

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES	1
2.4.1. 非臨床試験計画概略	3
2.4.2. 薬理試験	4
2.4.2.1. 効力を裏付ける試験.....	4
2.4.2.1.1. <i>In vitro</i> 抗菌活性.....	4
2.4.2.1.2. <i>In vitro</i> 抗アメーバ活性.....	4
2.4.2.1.3. 作用機序.....	4
2.4.2.2. 副次的薬理試験.....	4
2.4.2.3. 安全性薬理試験.....	5
2.4.2.4. 薬力学的薬物相互作用.....	5
2.4.3. 薬物動態試験	5
2.4.3.1. 吸収	5
2.4.3.2. 分布	5
2.4.3.3. 代謝	6
2.4.3.4. 排泄	6
2.4.4. 毒性試験	6
2.4.4.1. 単回投与毒性.....	6
2.4.4.2. 反復投与毒性.....	6
2.4.4.3. 遺伝毒性試験.....	6
2.4.4.4. がん原性.....	7
2.4.4.5. 生殖発生毒性.....	7
2.4.4.6. 局所刺激性試験.....	7
2.4.4.7. その他の毒性試験.....	8
2.4.5. 総括及び結論	8
2.4.6. 参考文献	13

LIST OF FIGURES

Figure 1. メトロニダゾールの化学構造	3
-------------------------------	---

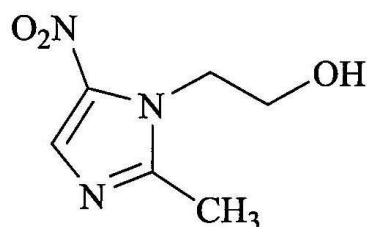
【略語および用語の定義一覧】

用語および略語	内容
C _{max}	Maximum concentration：最高血漿中または血清中濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
LD ₅₀	Half-maximal lethal dose：50%致死量
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
PAE	Post-antibiotic effect：細菌が抗菌薬に曝露後、抗菌薬が消失しても細菌の増殖が一定期間抑制される効果
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸

2.4.1. 非臨床試験計画概略

メトロニダゾール（化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) ethanol；Figure 1）は、ニトロイミダゾール系薬剤であり、*in vitro* で各種嫌気性菌感染症の原因菌およびアメーバ赤痢の原因である原虫に対してそれぞれ抗菌および抗アメーバ作用を有している。

Figure 1. メトロニダゾールの化学構造



本邦では既に経口剤（販売名：フラジール®内服錠 250mg、アスゾール錠 250mg）として長く使用されている。今回製造販売承認申請するメトロニダゾール点滴静注液（アネメトロ点滴静注液 500mg）は新規投与経路医薬品に該当することから、本薬の薬理、薬物動態および毒性について評価した。

メトロニダゾールは各種嫌気性菌感染症の原因菌およびアメーバ赤痢の原因である原虫に対してそれぞれ抗菌および抗アメーバ作用を有しており、その効力を裏付けるため、国内臨床試験（A6831005試験）で得られた臨床分離株での嫌気性菌に対する抗菌活性を示し、抗アメーバ作用を含むその他の成績については公表文献に基づいて示した。安全性薬理試験は、既承認の経口剤としての評価の際に静脈内投与による一般薬理の検討がなされており、明らかな影響は認められなかったことから実施しなかった。また、マウス、ラットおよびサルにメトロニダゾールを静脈内投与したときの薬物動態について、サルを用いた静脈内投与試験（社内報）ならびにマウスおよびラットを用いて静脈内投与したときの成績（公表文献）に基づき評価した。さらに、急性毒性を公表論文または反復投与試験の初期投与の成績（社内報）により評価し、反復投与毒性および生殖発生毒性は、それぞれ反復投与毒性試験（静脈内持続投与）および生殖発生毒性試験（経口投与）の成績（ともに社内報）に基づき評価した。遺伝毒性試験およびがん原性試験は実施していないが、公表論文により本薬が遺伝毒性および動物での発がん性を有することが明らかにされている。局所刺激性に関しては、サルの2週間静脈内持続投与毒性試験（社内報）において投与部位の評価を行っていることなどから、独立した試験は実施しなかった。

なお、20 年 月 日に行われた医薬品事前面談において、本申請に際して ことについて医薬品医療機器総合機構の同意が得られている。

2.4.2. 薬理試験

2.4.2.1. 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1. *In vitro* 抗菌活性

国内臨床試験（A6831005 試験）で 2011～2013 年に得られた臨床分離株に対するメトロニダゾールの分離された適応菌株（*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属、*Parvimonas* 属および *Eggerthella* 属）に対する最少発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration : MIC）範囲は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ であった。また、A6831005 試験は十分な株数が得られず MIC 範囲のみの成績であり MIC₅₀ および MIC₉₀ が得られなかったため、適応菌種に対する国内でのメトロニダゾールの抗菌活性を公表文献から引用した。メトロニダゾールのこれらの適応菌種に対する MIC₉₀ 値は $2 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。国内におけるメトロニダゾールの適応菌種に対する抗菌活性の経年変化は概ね 2 倍以内の変動に止まっており、経年的な変動はないと考えられた。また、近年の国内外で得られた適応菌種に対するメトロニダゾールの抗菌活性を比較すると、MIC は概ね 2 倍以内の変動に止まっていることから、国内外の抗菌活性は概ね同等であると考えられた。メトロニダゾールは濃度依存的な殺菌作用を示し、Post Antibiotic Effect (PAE) は 3.9 時間であった。

2.4.2.1.2. *In vitro* 抗アメーバ活性

赤痢アメーバに対してメトロニダゾールは抗アメーバ作用を示した。近年の報告において、臨床分離された *Entamoeba histolytica* はメトロニダゾールに対して *in vitro* で感受性を示し、その有効濃度も 2001 年以前に実施された分離株での *in vitro* 薬剤感受性の成績と同等だったことから、近年でもメトロニダゾールは抗アメーバ活性を維持していると考えられ、*E. histolytica* 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ていないと考えられる。

2.4.2.1.3. 作用機序

メトロニダゾールは、受動拡散によって細胞膜を通過して取り込まれ、感受性のある菌体または原虫による代謝活性化が薬理作用の発現に必要で、その作用機序は、以下の 4 段階：（1）菌体または原虫内への取り込み、（2）ニトロ基の還元、（3）還元物による細胞毒性、（4）不活化した最終産物の放出からなると考えられている¹。すなわち、メトロニダゾールは菌体または原虫内の酸化還元系の反応によって還元され、ニトロソ化合物（R-NO）に変化し、この R-NO が嫌気性菌に対する殺菌作用および抗原虫作用を示すと考えられている。これらの中間体は、菌体または原虫の RNA、DNA もしくは細胞内蛋白質を標的とすると考えられている²。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と考えられている³。

2.4.2.2. 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3. 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.4. 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.4.3. 薬物動態試験

2.4.3.1. 吸収

ラットおよびサルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注し、それぞれ 24 時間あるいは 96 時間まで経時的に採血して放射能あるいは未変化体の濃度推移を検討したところ、放射能濃度は多相性の消失パターンを示した。最終相の消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 10.93 時間および 132 時間であったが、ラットの血中放射能濃度は最高値の 5% (投与後 24 時間)、サルの血漿放射能濃度は約 3% (投与後 48 時間) まで低下した。サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.25~10 時間において一相性の消失パターンを示し、 $t_{1/2}$ は 3.77 時間であった。投与後 24 時間での未変化体濃度は最高値の約 3% まで低下し、投与後 4 時間および 24 時間での血漿中放射能中の未変化体の割合は、それぞれ 79% および 54% であった。この成績から、点滴静注後 1 時間で血漿中未変化体濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ (嫌気性菌に対して殺菌的な濃度) まで上昇し、その濃度を 7 時間維持する投与方法 (投与薬液の 1/2 を 1 時間かけて点滴静注した後、残りを 7 時間かけて投与) を設計した。この投与設計に従ってサルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを点滴静注したところ、血漿中未変化体濃度は、投与開始後 1 時間で 14.3 $\mu\text{g/mL}$ 、点滴静注終了時点 (点滴開始後 8 時間) においても 13.3 $\mu\text{g/mL}$ と一定の濃度を維持し、予測通りの結果を示した。

2.4.3.2. 分布

マウスにおける組織分布試験では、 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールの投与後 0.33 時間で肝臓および腎臓で高い放射能がみられ、血中のそれぞれ 2.62 倍および 1.81 倍であった。その他の組織においては、血中の 0.83~1.20 倍と血中濃度と同程度の値を示した。肝臓および腎臓における平均放射能濃度は投与後 0.33 時間に最高値を示し、その後速やかに低下した。投与後 1 時間および 4 時間では肝臓および腎臓以外に胃、小腸、大腸および肺でも血中の 1.31~2.22 倍と血中よりやや高い放射能が認められたが、その他の組織では血中とほぼ同程度の値であった。投与後 24 時間では肝臓で血中よりも高い放射能が認められたが、最高濃度の 10% 以下まで低下していた。その他の組織では血中の 0.10~0.49 倍まで低下しており、血中からの放射能の消失よりも速やかであった。投与後 4 時間までの脳放射能は血中の 0.99~1.07 倍であり、 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾール由来の放射能が中枢に移行したが、投与後 24 時間では血中の 0.17 倍に低下した。脳放射能の大部分は未変化体であることが示された。また、胎児の組織中と母動物の血中の放射能はほぼ同等であったことから、 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾール由来の放射能は血液-胎盤関門を通過することが示された。ヒトにおけるメトロニダゾールの血漿蛋白結合率は、1 $\mu\text{g/mL}$ および 10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度でそれぞれ 8.1% および 11.2% であった⁴。

2.4.3.3. 代謝

サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、投与後 0.5 時間および 3 時間の血漿中放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ 85%および 76%と高く、代謝物として 1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole (M2) および 1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole (M5) が検出されたがいずれも 5%以下であった。ラットおよびサルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、未変化体の尿中排泄率は類似していた（ラット：約 20%およびサル：18.3%）。ラットでは 5 つの代謝物：M2、未変化体のグルクロン酸抱合体、M5 および化学構造不明の代謝物（M3 および M4）が認められ、サルでは上記の代謝物に加え、M5 のグルクロン酸抱合体が生成した。一方、サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注後 0～120 時間の糞中に未変化体はほとんど排泄されず、M5 ならびに未変化体のグルクロン酸抱合体が認められ、その他に化学構造が不明な水溶性代謝物が認められた。

2.4.3.4. 排泄

ラットおよびサルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、放射能の尿中（ラット：57.6%およびサル：56.9%）および糞中（ラット：14.6%およびサル：15.8%）累積排泄率は類似していた。ラットおよびサルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したときの投与放射能の主排泄経路は尿中排泄であり、投与放射能の約半分が 12 時間以内に尿中に排泄された。 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールの放射能の呼気中への排泄をサルを用いて検討したところ、投与後 10 時間までに投与放射能の 1.47%が $[^{14}\text{C}]\text{O}_2$ として回収された。

2.4.4. 毒性試験

2.4.4.1. 単回投与毒性

メトロニダゾールを単回静脈内投与したときの LD_{50} 値は、マウスの雌雄でそれぞれ 1260 mg/kg および 1169 mg/kg、ラットの雌雄でそれぞれ 1575 mg/kg および 1574 mg/kg であった。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験では急性毒性症状として 120 mg/kg/日以上で嘔吐が認められた。

2.4.4.2. 反復投与毒性

ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験において 300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから、ラットにおける無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験において 120 mg/kg/日以上の用量で持続的な嘔吐が認められたことから、サルにおける無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。

2.4.4.3. 遺伝毒性試験

本薬は新規投与経路医薬品であるため、本申請に際して遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.4. がん原性

メトロニダゾールのがん原性については、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）により、本薬は、Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類されているため⁵、さらにラットおよびマウスでの発がん性を裏付ける報告があることから、本申請に際して新たながん原性試験は実施しなかった。

2.4.4.5. 生殖発生毒性

メトロニダゾールの静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していないものの、本薬はラットに経口投与したときの腸管吸収が速やかで、血中濃度の上昇も早く、血液および組織内濃度も速やかに平衡に達すること⁶、また、ウサギに経口投与したとき^aおよびヒトに静脈内投与（点滴静注）したとき^bの血漿中濃度推移のパターンに顕著な差はみられず、両者の薬物動態に著しい差はないと考えられることから、メトロニダゾールをラットおよびウサギに経口投与したときの生殖発生毒性試験の成績は、静脈内投与による生殖発生毒性評価にも外挿し得るものと考ええる。ラットにおける生殖発生毒性試験（妊娠前及び妊娠期間投与毒性試験、胚・胎児発生に関する毒性試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する毒性試験）では 200 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物および次世代動物への影響はみられず、ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験では 150 mg/kg/日経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌親動物および次世代動物への影響はみられなかった。

2.4.4.6. 局所刺激性試験

メトロニダゾールの臨床投与経路が点滴静脈内投与であることから、投与局所への影響をサル 2 週間静脈内持続投与毒性試験の成績を用いて評価した。カニューレ処置に伴う浮腫が、対照群を含むすべての投与群で認められ、投与を完遂する上での拘束が浮腫の一因になったと考えられたが、浮腫の程度が高用量で強い傾向がみられた。しかしながら、カニューレ挿入部位の病理組織学的検査でみられた炎症性病変の発現頻度および程度は、対照群とメトロニダゾール投与群でほぼ同等であったことから、240 mg/kg/日までの静脈内持続投与ではメトロニダゾールによる明らかな局所刺激性はないものと考えられた。また、独自の溶血性試験は実施していないものの、ラットおよびサルの反復静脈内持続投与毒性試験では溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化、髄外造血の亢進および脾臓のヘモジデリン沈着等の変化は認められなかった。したがって、メトロニダゾールには臨床使用上懸念される局所刺激性および溶血性が認められる可能性は低いと考えられる。

^a Bhatt PP, Nimbkar AY. Oral absorption of metronidazole in rabbits irradiated with cobalt-60 gamma radiation. J Pharm Pharmacol 1988;40(4):296-7.

^b 総括報告書（A6831006 試験 CTD 5.3.3.1.1）Table 14.4.3.1.1

2.4.4.7. その他の毒性試験

メトロニダゾールの不純物である 類縁物質X* の毒性を評価したところ、ラットに単回経口投与したときの LD₅₀ 値が ■ mg/kg であり⁷、最大量（体重 ■ kg のヒトで ■ mg/kg 相当）を含有したとしても LD₅₀ 値との間には ■ 倍の安全係数がある。さらに、類縁物質X* は細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性と報告されている⁸。なお、本薬と同じニトロイミダゾール系化合物である ornidazole をヒトにおよそ 10 mg/kg 経口投与したとき 類縁物質X* が尿中に ■ %（約 ■ mg に相当）検出されたとの報告があり⁴、ornidazole が海外（米国）で 1 日あたり 1500 mg（体重 50 kg のヒトで 30 mg/kg 相当）の用量で臨床使用される状況においては、これは本薬の製剤中に含まれる可能性がある上限値 ■ mg（本薬の 1 日最大投与量を 2000 mg としたとき）を上回り、既に臨床的実績においてその安全性が確認されていると考えられる。以上のことから、メトロニダゾール製剤中に不純物として含有の可能性がある 類縁物質X* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.4.5. 総括及び結論

(1) 薬理試験

メトロニダゾールは、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属、*Eubacterium* 属、*Gemella* 属、*Parvimonas* 属、*Eggerthella* 属および *Veillonella* 属に対して MIC₉₀ 値 2 µg/mL 以下で抗菌活性を示した。また、ヒトに本薬 500 mg を 1 日 3 回 5 日間点滴静脈内投与したときの 128 時間後（約 5 日後）の曝露量をシミュレートしたところ、C_{max} の幾何平均値（非結合型）は 34.8 µg/mL、トラフ値（非結合型）は 17.2 µg/mL であった^a。さらに、国内臨床試験（A6831006 試験）では、ヒトに 500 mg を 1 日 4 回 5 日間点滴静脈内投与し、定常状態に達したときの最終投与後の C_{max} の幾何平均値（非結合型）は 39.5 µg/mL、トラフ値（非結合型）は 24.8 µg/mL であるので 2 つの投与条件ともに本薬の有効濃度（MIC₉₀ 値 2 µg/mL）を持続的に上回ること（2.7.2.2.1.1 項）、さらに本薬は組織移行性が良好であり（2.7.2.3.1 項）、濃度依存的な殺菌作用に伴い PAE を示す（2.6.2.2.1.4 項）ことから適応菌種に対する臨床的な抗菌作用が期待される。メトロニダゾールは、近年においても、適応菌種の国内分離株に対する抗菌活性の経年的な変動はみられず、これらの適応菌種の本薬に対する感受性に耐性化の傾向はないと考えられた

（2.6.2.2.1.2 項）。近年の国内外で得られた臨床分離株に対するメトロニダゾールの適応菌種に対する抗菌活性を比較したところ、大部分の菌種での抗菌活性は概ね 2 倍以内の変動に止まっていることから国内においても海外と同等の抗菌作用が期待される（2.6.2.2.1.3 項）。

赤痢アメーバに対する抗アメーバ活性について、本薬は 2.1～4.3 µg/mL の濃度で抗アメーバ作用を示した（2.6.2.2.2.1 項）。上述のとおり、ヒトに本薬 500 mg を 1 日 3 回 5 日間点滴静脈内投与したときの 128 時間後（約 5 日後）の曝露量をシミュレートしたところ、C_{max} の幾何平均値（非結合型）は 34.8 µg/mL、トラフ値（非結合型）は 17.2 µg/mL だった。また、ヒトにメトロニダゾール 500 mg を

^a A 6831006 試験において、ヒトにメトロニダゾール 500 mg を 20 分かけて 1 日 4 回 5 日間反復静脈内点滴投与したときの最終投与後の C_{max} の幾何平均値は 44.52 µg/mL およびトラフ値（反復投与 3 日目）は 27.95 µg/mL であった。メトロニダゾールの蛋白結合率を 11.2%（2.6.4.4.2 項）としたときの本薬の定常状態に達したときの最終投与後の C_{max} の幾何平均値（非結合型）およびトラフ値（非結合型）はそれぞれ 39.5 µg/mL および 24.8 µg/mL となる。

20 分かけて 1 日 4 回 5 日間反復静脈内点滴投与し、定常状態に達したときの最終投与後の C_{max} の幾何平均値（非結合型）は $39.5 \mu\text{g/mL}$ 、トラフ値（非結合型）は $24.8 \mu\text{g/mL}$ であり、2 つの投与条件ともに持続的に抗アメーバ作用を示す濃度を上回ること、本薬は組織移行性が良好であることから

（2.7.2.3.1 項）、赤痢アメーバに対しても臨床的に抗アメーバ作用を示すと考えられる。臨床分離された赤痢アメーバに対するメトロニダゾールの抗アメーバ活性については、近年でもメトロニダゾールは抗アメーバ活性を維持していると考えられ（2.6.2.2.2.2 項）、*E. histolytica* のメトロニダゾールに対する感受性に耐性化の傾向はないと考えられる。

（2）薬物動態試験

サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注し、96 時間まで放射能の血中濃度推移を検討したところ、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.25～10 時間において一相性の消失パターンを示し、 $t_{1/2}$ は 3.77 時間であった。投与後 24 時間での未変化体濃度は最高値の約 3%まで低下していた。投与後 4 時間および 24 時間での血漿放射能中の未変化体の割合は、それぞれ 79%および 54%であった。

サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注時のパラメータを用いて設計した投与方法（投与薬液の 1/2 を 1 時間かけて投与した後、残りを 7 時間かけて投与）に従って点滴静注したところ、ほぼ予測通りに投与後 1 時間から投与終了時までの血漿中未変化体濃度を約 $15 \mu\text{g/mL}$ （嫌気性菌に対して殺菌的な濃度）に維持することが可能であった。

マウスにおける組織分布試験では、 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールの急速静注後 0.33 時間で肝臓および腎臓で高い放射能がみられた。その他の組織においても、血中濃度と同程度の値を示し、メトロニダゾールは速やかに組織へ分布すると考えられたが、これらの組織からの放射能の消失は血中からの放射能の消失よりも速やかであった。 $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾール由来の放射能が中枢あるいは胎児に移行し、それぞれ血液－脳関門および血液－胎盤関門を通過すると考えられた。Plasidi らは、マウスに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回経口投与したとき、消化管に高濃度で分布したことを除き、主に放射能は肝臓および腎臓に分布し、急速静注したときの組織分布は、経口投与時と類似していると報告している

（ADME-1）。

サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、投与後 0.5 時間および 3 時間の血漿中放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ 85%および 76%と高く、ラットでは 5 つの代謝物：M2、未変化体のグルクロン酸抱合体、M5 および化学構造不明の代謝物（M3 および M4）が認められ、サルでは上記の代謝物に加え、M5 のグルクロン酸抱合体が生成した。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、最終的に尿中排泄された放射能は約 58%であり、糞中排泄された放射能は 14.6%であった。Ings らの報告⁶によると、ラットに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回経口投与したとき尿中排泄された放射能は投与量の 58%であり、静脈内投与と経口投与での尿中排泄された放射能量は同等であった。

以上の結果から、動物（ラットおよびサル）にメトロニダゾールを静脈内投与したときの薬物動態は、経口投与したときと類似していることが示唆された。なお、ヒトにメトロニダゾールを経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 100%であり、点滴静注および経口投与の間で曝露量に差がないことが予想された（2.7.2.3.7 項）。実際、500 mg のメトロニダゾールを 20 分かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移は、経口投与（500 mg）したときと同等であった（2.7.2.3.7 項）。

（3）毒性試験

メトロニダゾールの LD_{50} 値は、マウスの雌雄でそれぞれ 1260 mg/kg および 1169 mg/kg、ラットの雌雄でそれぞれ 1575 mg/kg および 1574 mg/kg であった。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験

(BB0-000-0971) では、急性毒性症状として嘔吐が 120 mg/kg/日以上で認められた。本薬の申請用法・用量は 1 日最大 2000 mg を 4 回に分けての投与であり、体重 50 kg のヒトの場合 40 mg/kg となる。投与用量から算出した安全域は、マウス雌雄でそれぞれ 31.5 倍および 29.2 倍、ラット雌雄ともに 39.4 倍、サル（無毒性量 60 mg/kg/日）では 1.5 倍であった。

ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験では 300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化が認められなかったことから、ラットにおける無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。本薬の申請用法・用量は 1 日最大 2000 mg を 4 回に分けての投与であり、体重 50 kg のヒトの場合 40 mg/kg となる。投与用量から算出した安全域は、7.5 倍と考えられた。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験では、120 mg/kg/日以上用量で持続的な嘔吐が認められたことから、サルにおける無毒性量は 60 mg/kg/日と考えられた。なお、カニューレ挿入部位の炎症性病変が認められたが、静脈内カニューレションによる浮腫に伴う組織損傷あるいは繰り返し実施されたカニューレション穿刺によるものと考えられ、メトロニダゾール投与との関連性は低いと考えられた。2-コンパートメントモデルによりフィッティングして得られたパラメータを用いたシミュレーションにより、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験の無毒性量である 60 mg/kg/日を反復静脈内投与したときの定常状態における AUC_{24} および C_{max} は、それぞれ 366.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および 36.4 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。サルにおける静脈内持続投与毒性試験の無毒性量 60 mg/kg/日に基づく曝露量から推定した安全域^aは AUC で 0.45、 C_{max} では 0.82 といずれも 1 を下回った。本試験では 120 mg/kg/日以上で嘔吐がみられたが、発症は投与初期（投与 4 日まで）に限定されていたこと、加えて、本申請における添付文書（案）の【使用上の注意】の項で、悪心および嘔吐が認められた場合には、必要に応じて投与中止等の適切な処置を行うよう注意喚起していることから、臨床上的大きな問題が起きる可能性は低いと考える。また、240 mg/kg/日で小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大がみられたが、サル 14 週間経口投与試験^{9,10}でも 100 mg/kg/日以上で肝細胞腫大ならびに肝細胞の大きさと肝臓の構築の不同、225 mg/kg/日で肝細胞の空胞化が認められており、メトロニダゾール経口剤の国内における 50 年以上の臨床使用実績に基づく、当該所見が臨床において安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

^a これらの推定値と国内第 I 相試験（CTD 2.7.2 Table 3）で本剤 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の AUC ($AUC_6 \times 4 = 205.5 \times 4 = 822.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) および C_{max} を比較した：
AUC から算出した安全域 = $366.3/822.0 = 0.45$ 、 C_{max} から算出した安全域 = $36.4/44.5 = 0.82$

さらに、ラットおよびサルともに静脈内持続投与と経口投与とによって認められる毒性プロファイルがほぼ同様で、サルでは経口投与による長期反復投与試験の成績から2週間を超える静脈内投与時の長期反復投与の成績が類推できることから、臨床での2週間を超える投与期間が安全性上の問題とはならないと考える理由について、以下のように考える。ラット4週間静脈内持続投与試験では、300 mg/kg/日投与によっても明らかな毒性変化は認められなかった。一方、ラット18週間経口投与試験^{11, 12}では、300 mg/kg/日で体重抑制が認められたが、この体重抑制は投与10週以降にみられたことから、4週間静脈内投与試験の投与終了時点で体重に変動がみられなかったことと不整合はないと考えられる。また、18週間経口投与試験では、投与8週以降に300 mg/kg/日で精巣重量減少、300 mg/kg/日で精細管と精巣上体管に上皮細胞変性が、投与18週では300 mg/kg/日で精子形成の減少が認められた。類薬である ornidazole では、200～400 mg/kg/日を2週間以上投与した雄ラットで精子運動性の低下が認められたとの報告があり^{a, b, c}、メトロニダゾールでも一定期間を超えるラットへの長期投与により精巣での毒性が認められるものと推察される。さらに、サル2週間静脈内投与試験では、120 mg/kg/日で投与4日までの間に嘔吐がみられたが、投与5日以降に嘔吐の発症はみられず、2週間よりも長期間静脈内投与することによって新たに発現する毒性ではないと考えられた。なお、2週間静脈内投与試験の240 mg/kg/日で肝臓に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が、サル14週間経口投与試験でも類似の所見（上述）が認められたが、肝細胞の変性および腫大を基本としている点で、両試験において認められた所見には類似性が認められ、その程度については投与期間が静脈内投与の数倍であった経口投与試験の方でより低用量での発症が確認された。以上のように、ラットおよびサルともに静脈内持続投与と経口投与とによって認められる毒性プロファイルはほぼ同様で、投与経路による大きな違いはないものと推察され、サルでは経口投与による長期反復投与試験の成績から2週間を超える静脈内投与の長期反復投与の成績が類推できることから、臨床での2週間を超える投与期間が安全性上の問題とはならないと考える。

がん原性については、IARCにより Group 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類され⁵、ラットおよびマウスでがん原性が報告されている。しかしながら、メトロニダゾールは数十年にわたって臨床使用されている実績があり、本薬の臨床使用は通常14日間と短期間に限定され、また、生命に重大な影響がある疾患である嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢の治療に用いられることから¹³、本薬のがん原性リスクは、治療上のベネフィットを上回るものではないと考える。

^a McClain RM, Downing JC. Reproduction studies in rats treated with ornidazole. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988;92(3):480-7.

^b McClain RM, Downing JC. The effect of ornidazole on fertility and epididymal sperm function in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988;92(3):488-96.

^c Toth GP, Wang SR, McCarthy H et al. Effects of three male reproductive toxicants on rat cauda epididymal sperm motion. *Reprod Toxicol.* 1992;6(6):507-15.

メトロニダゾールの静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していないものの、本薬はラットに経口投与したときの腸管吸収が速やかで、血中濃度の上昇も早く、血液および組織内濃度も速やかに平衡に達すること⁶、また、ウサギに経口投与したとき^aおよびヒトに静脈内投与（点滴静注）したとき^bの血漿中濃度推移のパターンに顕著な差はみられず、両者の薬物動態に著しい差はないと考えられることから、メトロニダゾールをラットおよびウサギに経口投与したときの生殖発生毒性試験の成績は、静脈内投与による生殖発生毒性評価にもある程度外挿し得るものと考ええる。すなわち、ラットにおける生殖発生毒性試験（妊娠前及び妊娠期間投与毒性試験、胚・胎児発生に関する毒性試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する毒性試験）では 200 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌雄親動物および次世代動物への影響はみられず、ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験では 150 mg/kg/日の経口投与によってもメトロニダゾール投与による雌親動物および次世代動物への影響はみられなかったことから、静脈内投与によっても生殖発生毒性が認められる可能性は低いものと考えられた。

本薬の臨床投与経路が静脈内投与であることから、静脈内持続投与による投与局所への影響をサル 2 週間静脈内持続投与毒性試験（BB0-000-0971）の成績を用いて評価した。カニューレ処置に伴う浮腫が、対照群を含むすべての投与群で認められ、投与を完遂する上での拘束が浮腫の一因になったと考えられたが、浮腫の程度は高用量が強い傾向がみられた。しかしながら、カニューレ挿入部位の病理組織学的検査でみられた炎症性病変の発現頻度および程度は、対照群とメトロニダゾール投与群でほぼ同等であったことから、240 mg/kg/日までの点滴静脈内投与ではメトロニダゾールによる明らかな局所刺激性はないものと判断した。また、独自の溶血性試験は実施していないものの、ラットおよびサルの反復持続投与毒性試験（BB0-000-0973 および BB0-000-0971）では溶血性を示唆する赤血球パラメータの変化、髄外造血の亢進および脾臓のヘモジデリン沈着等の変化は認められなかった。したがって、メトロニダゾールにより臨床使用上懸念される局所刺激性が認められる可能性は低いと考えられる。

メトロニダゾール製剤中には 類縁物質X* が不純物として最大 ■% 含有される可能性がある。本薬と同じニトロイミダゾール系化合物である ornidazole をヒトにおよそ 10 mg/kg 経口投与したとき、 類縁物質X* が尿中に ■% 検出されたとの報告があり⁴、これは製剤中に含まれる可能性がある上限値 ■ mg（本薬の 1 日最大投与量を 2000 mg としたとき）を上回り、臨床的にその安全性が確認されていると考えられる。また、 類縁物質X* は、ラットに単回経口投与したときの LD₅₀ 値が ■ mg/kg と高く⁷、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性と報告されている⁸。以上のことから、メトロニダゾール製剤中に不純物として含有される可能性のある 類縁物質X* が臨床的に安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

(4) 結論

以上を要約すると、メトロニダゾールは、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属、*Eubacterium* 属、*Gemella* 属、*Parvimonas* 属、*Eggerthella* 属および *Veillonella* 属などの菌株あるいは赤痢アメーバに対して有効性を示すと考えられ

^a Bhatt PP, Nimbkar AY. Oral absorption of metronidazole in rabbits irradiated with cobalt-60 gamma radiation. J Pharm Pharmacol 1988;40(4):296-7.

^b 総括報告書（A6831006 試験 CTD 5.3.3.1.1）Table 14.4.3.1.1

る。メトロニダゾールは、近年においても、適応菌種の国内分離株に対する抗菌活性の経年的な変動はみられず、これらの適応菌種の本薬に対する感受性に耐性化の傾向はないと考えられた。また、臨床分離された赤痢アメーバに対する抗アメーバ活性に変化がないことから、メトロニダゾールは抗アメーバ活性を維持していると考えられる。

さらに、メトロニダゾールは速やかに組織へ分布すると考えられ、組織からの放射能の消失は血中からの消失よりも速やかであった。メトロニダゾール由来の放射能が中枢あるいは胎児に移行したことから、メトロニダゾールは血液－脳関門および血液－胎盤関門を通過すると考えられた。サルに $[^{14}\text{C}]$ メトロニダゾールを単回急速静注したとき、投与後 0.5 時間および 3 時間の血漿中放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ 85% および 76% と高かった。ラットに静脈内投与したとき、5 つの代謝物：M2、未変化体のグルクロン酸抱合体、M5 および化学構造不明の代謝物（M3 および M4）が認められ、サルでは上記の代謝物に加え、M5 のグルクロン酸抱合体が生成した。ラットおよびサルに静注したとき、ともに尿中排泄が主な排泄経路であると考えられた。メトロニダゾールを静脈内投与したときの組織分布、代謝物のプロファイルおよび排泄は、経口投与したときと類似していることが示唆された。

なお、メトロニダゾールの毒性を総合的に評価すると、2 週間以内の反復静脈内投与では明らかな標的器官毒性は認められていないと考えられたが、18 週または 14 週間の経口投与によってラットの精巣毒性およびサルの肝細胞の変化が認められていることから、静脈内投与でも長期間投与した場合にはこれらの変化が認められる可能性が示唆された。また、がん原性については、本薬の臨床使用期間は通常 14 日間以内に限定されていること、本薬は数十年にわたって臨床使用されている実績があり、さらに生命に重大な影響がある疾患である嫌気性菌感染症およびアメーバ赤痢の治療に用いられることから、本薬のがん原性リスクは、治療上のベネフィットを上回るものではないと考える。

2.4.6. 参考文献

¹ Müller M. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. *Surgery*. 1983;93(1 Pt 2):165-71.

² Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*. 1997;54(5):679-708.

³ 山本達男, 種池郁恵, 大塚岳人. メトロニダゾール. *日本臨床*. 2005;63(Suppl 11):376-81.

⁴ Schwartz DE, Jeunet F. Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole and metronidazole in man. *Chemotherapy*. 1976;22(1):19-29.

⁵ IARC Monographs. 1987 suppl. 7:250-2.

⁶ Ings RM, McFadzean JA, Ormerod WE. The fate of metronidazole and its implications in chemotherapy. *Xenobiotica*. 1975;5(4):223-35.

⁷ Safety Data Sheet. SIGMA-ALDRICH, 類縁物質X*

- ⁸ Cantelli-Forti G, Aicardi G, Guerra MC et al. Mutagenicity of a series of 25 nitroimidazoles and two nitrothiazoles in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1983;3(1):51-63.
- ⁹ BB0-000-0260, Safety evaluation by oral administration to monkeys (interim report)
- ¹⁰ BB0-000-0263, Safety evaluation by oral administration to monkeys (final report).
- ¹¹ BB0-000-0257, Chronic oral toxicity of SC-10295 in the rat (interim report).
- ¹² BB0-000-0258, Chronic oral toxicity of SC-10295 in the rat (final report).
- ¹³ 厚生労働省編『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」への該当性の評価 抗菌・抗炎症 WG 抗菌薬分野（要望番号；316）メトロニダゾール;2010. p.25