Respir Dis. 1979;120(2):337-43.	参考
211	5.4.68	—	産婦人科領域嫌気性菌感染症に対するMetronidazoleの臨床効果.	松田　静治，清水　哲也，張　南薫　他.	—	—	国内	嫌気性菌感染症研究 1984;14: 67-74.	参考
212	5.4.69	—	Intravenous metronidazole or clindamycin with tobramycin for therapy of pelvic infections.	Gall SA, Kohan AP, Ayers OM, et al.	—	—	外国	Obstet Gynecol 1981; 57(1): 51-8.	参考
213	5.4.70	—	Prospective, randomized comparison of metronidazole and clindamycin, each with gentamicin, for the treatment of serious intra-abdominal infection.	Canadian Metronidazole-Clindamycin Study Group.	—	—	外国	Surgery 1983;93(1 pt 2):221-9.	参考
214	5.4.71	—	Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study.	Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, et al.	—	—	外国	Aliment Pharmacol Ther 2013;37(6):604-12.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
215	5.4.72	—	稀少疾病治療薬の効果・副作用.	木村　幹男.	—	—	国内	輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確率に関する研究 A分野 稀少疾病治療薬の開発に関する研究（課題番号KHA2031）分担研究報告書　2010;15-8.	参考
216	5.4.73	—	Intravenous metronidazole for the treatment of clistridium difficile colitis.	Friedenberg F, Fernandex A, Kaul V.	—	—	外国	Dis Colon Rectum 2001;44(8):1176-80.	参考
217	5.4.74	—	Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases.	Jansson AK, Enblad P, Sjölin J.	—	—	外国	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(1):7-14.	参考
218	5.4.75	—	The place of metronidazole in the treatment of acute oro-facial infection.	Hood FJ.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 1978; 4(Suppl. C): 71-3.	参考
219	5.4.76	—	Experience with intravenous metronidazole to treat moderate-to-severe amebiasis in Japan.	Kimura M, Nakamura T, Nawa Y.	—	—	外国	Am J Trop Med Hyg 2007;77(2):381-5.	参考
220	5.4.77	—	Comparative study of intravenous metronidazole and intramuscular dehydroemetine in amoebic liver abscess.	Satpathy BK, Acharya SK, Satpathy S.	—	—	外国	J Indian Med Assoc 1988;86(2):38-40.	参考
221	5.4.78	—	Comparison of metronidazole and chloroquine for the treatment of amoebic liver abscess. A controlled trial.	Cohen HG, Reynolds TB.	—	—	外国	Gastroenterology 1975;69(1):35-41.	参考
222	5.4.79	—	Perforated amebic liver abscess: clinical analysis of 110 cases.	Meng XY, Wu JX.	—	—	外国	South Med J 1994;87(10):985-90.	参考
223	5.4.80	—	Comparison of the pharmacokinetics of metronidazole in healthy female volunteers following either a single oral or intravenous dose.	Houghton GW, Thorne PS, Smith J, et al.	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol. 1979;8(4):337-41.	参考
224	5.4.81	—	Clinical pharmacokinetics of metronidazole.	Ralph ED.	—	—	外国	Clin Pharmacokinet. 1983;8(1):43-62.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
225	5.4.82	—	Entry of roxithromycin (RU 965), imipenem, cefotaxime, trimethoprim, and metronidazole into human polymorphonuclear leukocytes.	Hand WL, King-Thompson N, Holman JW.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 1987;31(10):1553-7.	参考
226	5.4.83	—	Anaerobic meningitis and bacteremia caused by Fusobacterium species.	O'Grady LR, Ralph ED.	—	—	外国	Am J Dis Child 1976;130(8):871-3.	参考
227	5.4.84	—	The pelvic tissue levels achieved by metronidazole after single or multiple dosing-oral and rectal.	Elder MG, Kane JL.	—	—	外国	Phillips R, Collier J, editors. Metronidazole. Proceedings of the 2nd International Symposium on Anaerobic Infections;25-27 April 1979; Geneva, Switzerland, London: Royal society of Medicine/Academic Press 1979; 55-8.	参考
228	5.4.85	—	Penetration of clindamycin, cefoxitin, and metronidazole into pelvic peritoneal fluid of women undergoing diagnostic laparoscopy.	Berger, SA, Kupferminc M, Lessing JB, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 1990;34(2):376-7.	参考
229	5.4.86	—	Plasma hydroxy-metronidazole/metronidazole ratio in patients with liver disease and in healthy volunteers.	Muscará MN, Pedrazzoli J Jr, Miranda EL, et al.	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol 1995; 40(5): 477-80.	参考
230	5.4.87	—	Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure.	Houghton GW, Dennis MJ, Gabriel R.	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol 1985; 19(2): 203-9.	参考
231	5.4.88	—	Pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in reduced renal function.	Bergan T, Thorsteinsson SB.	—	—	外国	Chemotherapy 1986; 32(4):305-18.	参考
232	5.4.89	—	Disposition and removal of metronidazole in patients undergoing haemodialysis.	Somogyi A, Kong C, Sabto J, et al.	—	—	外国	Eur J Clin Pharmacol 1983; 25(5): 683-7.	参考
233	5.4.90	—	Pharmacokinetics of metronidazole in patients undergoing peritoneal dialysis.	Cassey JG, Clark DA, Merrick P, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 1983; 24(6): 950-1.	参考

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
234	5.4.91	—	FDA, Structured approach to benefit-risk assessment in drug regulatory decision-making. Draft PDUFA V Implementation Plan.	—	—	—	外国	—	参考
235	5.4.92	—	European Medicines Agency, Benefit-risk methodology project. Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment.	—	—	—	外国	—	参考
236	5.4.93	—	Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein.	Mortensen RF, Zhong W.	—	—	外国	J Leukoc Biol 2000; 67(4):495-500.	参考
237	5.4.94	—	Heterogeneous modulation of acute-phase-reactant mRNA levels by interleukin-1 beta and interleukin-6 in the human hepatoma cell line PLC/PRF/5.	Steel DM, Whitehead AS.	—	—	外国	Biochem J 1991;277 (Pt 2):477-82.	参考
238	5.4.95	—	Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6.	Ganter U, Arcone R, Toniatti C, et al.	—	—	外国	EMBO J 1989;8(12):3773-9.	参考
239	5.4.96	—	Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis.	Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, et al.	—	—	外国	J Clin Med Res 2012;4(4):295-8.	参考
240	5.4.97	—	Ceftriaxone (Ro13-9904)の腹腔内浸出液移行と外科領域における臨床的検討.	鈴木 啓一郎, 相川 直樹, 露木 建.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌1984; 32(Suppl.7):500-5.	参考