

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1

2.6.1.1. 緒言 2

 2.6.1.1.1. 薬理学的分類..... 2

 2.6.1.1.2. メトロニダゾールの適応症..... 3

2.6.1.2. 参考文献 3

LIST OF FIGURES

Figure 1. メトロニダゾールの化学構造 2

2.6.1.1. 緒言

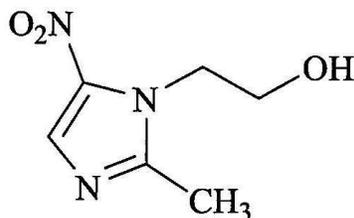
メトロニダゾール塩酸塩（以後メトロニダゾール）は、本邦では既に経口剤（販売名：フラジール[®]内服錠 250mg, アズール錠 250mg）として長く使用されている。今回製造販売承認申請するメトロニダゾール点滴静注液（アネメトロ点滴静注液 500mg）は新規投与経路医薬品に該当する。本申請に際して薬理試験については、嫌気性菌に対する抗菌活性を国内臨床試験（A6831005 試験）で得られた臨床分離株のデータおよび公表文献に基づき評価し、抗アメーバ作用を含むその他の成績については公表文献に基づいて示した。安全性薬理試験は、既承認の経口剤としての評価の際に静脈内投与による一般薬理の検討がなされており、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。

2.6.1.1.1. 薬理学的分類

メトロニダゾール [化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1H-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



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*属に対する抗菌作用を示すとともに、赤痢アメーバに対しても抗アメーバ作用を示した。メトロニダゾールの作用機序として、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。また、この中間体は、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¹。さらに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²。

2.6.1.1.2. メトロニダゾールの適応症

本申請における予定される効能・効果および用法・用量について以下に示す。

【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、破傷風菌、ガス壊疽菌群、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属、ゲメラ属、パルビモナス属、エガテラ属およびベイヨネラ属

< 適応症 >

各種嫌気性菌感染症

2. アメーバ赤痢

【用法・用量】

通常、成人にはメトロニダゾールとして1日1,500 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2,000 mg (力価) を4回に分けて投与できる。

2.6.1.2. 参考文献

¹ Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*. 1997;54(5):679-708.

² 山本達男, 種池郁恵, 大塚岳人. メトロニダゾール. *日本臨牀*. 2005;63 (Suppl 11):376-81.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
2.6.2.1. まとめ.....	3
2.6.2.2. 効力を裏付ける試験.....	3
2.6.2.2.1. <i>In vitro</i> 抗菌活性.....	3
2.6.2.2.1.1. 臨床試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性.....	3
2.6.2.2.1.1.1. 国内 A6831005 試験.....	3
2.6.2.2.1.1.2. 国内臨床分離株.....	9
2.6.2.2.1.2. 国内分離株に対する抗菌活性の経年変化.....	13
2.6.2.2.1.3. 国内外臨床分離株に対する抗菌活性の比較.....	15
2.6.2.2.1.4. 殺菌作用および Post Antibiotic Effect (PAE).....	17
2.6.2.2.2. 抗アメーバ活性.....	18
2.6.2.2.2.1. <i>In vitro</i> 抗アメーバ活性.....	18
2.6.2.2.2.2. <i>In vitro</i> 抗アメーバ活性の経年変化.....	18
2.6.2.2.3. 作用機序.....	19
2.6.2.3. 副次的薬理試験.....	19
2.6.2.4. 安全性薬理試験.....	19
2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験.....	19
2.6.2.6. 考察および結論.....	19
2.6.2.7. 図表.....	20
2.6.2.8. 参考文献.....	20
2.6.3 薬理試験概要表.....	22

LIST OF TABLES

Table 1. 国内臨床試験 (A6831005 試験) で得られた臨床分離株に対する抗菌活性.....	4
Table 2. 各抗菌薬の臨床分離株に対する抗菌活性.....	10
Table 3. 国内分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の経年変化.....	14
Table 4. 国内外臨床分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の比較.....	16
Table 5. <i>E. histolytica</i> に対するメトロニダゾールの <i>in vitro</i> 薬剤感受性.....	18

【略語および用語の定義一覧】

用語および略語	内容
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute : 臨床検査標準協会
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
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

2.6.2.1. まとめ

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。

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*属の適応菌種に対して*in vitro*で抗菌活性を示した。

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。

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、赤痢アメーバ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。

作用機序として、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。また、反応途中で生成する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されている。

以上の成績より、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*属に対する抗菌作用を示すとともに、赤痢アメーバに対しても抗アメーバ作用を示すと考えられた。

2.6.2.2. 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1. *In vitro* 抗菌活性

2.6.2.2.1.1. 臨床試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

2.6.2.2.1.1.1. 国内 A6831005 試験

国内臨床試験（A6831005試験）で20■■～20■■年に得られた臨床分離株に対するメトロニダゾールの最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration : MIC）をTable 1に示した^a。薬剤感受性測定は、CLSIの方法に準じた寒天平板希釈法または微量液体希釈法で測定した。メトロニダゾールの分離さ

^a 5.3.5.2.1-2 項， Table 5.2.1 より引用

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 MIC 範囲は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ であった。

菌種 (株数)	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Bacteroides fragilis</i> (7)	メトロニダゾール	1 - 2
	クリンダマイシン	0.25 - >128
	セフトリアキソンナトリウム	4 - >128
	セフェピム	16 - >128
	セフォゾプラン	8 - >64
	メロペネム	0.12 - 2
	スルバクタム/アンピシリン	1 - 8
	スルバクタム/セフォペラゾン	2 - 8
	タゾバクタム/ピペラシリン	0.25 - 0.5
	ペニシリン G	8 - >128
	アンピシリン	2 - >128
	ピペラシリン	2 - >128
	<i>Bacteroides salyersiae</i> (1)	メトロニダゾール
クリンダマイシン		0.5
セフトリアキソンナトリウム		32
セフェピム		64
セフォゾプラン		>64
メロペネム		0.12
スルバクタム/アンピシリン		2
スルバクタム/セフォペラゾン		2
タゾバクタム/ピペラシリン		0.5
ペニシリン G		16
アンピシリン		32
ピペラシリン		32

菌種 (株数)	薬剤	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3)	メトロニダゾール	0.25 - 2
	クリンダマイシン	2 - 4
	セフトリアキソンナトリウム	64 - >128
	セフェピム	>128
	セフォゾプラン	>64
	メロペネム	0.12 - 0.5
	スルバクタム/アンピシリン	1 - 4
	スルバクタム/セフォペラゾン	8
	タゾバクタム/ピペラシリン	8
	ペニシリン G	16 - >128
	アンピシリン	32 - >128
	ピペラシリン	16 - >128
<i>Bacteroides vulgatus</i> (2)	メトロニダゾール	0.25 - 2
	クリンダマイシン	>128
	セフトリアキソンナトリウム	>128
	セフェピム	>128
	セフォゾプラン	>64
	メロペネム	0.25 - 0.5
	スルバクタム/アンピシリン	8 - 16
	スルバクタム/セフォペラゾン	4 - 8
	タゾバクタム/ピペラシリン	2 - 8
	ペニシリン G	>128
	アンピシリン	>128
	ピペラシリン	128 - >128
<i>Bacteroides xylanisolvens</i> (1)	メトロニダゾール	1
	クリンダマイシン	>128
	セフトリアキソンナトリウム	32
	セフェピム	128
	セフォゾプラン	>64
	メロペネム	0.12
	スルバクタム/アンピシリン	1
	スルバクタム/セフォペラゾン	8
	タゾバクタム/ピペラシリン	1
	ペニシリン G	16
	アンピシリン	16
	ピペラシリン	8

菌種 (株数)	薬剤	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Bacteroides ovatus</i> (1)	メトロニダゾール	2
	クリンダマイシン	1
	セフトリアキソンナトリウム	>128
	セフェピム	>128
	セフォゾプラン	>64
	メロペネム	0.5
	スルバクタム/アンピシリン	8
	スルバクタム/セフォペラゾン	8
	タゾバクタム/ピペラシリン	4
	ペニシリン G	>128
	アンピシリン	>128
	ピペラシリン	>128
	<i>Prevotella disiens</i> (1)	メトロニダゾール
クリンダマイシン		≤0.06
セフトリアキソンナトリウム		0.25
セフェピム		1
セフォゾプラン		0.5
メロペネム		≤0.06
スルバクタム/アンピシリン		≤0.06
スルバクタム/セフォペラゾン		2
タゾバクタム/ピペラシリン		≤0.06
ペニシリン G		≤0.06
アンピシリン		≤0.06
ピペラシリン		1
<i>Prevotella intermedia</i> (1)		メトロニダゾール
	クリンダマイシン	≤0.06
	セフトリアキソンナトリウム	≤0.06
	セフェピム	0.25
	セフォゾプラン	0.25
	メロペネム	≤0.06
	スルバクタム/アンピシリン	≤0.06
	スルバクタム/セフォペラゾン	0.25
	タゾバクタム/ピペラシリン	≤0.06
	ペニシリン G	≤0.06
	アンピシリン	≤0.06
	ピペラシリン	0.12

菌種 (株数)	薬剤	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Prevotella timonensis</i> (1)	メトロニダゾール	2
	クリンダマイシン	≤0.06
	セフトリアキソンナトリウム	≤0.06
	セフェピム	4
	セフォゾプラン	2
	メロペネム	≤0.06
	スルバクタム/アンピシリン	≤0.06
	スルバクタム/セフォペラゾン	0.12
	タゾバクタム/ピペラシリン	≤0.06
	ペニシリン G	≤0.06
	アンピシリン	≤0.06
	ピペラシリン	0.12
	<i>Porphyromonas uenonis</i> (1)	メトロニダゾール
クリンダマイシン		≤0.06
セフトリアキソンナトリウム		≤0.06
セフェピム		≤0.06
セフォゾプラン		0.12
メロペネム		≤0.06
スルバクタム/アンピシリン		0.12
スルバクタム/セフォペラゾン		≤0.06
タゾバクタム/ピペラシリン		≤0.06
ペニシリン G		≤0.06
アンピシリン		0.12
ピペラシリン		0.12
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (2)		メトロニダゾール
	クリンダマイシン	≤0.06
	セフトリアキソンナトリウム	0.5 - 1
	セフェピム	4 - 8
	セフォゾプラン	8
	メロペネム	≤0.06
	スルバクタム/アンピシリン	≤0.06 - 0.25
	スルバクタム/セフォペラゾン	0.12 - 0.5
	タゾバクタム/ピペラシリン	≤0.06 - 0.25
	ペニシリン G	≤0.06 - 0.12
	アンピシリン	≤0.06 - 0.25
	ピペラシリン	≤0.06 - 0.25

菌種 (株数)	薬剤	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Clostridium</i> sp. (1)	メトロニダゾール	≤0.06
	クリンダマイシン	0.25
	セフトリアキソンナトリウム	1
	セフェピム	2
	セフォゾプラン	4
	メロペネム	0.12
	スルバクタム/アンピシリン	1
	スルバクタム/セフォペラゾン	1
	タゾバクタム/ピペラシリン	0.12
	ペニシリン G	0.5
	アンピシリン	1
	ピペラシリン	0.12
	<i>Gemella morbillorum</i> (1)	メトロニダゾール
クリンダマイシン		≤0.06
セフトリアキソンナトリウム		0.5
セフェピム		0.12
セフォゾプラン		0.12
メロペネム		≤0.06
スルバクタム/アンピシリン		0.12
スルバクタム/セフォペラゾン		0.25
タゾバクタム/ピペラシリン		0.12
<i>Parvimonas micra</i> (2)	メトロニダゾール	0.5
	クリンダマイシン	≤0.06 - 0.25
	セフトリアキソンナトリウム	≤0.06
	セフェピム	≤0.06
	セフォゾプラン	≤0.06
	メロペネム	≤0.06
	スルバクタム/アンピシリン	≤0.06
	スルバクタム/セフォペラゾン	≤0.06
	タゾバクタム/ピペラシリン	≤0.06
	ペニシリン G	≤0.06
	アンピシリン	≤0.06
	ピペラシリン	≤0.06

菌種（株数）	薬剤	MIC 範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）
<i>Eggerthella lenta</i> (1)	メトロニダゾール	1
	クリンダマイシン	0.12
	セフトリアキソンナトリウム	128
	セフェピム	128
	セフォゾプラン	32
	メロペネム	0.5
	スルバクタム/アンピシリン	1
	スルバクタム/セフォペラゾン	64
	タゾバクタム/ピペラシリン	16
	ペニシリン G	2
	アンピシリン	1
	ピペラシリン	16

5.3.5.2.1-2 項, Table 5.2.1 より引用した。

2.6.2.2.1.1.2. 国内臨床分離株

国内臨床試験（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 Table 2 に示した^a。薬剤感受性は、CLSI の M11-7 に準じた寒天平板希釈法または微量液体希釈法により測定した。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。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 $\mu\text{g/mL}$ であり^b、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 MIC₉₀ は 0.75 $\mu\text{g/mL}$ であった^c。

^a *Veillonella* 属に関しては国内での感受性に関する成績が見当たらなかったため、海外での成績を記載した。

^b 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.

^c 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.

Table 2. 各抗菌薬の臨床分離株に対する抗菌活性					
菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献番号)
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Bacteroides fragilis</i> (25)	メトロニダゾール	0.5 - 1	1	1	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.25 - 32	1	8	
	メロペネム	0.125 - 8	0.25	0.5	
	ドリペネム	0.25 - 16	0.5	1.0	
	パニペネム	0.125 - 16	0.25	2	
	クリンダマイシン	0.03 - >128	1	>128	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (25)	メトロニダゾール	0.25 - 2	0.5	2	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.125 - 16	0.5	2	
	メロペネム	0.25 - 4	0.5	2	
	ドリペネム	0.25 - 2	0.5	1	
	パニペネム	0.125 - 32	0.5	2	
	クリンダマイシン	4 - >128	16	>128	
<i>B. fragilis</i> group (16) ^a	メトロニダゾール	0.06 - 2	0.5	2	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.125 - 8	0.25	2	
	メロペネム	0.06 - 4	0.25	1	
	ドリペネム	0.06 - 4	0.5	2	
	パニペネム	0.125 - 32	1	4	
	クリンダマイシン	0.03 - >128	4	>128	
<i>Prevotella intermedia</i> (25)	メトロニダゾール	0.125 - 4	0.5	1	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 0.06	0.03	0.06	
	メロペネム	0.03 - 0.125	0.06	0.125	
	ドリペネム	0.03 - 0.125	0.06	0.125	
	パニペネム	≤0.015 - 0.25	0.06	0.25	
	クリンダマイシン	≤0.015 - 32	≤0.015	≤0.015	
<i>Prevotella melaninogenica</i> (23)	メトロニダゾール	0.25 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 0.25	0.06	0.06	
	メロペネム	0.03 - 0.25	0.06	0.125	
	ドリペネム	≤0.015 - 0.25	0.06	0.06	
	パニペネム	0.03 - 0.25	0.06	0.25	
	クリンダマイシン	≤0.015 - >128	≤0.015	0.03	
<i>Porphyromonas</i> spp. (25) ^b	メトロニダゾール	≤0.015 - 0.25	0.125	0.25	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 0.03	≤0.015	0.03	
	メロペネム	≤0.015 - 0.03	≤0.015	≤0.015	
	ドリペネム	≤0.015 - 0.06	0.03	0.03	
	パニペネム	≤0.015 - 0.06	0.03	0.06	
	クリンダマイシン	≤0.015	≤0.015	≤0.015	

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献番号)
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Fusobacterium</i> spp. (24) ^c	メトロニダゾール	≤0.015 - 0.5	≤0.015	0.5	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 1	0.03	0.5	
	メロペネム	≤0.015 - 0.25	0.03	0.125	
	ドリペネム	≤0.015 - 0.5	0.03	0.25	
	パニペネム	≤0.015 - 2	0.125	2	
	クリンダマイシン	0.03 - 64	0.03	8	
<i>Desulfovibrio</i> spp. (15) ^d	メトロニダゾール	0.03 - 0.25	0.125	0.25	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.25 - 1	0.5	0.5	
	メロペネム	0.03 - 0.25	0.06	0.125	
	ドリペネム	0.125 - 0.25	0.125	0.25	
	パニペネム	0.25 - 1	0.5	1	
	クリンダマイシン	0.03 - 1	0.5	1	
<i>Fingoldia magna</i> (25)	メトロニダゾール	0.25 - 1	0.5	1	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.06 - 0.5	0.25	0.25	
	メロペネム	0.06 - 0.25	0.125	0.125	
	ドリペネム	0.06 - 0.25	0.125	0.25	
	パニペネム	0.06 - 0.5	0.25	0.5	
	クリンダマイシン	0.125 - >128	1	>128	
<i>Parvimonas micra</i> (25)	メトロニダゾール	0.25 - 2	0.5	1	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.03 - 0.25	0.06	0.125	
	メロペネム	0.03 - 1	0.06	0.125	
	ドリペネム	0.03 - 1	0.06	0.125	
	パニペネム	0.06 - 0.25	0.125	0.125	
	クリンダマイシン	0.125 - 32	0.250	0.5	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (23)	メトロニダゾール	0.06 - 0.5	0.25	0.5	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 1	0.125	1	
	メロペネム	0.125 - 4	0.5	2	
	ドリペネム	0.125 - 4	0.5	2	
	パニペネム	0.03 - 2	0.125	1	
	クリンダマイシン	≤0.015 - >128	0.03	0.5	
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> (21)	メトロニダゾール	0.125 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 0.125	≤0.015	0.03	
	メロペネム	≤0.015 - 0.125	≤0.015	0.06	
	ドリペネム	≤0.015 - 0.125	≤0.015	0.06	
	パニペネム	≤0.015 - 0.125	0.03	0.06	
	クリンダマイシン	0.03 - >128	0.125	>128	

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献番号)
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Eggerthella/Eubacterium</i> spp. (13) ^c	メトロニダゾール	0.125 - 0.5	0.5	0.5	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.03 - 2	1	1	
	メロペネム	0.03 - 1	0.5	1	
	ドリペネム	0.03 - 0.25	0.25	0.25	
	パニペネム	≤0.015 - 2	0.5	1	
	クリンダマイシン	≤0.015 - 128	0.5	2	
<i>Clostridium difficile</i> (19)	メトロニダゾール	0.25 - 2	0.5	1	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	0.06 - 1	0.25	0.5	
	メロペネム	1 - 4	2	4	
	ドリペネム	0.5 - 4	2	4	
	パニペネム	1 - 8	4	8	
	クリンダマイシン	2 - >128	8	>128	
<i>Clostridium perfringens</i> (19)	メトロニダゾール	0.25 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)
	Razupenem	≤0.015 - 0.06	≤0.015	0.03	
	メロペネム	≤0.015 - 0.03	≤0.015	0.03	
	ドリペネム	≤0.015 - 0.06	0.03	0.06	
	パニペネム	≤0.015 - 0.125	0.03	0.06	
	クリンダマイシン	0.06 - 4	0.25	2	
<i>Gemella morbillorum</i> (10)	メトロニダゾール	--	0.5	1	1997 - 1999年 (2)
	アンピシリン	--	0.25	0.5	
	アンピシリン/スルバクタム	--	0.25	0.5	
	セファゾリン	--	0.5	1	
	セフメタゾール	--	1	4	
	セフォタキシム	--	0.5	1	
	イミペネム	--	≤0.03	≤0.03	
	エリスロマイシン	--	0.5	1	
	クリンダマイシン	--	0.06	0.12	
	ミノサイクリン	--	0.25	2	
	レボフロキサシン	--	0.5	2	

Table 2. 各抗菌薬の臨床分離株に対する抗菌活性

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献番号)
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Veillonella</i> spp. (9)	メトロニダゾール	0.25 - 2	1	2	1999 - 2003年 (3)
	ペニシリン	≤0.06 - 4	2	4	
	アモキシシリン/クラブラン酸	≤0.06 - 2	0.5	2	
	ピペラシリン/タゾバクタム	≤0.12 - 32	4	32	
	Cefoxitin	≤0.12 - 8	2	8	
	Cefotetan	≤0.12 - 2	0.25	2	
	セフトリアキソン	≤0.12 - 8	4	8	
	クリンダマイシン	≤0.06 - 0.12	≤0.06	0.12	
	イミペネム	≤0.06 - 1	0.5	1	
	メロペネム	≤0.06 - 0.12	≤0.06	0.12	
a. <i>Parabacteroides distasonis</i> (6株), <i>B. uniformis</i> (3株), <i>B. vulgatus</i> (3株), <i>B. caccae</i> (2株), <i>B. stercoris</i> (1株) および <i>Odoribacter splanchnicus</i> (1株)					
b. <i>P. asaccharolytica</i> (18株), <i>P. gingivalis</i> (5株) および <i>P. uenonis</i> (2株)					
c. <i>F. nucleatum</i> (14株), <i>F. necrophorum</i> (2株), <i>F. varium/mortiferum</i> (5株) および <i>Fusobacterium</i> spp. (3株)					
d. <i>D. desulfuricans</i> (13株) および <i>D. piger</i> (2株)					
e. <i>Eggerthella lenta</i> (11株) および <i>Eubacterium limosum</i> (3株)					

2.6.2.2.1.2. 国内分離株に対する抗菌活性の経年変化

国内でのメトロニダゾールに対する感受性推移について、2000年代以降に得られた適応菌種の臨床分離株に対する抗菌活性(2.6.2.2.1.1項および2.6.2.2.1.2項)と1990年代以前に公表文献により報告された適応菌種の国内臨床分離菌に対するメトロニダゾールの抗菌活性を比較した(一部の菌種を除く^a)。国内の1990年代以前の成績が見当たらなかった *Eggerthella/Eubacterium* 属および *Parvimonas* 属に対する近年のMIC₉₀およびMIC範囲はともに0.5 µg/mLであり、その他の適応菌種におけるMIC₉₀およびMIC範囲は、1990年代以前の成績と比べ、近年においても概ね2倍程度の変動に止まっていたことから(Table 3)、メトロニダゾールのこれらの適応菌種に対する抗菌活性の経年的な変動はないと考えられ、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認められないと考えられた。

^a *Eggerthella/Eubacterium* 属および *Parvimonas* 属に関しては1990年代以前の成績が見当たらなかったため、2000年代以降の成績のみ記載した。また *Clostridium* 属に関しても1990年代以前の報告が見当たらなかったため、分離年の重複が考えられるものの、参考のため2007年に報告された成績(分離年不明)を記載した。さらに *Gemella* 属に関しては2000年代以降の成績が見当たらなかったため、1990年代以前の成績のみ記載した。なお *Veillonella* 属に関しては国内での感受性に関する成績は見当たらなかった。

Table 3. 国内分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の経年変化

調査年度 1990年代以前				調査年度 2000年代以降					
菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)	菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)
	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Pepto-streptococcus</i> sp. (149)	0.063 - 2	0.25	1	1994 - 2000年 (4)	<i>Pepto-streptococcus anaerobius</i> (23)	0.06 - 0.5	0.25	0.5	2000 - 2007年 (1)
<i>Bacteroides fragilis</i> (340)	≤0.2 - 1.56	0.78	0.78	1991 - 1992年 (5)	<i>Bacteroides fragilis</i> (7)	1 - 2	--	--	2000 - 2007年 (2.6.2.2.1.1.1項)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (110)	≤0.2 - 3.13	0.39	0.78	1991 - 1992年 (5)	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3)	0.25 - 2	--	--	2000 - 2007年 (2.6.2.2.1.1.1項)
Black-pigmented <i>Prevotella</i> (59) ^a	--	0.5	4-8	1997 - 1999年 (6)	<i>Prevotella intermedia</i> (1)	0.5	--	--	2000 - 2007年 (2.6.2.2.1.1.1項)
					<i>Prevotella melaninogenica</i> (23)	0.25 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)
Nonpigmented <i>Prevotella</i> (47) ^b	--	0.5	2	1997 - 1999年 (6)	<i>Prevotella disiens</i> (1)	2	--	--	2000 - 2007年 (2.6.2.2.1.1.1項)
<i>Porphyromonas</i> isolates (18) ^c	--	0.06	1	1997 - 1999年 (6)	<i>Porphyromonas</i> spp. (25) ^d	≤0.015 - 0.25	0.125	0.25	2000 - 2007年 (1)
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (57)	--	≤0.03	1	1997 - 1999年 (6)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (2)	≤0.06	--	--	2000 - 2007年 (2.6.2.2.1.1.1項)

Table 3. 国内分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の経年変化

調査年度 1990 年代以前					調査年度 2000 年代以降				
菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)	菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)
	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Clostridium</i> spp. (6) ^e	0.06 - 1	--	--	不明 (7)	<i>Clostridium perfringens</i> (19)	0.25 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)
--	--	--	--	--	<i>Eggerthella/ Eubacterium</i> spp. (13) ^f	0.125 - 0.5	0.5	0.5	2000 - 2007年 (1)
<i>Gemella morbillorum</i> (10)	--	0.5	1	1997 - 1999 年 (2)	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	<i>Parvimonas micra</i> (2)	0.5	--	--	20██ - 20██年 (2.6.2.2.1.1.1項)

a. *P. intermedia* (40 株), *P. melaninogenica* (14 株), *P. denticola* (3 株) および *P. loescheii* (2 株)

b. *P. oralis* (27 株), *P. buccae* (17 株), *P. disiens* (2 株) および *P. bivia* (1 株)

c. *P. gingivalis* (15 株) および *P. endodontalis* (3 株)

d. *P. asaccharolytica* (18 株), *P. gingivalis* (5 株) および *P. uenonis* (2 株)

e. *C. difficile* (1 株), *C. perfringens* (1 株) および *Clostridium* spp. (4 株)

f. *Eggerthella lenta* (11 株) および *Eubacterium limosum* (3 株)

-- : データなし

2.6.2.2.1.3. 国内外臨床分離株に対する抗菌活性の比較

近年において国内外で得られた適応菌種の臨床分離株に対するメトロニダゾールの MIC を Table 4 に示した (一部の菌種を除く^a)。国内外でのメトロニダゾールの抗菌活性を比較すると、適応菌種に対する 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。

^a *Eggerthella* 属に関しては海外での感受性に関する成績が見当たらなかったため、国内の成績のみ記載した。また *Veillonella* 属に関しては国内での感受性に関する成績が見当たらなかった。

Table 4. 国内外臨床分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の比較

国内				海外					
菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)	菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)
	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Pepto-streptococcus anaerobius</i> (23)	0.06 - 0.5	0.25	0.5	2000 - 2007年 (1)	<i>Pepto-streptococcus anaerobius</i> (4)	0.032 - 0.25	--	--	2002 - 2004年 (8)
<i>Bacteroides fragilis</i> (7)	1 - 2	--	--	2000 - 2000年 (2.6.2.2.1.1.1項)	<i>Bacteroides fragilis</i> (77)	0.094 - 6	0.5	0.75	2005 - 2007年 (9)
<i>Prevotella intermedia</i> (1)	0.5	--	--	2000 - 2000年 (2.6.2.2.1.1.1項)	<i>Prevotella</i> spp. (45) ^a	0.12 - 8	2	4	1999 - 2003年 (3)
<i>Prevotella disiens</i> (1)	2	--	--	2000 - 2000年 (2.6.2.2.1.1.1項)					
<i>Porphyromonas</i> spp. (25) ^b	≤0.015 - 0.25	0.125	0.25	2000 - 2007年 (1)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (50)	0.016 - ≥1	0.016	0.5	2008 - 2009年 (10)
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (2)	≤0.06	--	--	2000 - 2000年 (2.6.2.2.1.1.1項)	<i>Fusobacterium</i> spp. (24) ^c	<0.016 - 1	0.032	0.38	2005 - 2007年 (9)
<i>Clostridium perfringens</i> (19)	0.25 - 2	1	2	2000 - 2007年 (1)	<i>Clostridium</i> spp. (19) ^d	0.016 - 4	0.38	3	2005 - 2007年 (9)
<i>Clostridium</i> sp. (1)	≤0.06	--	--	2000 - 2000年 (2.6.2.2.1.1.1項)					

Table 4. 国内外臨床分離株におけるメトロニダゾールの抗菌活性の比較

国内				海外					
菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)	菌種 (株数)	MIC (µg/mL)			調査年度 (参考文献 番号)
	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Eggerthella/ Eubacterium</i> spp. (13) ^e	0.125 - 0.5	0.5	0.5	2000 - 2007年 (1)	<i>Eubacterium</i> spp. (10) ^f	0.12 - 1	0.25	0.5	1999 - 2003年 (3)
<i>Parvimonas micra</i> (2)	0.5	--	--	20██ - 20██年 (2.6.2.2.1.1.1項)	<i>Parvimonas micra</i> (27)	0.032 - >256	0.094	0.25	2002 - 2004年 (8)

a. *P. oralis* (5株), *P. bivia* (25株), *P. buccae* (5株), *P. disiens* (5株) および *P. intermedia* (5株)
b. *P. asaccharolytica* (18株), *P. gingivalis* (5株) および *P. uenonis* (2株)
c. *F. mortiferum* (2株), *F. necrophorum* (4株), *F. nucleatum* (15株) および *F. varium* (3株)
d. *C. bifermentans* (1株), *C. butyricum* (1株), *C. clostridioforme* (3株), *C. glycolicum* (1株), *C. innocuum* (2株), *C. perfringens* (6株), *C. ramosum* (3株), *C. sordellii* (1株) および *Clostridium* spp. (1株)
e. *Eggerthella lenta* (11株) および *Eubacterium limosum* (3株)
f. *E. lentum* (8株), *E. limosum* (1株) および未同定の分離株 (1株)
-- : データなし

2.6.2.2.1.4. 殺菌作用および Post Antibiotic Effect (PAE)

(参考資料 : PD-1)

メトロニダゾールの殺菌作用および Post Antibiotic Effect (PAE) が検討されている。*B. fragilis* の臨床分離株および標準株合計 4 株に対して、MIC (0.125~0.5 µg/mL) の 2~16 倍のメトロニダゾールを 1 時間曝露し、経時的に生菌数を測定したところ、メトロニダゾールは濃度依存的な殺菌作用を示した。

さらに、*B. fragilis* に MIC (0.125~0.5 µg/mL) の 4 倍のメトロニダゾールを 1 時間曝露し、経時的に生菌数を測定したところ、メトロニダゾールの *B. fragilis* の臨床分離株および標準株合計 4 株に対する PAE は 3.9 時間であった。

2.6.2.2.2. 抗アメーバ活性

2.6.2.2.2.1. *In vitro* 抗アメーバ活性

(参考資料：PD-2)

嫌気性原虫である*E. histolytica*の分離株（HTH-56:MUTM：親株，HTH-56:MUTM-M1，HM1:IMSSおよびHM1:IMSS-M1：耐性株）とメトロニダゾール0.8～100 μmol/LをAnaerocult® A（化学的に酸素と結合する成分を含有し，二酸化炭素存在下の嫌氣的無酸素状態を作り出す）を用いた低酸素状態で37°C，24時間インキュベートして薬剤感受性を測定した。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（Table 5）。

Table 5. *E. histolytica* に対するメトロニダゾールの *in vitro* 薬剤感受性

<i>E. histolytica</i> の分離株	MIC (μmol/L) ^a	試験回数	MIC 範囲
HTH-56:MUTM	12.5	4	12.5 - 50
HTH-56:MUTM-M1	25	4	25 - 100
HM1:IMSS	25	3	25
HM1:IMSS-M1	25	2	25 - 100

a. 最も出現頻度が高い MIC 値（HM1:IMSS-M1 は低い方の MIC 値）

PD-2 Table 1.を改変した。

2.6.2.2.2.2. *In vitro* 抗アメーバ活性の経年変化

(参考資料：PD-3)

E. histolytica（コロンビア人患者からの臨床分離株）とメトロニダゾール20 μmol/L（3.4 μg/mL）を48時間または72時間インキュベートし，*in vitro* 阻害活性を検討した。メトロニダゾールは20 μmol/L で*E. histolytica*に対して77.4%～91.9%の生育阻害を示した。

以上のように，国内での報告はないものの近年の報告において^a，臨床分離された*E. 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（2.6.2.2.2.1項）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。

^a *E. histolytica* の分離年は不明であるが 2012 年の報告（PD-3）。

2.6.2.2.3. 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¹¹。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のすると考えられている¹²。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¹³。

2.6.2.3. 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4. 安全性薬理試験

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。

2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6. 考察および結論

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

^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 とする。

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)。また、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)。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 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 µg/mL、トラフ値 (非結合型) は 24.8 µg/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で、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。

以上の成績より、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属、*Eubacterium* 属、*Gemella* 属、*Parvimonas* 属、*Eggerthella* 属および *Veillonella* 属に対してメトロニダゾールは臨床的に抗菌作用を示すとともに、赤痢アメーバに対しても抗アメーバ作用を示すと考えられる。

2.6.2.7. 図表

図表は本文の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8. 参考文献

- ¹ Tran CM, Tanaka K, Yamagishi Y et al. In vitro antimicrobial activity of Razupenem (SMP-601, PTZ601) against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2398-402.
- ² Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17(2):132-5.
- ³ Roberts SA, Shore KP, Paviour SD et al. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in New Zealand: 1999-2003. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):992-8.

- ⁴ 中村文子, 小栗豊子, 三澤成毅ほか. 当院における嫌気性無芽胞グラム陽性菌の最近の動向. 日本嫌気性菌感染症研究. 2001;31:41-7.
- ⁵ Tanaka-Bandoh K, Kato N, Watanabe K et al. Antibiotic susceptibility profiles of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* in Japan from 1990 to 1992. *Clin Infect Dis*. 1995;20(Suppl 2):S352-5.
- ⁶ Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K et al. Incidence of beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16(1):10-5.
- ⁷ 品川長夫, 田中香お里, 三嶋廣繁ほか. 穿孔性腹膜炎からの分離菌とその薬剤感受性. *Jpn J Antibiot*. 2007;60(4):206-20.
- ⁸ Veloo AC, Welling GW, Degener JE. Antimicrobial susceptibility of clinically relevant Gram-positive anaerobic cocci collected over a three-year period in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1199-203.
- ⁹ Glupczynski Y, Berhin C, Nizet H. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Belgium as determined by E-test methodology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):261-7.
- ¹⁰ Japoni A, Vazin A, Noushadi S et al. Antibacterial susceptibility patterns of *Porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(7):e1031-5.
- ¹¹ Müller M. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. *Surgery*. 1983;93(1 Pt 2):165-71.
- ¹² Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*. 1997;54(5):679-708.
- ¹³ 山本達男, 種池郁恵, 大塚岳人. メトロニダゾール. 日本臨牀. 2005;63(Suppl 11):376-81.

2.6.3 薬理試験概要表

該当資料なし。