

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

嫌気性菌感染症治療剤 薬価基準収載

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アネメトロ[®]点滴静注液500mgANAMETRO[®] Intravenous infusion 500mg メトロニダゾール注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 日局 メトロニダゾール500mg含有
一般名	和名：メトロニダゾール（JAN） 洋名：Metronidazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 販売開始年月日：2014年9月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 薬理作用	27
VII. 薬物動態に関する項目	33
1. 血中濃度の推移	33
2. 薬物速度論的パラメータ	35
3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
4. 吸収	36
5. 分布	36

6. 代謝	39
7. 排泄	40
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	41
11. その他	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	49
8. 副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
IX. 非臨床試験に関する項目	57
1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	57
X. 管理的事項に関する項目	60
1. 規制区分	60
2. 有効期間	60
3. 包装状態での貯法	60
4. 取扱い上の注意	60
5. 患者向け資材	60
6. 同一成分・同効薬	60
7. 国際誕生年月日	60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61
XI. 文献	62
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	64
XII. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	71
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	71
2. その他の関連資料	71

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アネメトロ点滴静注液は、メトロニダゾールの静注用製剤である。メトロニダゾールは、菌体又は原虫内の酸化還元系の反応によって還元されてニトロソ化合物となり、このニトロソ化合物が偏性嫌気性菌又は原虫に対して強い抗菌活性や抗原虫活性を有する。また、メトロニダゾールは、国内外において各種ガイドラインや教科書で嫌気性菌感染症に対して推奨されている治療薬でもある。国内において、メトロニダゾール経口剤（フラジール[®]内服錠、塩野義製薬株式会社）*は「トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）」を適応症として1961年に承認された。2007年以降、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性膣症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症に対して追加承認を取得している。

しかしながら、メトロニダゾール静注剤は国内では開発されていなかった。嫌気性菌感染症は、原疾患が重症の場合、患者が易感染性状態となり、難治化、重篤化する例も認められる。腹腔内感染症患者のような内服が困難な患者に対する治療のためにも、静注剤が必要とされてきた。

このような状況を踏まえ、メトロニダゾール静注剤は国内の各種団体（日本感染症教育研究会、日本感染症学会、厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班、日本呼吸器学会）から開発の要望が挙げられ、2010年4月27日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、嫌気性菌感染症及びアメーバ赤痢に対する医療上の必要性が高いと評価され、開発企業の募集が行われた。ファイザー株式会社は、本剤に対する高い医療ニーズを踏まえ、未承認薬の解消によって医療に貢献すべく、メトロニダゾール静注剤として本剤を開発することとした。その後臨床試験を実施し、承認申請を行った結果、「嫌気性菌感染症**」、「感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）」及び「アメーバ赤痢」を適応症として、2014年7月に製造販売承認を取得した。

* 効能・効果、用法・用量を含め、詳しい製品情報は当該品目の電子添文等を参照すること。

** 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. 製品の治療学的特性

(1) 医療上の必要性が高いと評価され開発されたメトロニダゾールの静注用製剤

厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、嫌気性菌感染症及びアメーバ赤痢に対する医療上の必要性が高いと評価され、ファイザー株式会社により開発が行われた。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (2) 各種嫌気性菌感染症*に対して国内外のガイドラインで推奨されている
腹腔内感染症や医療・介護関連肺炎に対し、以下のガイドラインにおいて嫌気性菌による感染症が疑われる場合の併用薬として推奨されている。
(国内)・急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013¹⁾
・医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン (2011)²⁾
(海外)・複雑性腹腔内感染症の診断・治療ガイドライン (2010)³⁾
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) 腹腔内感染症、骨盤内炎症性疾患*に対する高い治療効果
腹腔内感染症、骨盤内炎症性疾患*を対象とした国内第Ⅲ相試験において、セフトリアキソンとの併用による有効率は96.7% (29/30例)、菌消失率は100% (21/21例)であった。
(「V-5. 臨床試験」の項参照)
- (4) 嫌気性菌*に対する優れた抗菌活性 (*in vitro*)
バクテロイデス属 (*Bacteroides fragilis* 及び *non-fragilis*)、プレボテラ属、クロストリジウム属などの嫌気性菌*に対して、優れた抗菌活性を示す。国内第Ⅲ相試験で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 (MIC) 範囲は、*B. fragilis* (7株) で1~2 µg/mL、*B. thetaiotaomicron* (3株) で0.25~2 µg/mL、*Prevotella disiens* (1株) で2 µg/mL、*Clostridium sp.* (1株) で≤0.06 µg/mLであった。
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (5) 組織内移行性が良好
メトロニダゾールは腹腔内滲出液や卵管など様々な組織や体液に分布し、血漿中と同程度のメトロニダゾール濃度が認められている。
(「VII-5. 分布」の項参照)
- (6) 副作用の発現率は36.8% (14/38例) (開発時の臨床試験)
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%)であり、主なものは下痢 (23.7%)、悪心 (5.3%) 等であった。
重大な副作用として、中枢神経障害、末梢神経障害、無菌性髄膜炎、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性膵炎、白血球減少、好中球減少、肝機能障害、QT 延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがある。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

*本邦で承認された効能・効果は以下のとおりである。

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、髄膜炎、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

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

<参考>

なお、再審査申請時 RMP は医薬品医療機器総合機構 HP で公開されている。

<https://www.pmda.go.jp/files/000244737.pdf>

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アネメトロ点滴静注液 500mg

(2) 洋名

ANAEMETRO Intravenous infusion 500mg

(3) 名称の由来

anaerobe (嫌気性菌) と metronidazole (メトロニダゾール) から命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトロニダゾール (JAN)

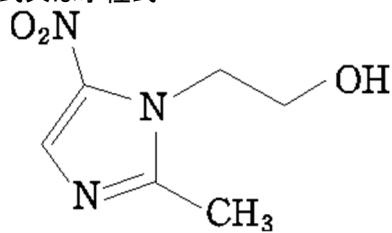
(2) 洋名 (命名法)

Metronidazole (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

抗原虫剤: -nidazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₆H₉N₃O₃

分子量: 171.15

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：MNZ

記号番号（治験番号）：PF-00344568

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
光によって黄褐色になる。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：159～163°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数⁴⁾

Log P=0.75 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「メトロニダゾール」の確認試験法

定量法：日局「メトロニダゾール」の定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射液

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アネメトロ点滴静注液 500mg
バイアル	ガラスバイアル
容量	100.0mL
有効成分	日局 メトロニダゾール 500mg
性状	無色～微黄色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.5～6.0

浸透圧比：約 1.0（生理食塩液対比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アネメトロ点滴静注液 500mg
有効成分	1 バイアル中 日局 メトロニダゾール 500mg
添加剤	無水クエン酸 36mg 無水リン酸一水素ナトリウム 60mg 塩化ナトリウム 注射用水

(2) 電解質等の濃度

ナトリウムイオンを約 13.5mEq（約 310mg）/100.0mL 含有する。

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

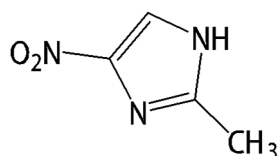
該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

2-メチル-5-ニトロイミダゾール



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間／照射量	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	透明ガラスバイアル ^{a)}	24 ヶ月 ^{b)}	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯	透明ガラスバイアル ^{a)} （無包装）	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上	規格内

測定項目：外観検査、pH、溶状（色調）、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量等

a) ゴム栓及びアルミキャップで密栓、b) 継続中（36 ヶ月まで実施予定）

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤は調製不要の使い切り製剤である。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤の配合変化試験成績は「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料 アネメトロ点滴静注液 500mg と輸液及び注射剤との配合変化」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

アネメトロ点滴静注液 500mg : 5 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：無色透明ガラス

キャップ：アルミ及びポリプロピレン製フリップキャップ

ゴム栓：クロロブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○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

○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）

○アメーバ赤痢

〈解説〉

嫌気性菌感染症に対する本剤の効能・効果は、腹腔内感染症患者及び骨盤内炎症性疾患（PID）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験に加え、参考資料である外国臨床試験、国内外の臨床研究及び症例報告に基づき、評価・設定した。

一方、感染性腸炎及びアメーバ赤痢に対する本剤の効能・効果は、国内外の臨床研究に基づき評価・設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」⁵⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

<解説>

国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画（平成 28 年 2 月 9 日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議）により策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）に基づき、抗微生物薬の適正使用の推進を目的とした「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」⁵⁾が厚生労働省健康局結核感染症課より平成 29 年 6 月 1 日に公表された。これを受け、本手引きに基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起するため、「効能・効果に関連する使用上の注意」として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

<解説>

希釈・溶解方法：本剤は既に溶解された調製不要の製剤であるため、投与にあたって他の輸液（注射用液、生理食塩液、ブドウ糖液等）と混ぜる必要はない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1. 嫌気性菌感染症に対する用法・用量

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く異なることから、国内における本剤の用法・用量は、外国で既に承認されている本剤の用法・用量並びに教科書及びガイドライン*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・用量を参考に設定した。

- *（国内）・急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013¹⁾
 - ・医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン（2011）²⁾
- （海外）・複雑性腹腔内感染症の診断・治療ガイドライン（2010）³⁾

2. 感染性腸炎に対する用法・用量

感染性腸炎に対する用法・用量は国内外の教科書及びガイドライン**を参考に、感染性腸炎に対する国内外の臨床研究報告に基づき設定した。

- **（国内）・抗菌薬使用のガイドライン
- （海外）・ハリソン内科学第 3 版（2009）
 - ・サンフォード感染症治療ガイド（2012）

3. アメーバ赤痢に対する用法・用量

アメーバ赤痢に対する用法・用量は国内のガイドライン***、英国及びフランス添付文書を参考に、アメーバ赤痢に対する国内外の臨床研究報告及び症例報告に基づき設定した。

- ***国内の熱帯病治療薬研究班による「寄生虫薬物治療の手引き-2010-」⁶⁾

4. 点滴時間について

国内第Ⅰ相試験及び国内Ⅲ相試験では点滴時間を20分間と設定し、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、英国添付文書では20～60分、米国添付文書では1時間以上と、点滴時間がそれぞれ設定されている。

国内臨床試験の結果及び英国添付文書の記載に基づき、「20分以上かけて点滴静注する」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]
- 7.2 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。
- 7.3 クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎においては、他の抗菌薬の併用により、治癒の遷延につながる場合があることから、併用の必要性について十分検討すること。
- 7.4 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。[16.6.1参照]

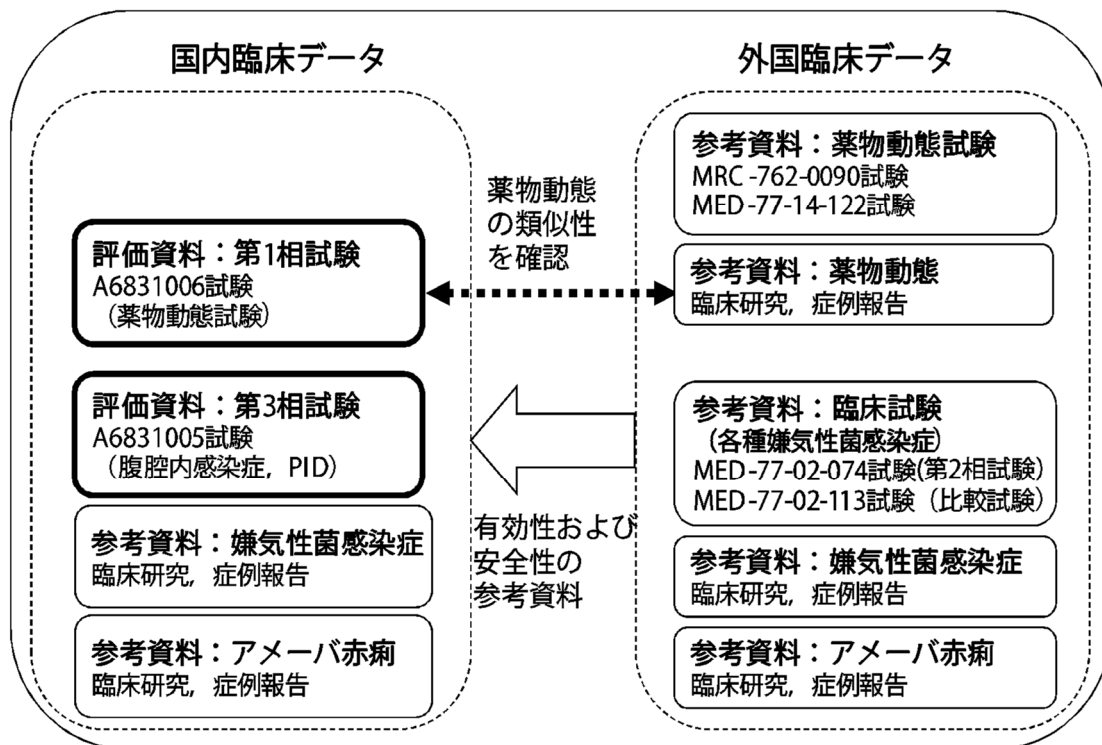
<解説>

- 7.1 経口剤電子添文の記載に基づき設定した。経口剤において、2012年8月時点の重篤な中枢神経障害・末梢神経障害の副作用症例の多くは、投与期間が10日を超える症例であった。10日を超えて本剤を投与する場合には、副作用の発現に十分注意するよう設定した。
- 7.2 メトロニダゾールは *Bacteroides* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属及び *Peptostreptococcus* 属等の嫌気性菌に対して *in vitro* で強い抗菌活性を有する。また、本剤の適応となる嫌気性菌感染症は、一般的に、好気性菌との混合感染となることが多いため、好気性菌等との混合感染が診断された場合もしくは疑われる場合には、両者に抗菌活性を有する薬剤の投与、もしくは、それぞれに抗菌活性を有する薬剤の併用投与による治療が必要となる。本剤は、経口投与が困難な、より重篤な病態の患者が投与対象となることが想定されることから、好気性菌治療の遅れによる疾患進行のリスクがより大きいと考え、好気性菌等との混合感染を疑う場合の併用投与による適切な治療の必要性について、明確に注意喚起を行った。
- 7.3 クロストリジウム・ディフィシル感染性腸炎は、抗菌薬投与により腸内常在菌叢が攪乱され、毒素産生性クロストリジウム・ディフィシルが増殖して発症する疾患であるため、原因となった抗菌薬を可能な限り中止する⁷⁾。当該疾患を本剤で治療する場合は、クロストリジウム・ディフィシルに有効な抗菌薬との併用の必要性を十分検討すること。
- 7.4 本剤は血液透析により除去されると報告されているため、注意喚起を設定した。「VII-9. 透析等による除去率」の項参照

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験を評価資料とし、加えて日本人又は外国人嫌気性菌感染症患者及びアメーバ赤痢患者を対象とした臨床研究並びに症例報告を参考資料とした。



PID：骨盤内炎症性疾患

評価資料

試験の種類 (治験 No.)	試験の 目的	試験 デザイン	対象	被験者数	用法・用量 ^{注)}	投与期間
国内 第Ⅰ相試験 (A6831006)	安全性、 忍容性、 薬物動態	非盲検	健康成人	6 例	<u>第 1 日目</u> ： 500 mg を 20 分かけて点滴静注 <u>第 3 日目から第 8 日の朝</u> ： 500 mg を 1 日 4 回 (6 時間ごと) 20 分 かけて反復点滴静注	単回及び 5 日間反復
国内 第Ⅲ相試験 (A6831005)	有効性、 安全性、 薬物動態	多施設共同、 非盲検、 非対照	腹腔内感 染症患者、 PID 患者	38 例	<u>MNZ</u> ： 500mg を 1 日 3 回、点滴静注 ^{a)} <u>CTRX (併用薬)^{b)}</u> ： MNZ を 1 日 3 回投与したときは 1g (力 価) を 1 日 2 回、点滴静注 MNZ を 1 日 4 回投与したときは 2g (力 価) を 1 日 2 回、点滴静注	最短 3 日から 最長 14 日間 (被検者の状 態によっては 最長 21 日間ま で可)

参考資料

試験の種類 (治験 No.)	試験の 目的	試験 デザイン	対象	被験者数	用法・用量 ^{注)}	投与期間
外国 比較試験 (MED- 77-02-113)	安全性、 有効性	無作為化、 並行群間、 非盲検、 多施設共同、 比較	嫌気性菌 感染症 患者 ^{c)}	142 例 MNZ 群： 68 例 CLDM 群： 74 例	<u>MNZ</u> ： 負荷用量：15 mg/kg を約 1 時間かけて 単回静脈内投与 維持用量：7.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 時間かけて静脈内投与 (経口投与の場 合は、750～2250mg/日を 3～4 回に分け て投与) <u>CLDM</u> ： 600～1200mg/日 (より重症な場合は 1200～2700mg/日) を静脈内投与 (経口 投与の場合は 150～300mg (より重症な 場合は 300～450mg) を 1 日 4 回投与)	治験責任医師 の判断による
外国 第Ⅱ相試験 (MED- 77-02-074)	有効性、 安全性	非盲検	嫌気性菌 感染症 患者 ^{d)}	215 例	<u>静脈内投与</u> ： 持続点滴法 (最初の 1 時間は 13.6 mg /kg/hr、その後 1.4 mg/kg/hr で持続注 入) 又は間欠点滴法 (7.5 mg/kg/hr を 1 日 4 回) <u>経口投与</u> ： MNZ 錠 250 mg 又は 500 mg を 1 日 3 回又 は 1 日 4 回投与 <u>静脈内投与 + 経口投与</u>	治験責任医師 の判断による (ベネフィ ット/リスクから 必要とされな い限り 2 週間 以内とした)

MNZ：メトロニダゾール、CTRX：セフトリアキソン、CLDM：クリンダマイシン、PID：骨盤内炎症性疾患

- a) 難治性又は重症感染症に対しては、治験責任医師により必要と判断された場合 1 日 4 回までの投与を可とした。
b) A6831005 試験の対象疾患は嫌気性菌と好気性菌の混合感染が多いため、メトロニダゾール注射剤だけではカバーできない好気性菌に対する併用薬として、セフトリアキソンを使用した。
c) 腹腔内感染症；肺膿瘍又は膿胸；肝膿瘍；中耳炎 (重度)；細菌性敗血症；硬膜外感染；心内膜炎又は心膜炎；腹膜炎、
産褥敗血症、骨盤内感染症；皮膚及び皮膚組織感染症
d) 腹腔内感染症；肺膿瘍又は膿胸；肝膿瘍；中耳炎 (重度)；敗血症；心内膜炎又は心膜炎；腹膜炎又は術後感染症；軟組
織感染症；骨及び関節感染症；泌尿生殖器系感染症；脳膿瘍

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

臨床効果

1) 嫌気性菌感染症⁸⁾

腹腔内感染症^{注1)}並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 500mg を 1 日 3 回 20 分かけて点滴静注した。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 例）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 例）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 例）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 例）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

日本人腹腔内感染症患者に対する注射用メトロニダゾールの国内第3相臨床試験
(A6831005 試験)⁸⁾

入院加療が必要と判断される日本人腹腔内感染症患者及び骨盤内炎症性疾患患者を対象にメトロニダゾール注射剤の有効性及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した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	注射用抗菌薬が適応となり、入院加療が必要と判断される腹腔内感染症患者及び骨盤内炎症性疾患 (PID) 患者 38 例
主な選択基準	腹腔内感染症 (腹膜炎、腹腔内膿瘍)、PID [子宮内膜炎、子宮筋層炎、子宮付属器炎 (卵管炎、卵巣炎など)、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎、骨盤内膿瘍、ダグラス窩膿瘍] 及びその関連疾患 (肝周囲炎、肝周囲膿瘍) と診断され、入院加療が必要とされる 16 歳以上 (原則 80 歳未満) の患者。
試験方法	<p><u>メトロニダゾールとセフトリアキソンを併用する。</u> 投与量及び投与方法は以下のとおりである。 <u>メトロニダゾール</u>^{注1)} 1 回 500mg を 1 日 3 回 (治験責任医師により必要と判断された難治性又は重症感染症に対しては、1 日 4 回までの投与を可)、20 分かけて静脈内に点滴投与した。投与間隔は原則 8 時間 (4 回投与の場合は 6 時間) とし、投与期間は、原則として最短 3 日から最長 14 日間 (被験者の状態によっては最長 21 日間まで可) とした。 <u>セフトリアキソン</u>^{注2)} メトロニダゾールが 1 日 3 回投与の場合は 1 日 2g (力価)、メトロニダゾールが 1 日 4 回投与の場合は 1 日 4g (力価) を 2 回に分けて併用した。1 バッグ (セフトリアキソンナトリウム水和物 1g) あたり 30 分かけて静脈内に点滴投与し、投与間隔は原則 12 時間とした。</p> <p>注 1) 本邦で承認された本剤の用法・用量 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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。</p> <p>注 2) 本邦で承認されたセフトリアキシンの用法・用量 通常、1 日 1~2g (力価) を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g (力価) まで増量し、2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u>：投与終了 (中止) 時 (EOT) 及び治癒評価時 (TOC) の臨床効果 有効 (治癒又は改善)、無効又は判定不能 <u>安全性</u>：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</p>

結果

臨床効果解析対象集団の感染症（診断名）の内訳

診断名、詳細診断名	N=30
腹腔内感染症	20 (52.6)
腹腔内膿瘍	6 (15.8)
腹腔内膿瘍、腹膜炎	11 (28.9)
腹膜炎	3 (7.9)
骨盤内炎症性疾患 (PID)	10 (26.3)
ダグラス窩膿瘍、骨盤腹膜炎、卵管卵巣膿瘍	1 (2.6)
付属器膿瘍、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎	1 (2.6)
付属器膿瘍、骨盤腹膜炎	1 (2.6)
子宮付属器炎、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎	1 (2.6)
子宮付属器炎、子宮内感染、骨盤腹膜炎	1 (2.6)
子宮付属器炎、骨盤腹膜炎	1 (2.6)
骨盤腹膜炎	2 (5.3)
子宮付属器炎、右付属器膿瘍	1 (2.6)
右卵巣膿瘍	1 (2.6)

(%)

有効性

メトロニダゾールとセフトリアキソンの併用投与での、全対象疾患に対する臨床効果(有効率)は、TOCで96.7% (29/30例、95%信頼区間: 82.8%~99.9%)、EOTで96.9% (28/29例、95%信頼区間: 82.8%~99.9%)であった。

腹腔内感染症に対する臨床効果はTOC及びEOTのいずれも100% (TOC: 20/20例、95%信頼区間: 83.2%~100%、EOT: 19/19例、95%信頼区間: 82.4%~100%)、PIDに対する臨床効果はTOC及びEOTのいずれも90.0% (いずれも9/10例、95%信頼区間: 55.5%~99.7%)であった。

臨床効果解析対象集団における臨床効果

診断	評価 時点	評価 例数	臨床効果				有効率* (%)	95% 信頼区間
			治癒 (%)	改善 (%)	無効 (%)	判定不能		
試験 全体	EOT	30	4 (13.3)	24 (80.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	96.6	(82.2、99.9)
	TOC	30	25 (83.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	0	96.7	(82.2、99.9)
腹腔内 感染症	EOT	20	1 (5.0)	18 (90.0)	0	1 (5.0)	100	(82.4、100)
	TOC	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0	0	100	(83.2、100)
PID	EOT	10	3 (30.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0	90.0	(55.5、99.7)
	TOC	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	90.0	(55.5、99.7)

EOT: 投与終了(中止)時、TOC: 治癒評価時

*: (治癒及び改善の例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) × 100 から算出

また、メトロニダゾール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、全対象疾患、腹腔内感染症及びPIDいずれにおいても100% (全対象疾患: TOC 21/21例、EOT 20/20例、腹腔内感染症: TOC 17/17例、EOT 16/16例、PID: TOC 4/4例、EOT 4/4例)であった。

安全性

治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、36.8% (14/38 例) に認められた。本試験において死亡例は認められず、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象も認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）測定値から明らかな変化は認められなかった。

臨床検査値の異常変動に関連する治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、ALT 増加、AST 増加及びγ-GTP 増加（各 1/38 例、2.6%）であった。いずれも重症度は軽度であり、治験薬投与の中止もなく各事象の消失が確認された。

2) 感染性腸炎

クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎は、国内外の臨床研究から検討した。

国内臨床研究⁹⁾

クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎患者 10 例において、メトロニダゾール注射剤の有効性及び安全性を検討した。メトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回、3～12 日間点滴静注した（500mg を 1 日 2 回が 2 例、250mg を 1 日 3 回が 1 例あった）。10 例中 8 例ではメトロニダゾール経口剤を併用した。クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎に対する臨床効果は、著効 3 例、有効 4 例、無効 1 例、不明 2 例であった。副作用は、なし 7 例、不明 3 例であった。

外国臨床研究¹⁰⁾

重症クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎患者 10 例において、メトロニダゾール注射剤の有効性を検討した。メトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回、平均 13.7 回（範囲：6～24 回）点滴静注した。治療開始時点で認められた腹痛、嘔吐、発熱（ $\geq 37.9^{\circ}\text{C}$ ）、脱水及び（又は）白血球数増加は、本剤投与後、それぞれ 4/8 例、4/7 例、2/3 例、2/4 例及び 1/4 例で回復が認められた。

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

3) アメーバ赤痢

アメーバ赤痢は、国内外の臨床研究^{11)、12)}から検討した。

アメーバ赤痢を対象にした臨床研究における有効性は以下のとおりである。

国内/外国 試験デザイン	アメーバ赤痢 の診断名	投与量・投与方法 期間	症例数	有効性
国内 非対照	中等度～重度 の腸アメーバ 症	500～2000mg/日 静脈内投与又は 静脈内投与＋経口投与 投与期間：3日間～4週間	19例 静脈内投与： 6例 静脈内投与＋経 口投与：13例	治癒 26% (5/19例) 改善 42% (8/19例) 死亡 32% (6/19例)
	アメーバ性肝 膿瘍	1500mg/日 静脈内投与＋経口投与 投与期間：6～14日間	6例	治癒 4/6例 改善 2/6例
	中等度～重度 の腸アメーバ 症とアメーバ 性肝膿瘍をと もに認めた患 者	1500mg/日 静脈内投与＋経口投与 投与期間：10～14日間	3例	改善 2/3例 死亡 1/3例
外国 比較試験： dehydroemeti ne 対照	アメーバ性肝 膿瘍	MNZ：1500mg/日、 1日3回、点滴静注 投与期間：7日間 dehydroemetine： 60mg、1日1回、 筋肉内注射 投与期間：10日間	MNZ：18例 dehydroemetine ：18例	疼痛が消失した割合 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)} 肝圧痛が消失した割合 MNZ：17/18例 ^{a)} dehydroemetine：18/18例

MNZ：メトロニダゾール、dehydroemetine（デヒドロエメチン）：国内未承認

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。

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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回500mgを1日4回投与できる。

(2) 臨床薬理試験

単回及び反復静脈内点滴投与における安全性、忍容性及び薬物動態を評価した試験〔国内第1相非盲検試験（A6831006試験）¹³⁾〕

日本人健康成人6例を対象として、メトロニダゾール500mgを20分かけて単回及び1日4回5日間の反復静脈内点滴投与した結果、有害事象は、単回投与で1/6例（1件）、反復投与で6/6例（計22件）に認められた。有害事象はいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。単回投与時に報告された有害事象は白血球数減少（1/6例）であり、反復投与時に報告された有害事象は食欲減退及び着色尿（各5/6例）、悪心、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、白血球数減少（各2/6例）、上腹部痛及び血中クレアチニン増加（各1/6例）であった。死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象はなく、すべての有害事象で回復が確認され、安全性に問題は認められず、忍容性も良好であった。

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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回500mgを1日4回投与できる。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

嫌気性菌感染症の治療における比較試験 (MED-77-02-113 試験)¹⁴⁾

嫌気性菌感染症患者を対象に、メトロニダゾール及びクリンダマイシンの静脈内投与の有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、比較試験
対象	嫌気性菌感染症（腹腔内感染症、呼吸器感染症、皮膚・皮膚組織感染症、細菌性敗血症、婦人科感染症、骨・関節感染症）の入院患者 142 例 （メトロニダゾール投与群 68 例、クリンダマイシン 74 例）
主な選択基準	1) 以下に示す疾患及び疾患分類に含まれる、嫌気性菌感染症が強く示唆される臨床的な徴候を有する入院患者 肺膿瘍又は膿胸、肝膿瘍、中耳炎(重度)、細菌性敗血症、硬膜外感染、心内膜炎又は心膜炎、腹膜炎、産褥敗血症、骨盤内感染症、皮膚及び皮膚組織感染症 2) 投与前の <i>in vitro</i> 分離培養から感染症を確認可能な患者 3) 人種及び性別の制限はなく、16 歳未満の患者も組み入れ可能とした
試験方法	無作為割付けに基づき、メトロニダゾール又はクリンダマイシンの静脈内投与製剤のいずれかを投与し、治験責任医師の判断によりその後、経口投与も可能とした。好気性菌との混合感染の患者を除外することはなく、アミノグリコシド系抗菌薬との併用療法を許容し、膿瘍排出及び外科的デブリドマンを含むすべての非抗菌薬療法も許容した。治療期間も治験責任医師の判断により決定することとした。 投与量及び投与方法は以下のとおりである。 <u>メトロニダゾール</u> ^{注1)} 負荷用量として 15mg/kg を単回、約 1 時間かけて静脈内に点滴投与した。その後、維持用量として 7.5mg/kg を 6 時間ごとに 1 時間かけて静脈内に点滴投与した。経口投与を行う場合は、75～2250mg/日を 3 回又は 4 回に分けて投与した。 <u>クリンダマイシン</u> ^{注2)} 治験責任医師の判断により、重症感染症に対する静脈投与量は 600～1200mg/日とし、より重症な場合は、1200～2700mg/日とした。重症感染症に対する経口投与量は、6 時間ごと 150～300mg とし、より重症な場合は、6 時間ごと 300～450mg とした。 注 1) 本邦で承認された本剤の用法・用量 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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。 注 2) 本邦で承認されたクリンダマイシンの用法・用量 通常、成人には、クリンダマイシンとして 1 日 600～1,200mg (力価) を 2～4 回に分けて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、成人では 1 日 2,400mg (力価) まで増量し、2～4 回に分けて投与する。

評価項目	<u>有効性</u> すべての有効性評価例は、治験責任医師及び治験依頼者の両方によって、メトロニダゾール又はクリンダマイシンの治療に対し、臨床上及び細菌学的に治癒、臨床上に治癒、細菌学的に治癒、又は無効として評価された。治験責任医師と治験依頼者の評価の間で不一致が見られた場合は、治験依頼者の評価を優先させた。		
	評価	臨床状態	細菌学的状態
	臨床上及び細菌学的治癒	臨床症状の軽減、嫌気性菌感染症に関連した症状が軽減	投与後の分離培養で嫌気性菌が陰性、あるいは創傷治癒の臨床証拠又はX線写真による治癒の証拠がある
	臨床上の治癒	臨床症状の軽減、嫌気性菌感染症に関連した症状が軽減	原因菌の嫌気性菌が存続することが分離培養により認められている
	細菌学的治癒	嫌気性菌感染症に関連した症状が存続	原因菌の嫌気性菌が消失していることが分離培養により認められている
	無効	臨床上の改善がみられない	投与後の分離培養で原因菌である嫌気性菌が存続している
	<p>なお、以下に該当する被験者は、有効性評価例から除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与前の分離培養で嫌気性菌が分離培養されなかった患者 2) 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) の結果から、原因菌にメトロニダゾール又はクリンダマイシンのいずれに対しても、感受性が認められなかった患者 3) 細菌学的に治癒したか、無効であったかの根拠となる治験薬投与後の分離培養結果がなかった患者 (治癒の程度が視覚的又はX線より根拠となる場合を除く) 4) 治験責任医師が、無作為化された選別法に従った投与に失敗した患者。 5) 嫌気性菌に対して、メトロニダゾール又はクリンダマイシンと同様の抗菌スペクトルを有する抗菌薬が併用された患者 <p><u>安全性</u> 有害事象</p>		

結果

有効性評価例の感染症(診断名)の内訳

	メトロニダゾール群 (n=48)	クリンダマイシン群 (n=56)
腹腔内感染症	17例 (35.4%)	15例 (26.8%)
呼吸器感染症	5例 (10.4%)	12例 (21.4%)
皮膚及び皮膚組織感染症	11例 (22.9%)	16例 (28.6%)
細菌性敗血症	1例 (2.1%)	3例 (5.4%)
婦人科感染症	12例 (25.0%)	10例 (17.9%)
骨及び関節感染症	2例 (4.2%)	0例

有効性

全体での有効性

臨床上及び細菌学的治癒率は、メトロニダゾール投与群では 44/48 例 (91.7%) (95%信頼区間: 79.9%~96.9%)、クリンダマイシン投与群では 43/56 例 (76.8%) (95%信頼区間: 64.0%~86.0%) であった。

評価者別、投与群別での有効性の結果（有効性評価例）

評価	メトロニダゾール投与群	クリンダマイシン投与群
治験依頼者による評価	N=48	N=56
臨床的及び細菌学的治癒	44例 (91.7%)	43例 (76.8%)
臨床的治癒のみ	2例 (4.2%)	4例 (7.1%)
細菌学的治癒のみ	1例 (2.1%)	3例 (5.4%)
無効	1例 (2.1%)	6例 (10.7%)
治験責任医師による評価	N=48	N=55*
臨床的及び細菌学的治癒	36例 (75.0%)	40例 (72.7%)
臨床的治癒のみ	6例 (12.5%)	5例 (9.1%)
細菌学的治癒のみ	5例 (10.4%)	3例 (5.5%)
無効	1例 (2.1%)	7例 (12.7%)

*：1例が、治験依頼者より評価例とされたが、治験責任医師による評価では評価例とされなかったため、評価例数が治験依頼者による評価例数より1例少ない。

原因菌別での有効性

Bacteroides fragilis 及びその他の *Bacteroides* 属は、有効性評価例 104 例のうち 84 例 (80.8%) [メトロニダゾール投与群 41/48 例 (85.4%)、クリンダマイシン投与群 43/56 例 (76.8%)] における原因菌であった。これら原因菌による感染症のうち、メトロニダゾール投与では 39/41 例 (95.1%) で原因菌の消失が認められ、クリンダマイシン投与では 37/43 例 (86.0%) で原因菌の消失が認められた。また、*Bacteroides fragilis* 及びその他の *Bacteroides* 属以外の原因菌も検出されたが、それらの原因菌についても消失が認められた。

原因菌別での有効性の結果（有効性評価例）

原因菌	評価例数		臨床的及び細菌学的治癒		臨床的治癒のみ		細菌学的治癒のみ		無効	
	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C
単独菌感染										
<i>B. fragilis</i>	9	9	8	6	0	0	0	1	1	2
<i>B. oralis</i>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>Bacteroides</i> 属	6	3	6	3	0	0	0	0	0	0
<i>C. perfringens</i>	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>Clostridium</i> 属	1	3	1	1	0	0	0	0	0	2
<i>Eubacterium lentum</i>	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>Eubacterium</i> 属	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
<i>Peptococcus</i>	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus</i> 属	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Propionibacterium</i> 属	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Vibrio fetus</i>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
複数菌感染										
<i>B. fragilis</i> 分離	9	11	8	7	1	2	0	0	0	2
<i>Bacteroides</i> 属分離	17	19	16	18	0	0	1	1	0	0
<i>Clostridium</i> 属分離	2	2	1	2	1	0	0	0	0	0
<i>Bacteroides</i> 及び <i>Clostridium</i> の分離なし	1	3	1	2	0	1	0	0	0	0
合計	48	56	44	43	2	4	1	3	1	6

M：メトロニダゾール投与群、C：クリンダマイシン投与群

安全性

有害事象はメトロニダゾール投与群で 11/67 例 (16.4%)、クリンダマイシン投与群で 11/74 例 (14.9%) で認められた。

治験責任医師が治験薬の投与に関連していると判断した有害事象は、下痢／腹部不快感(メトロニダゾール投与群 0 件、クリンダマイシン投与群 3 件：第 2、4、14 日目に発現)及び静脈炎(メトロニダゾール投与群 4 件、クリンダマイシン投与群 3 件)であった。治験薬との因果関係を否定できない静脈炎は、メトロニダゾール投与群では第 3～7 日目に発現、2～5 日間継続し、クリンダマイシン投与群では第 3～6 日目に発現、2～7 日間継続した。

メトロニダゾール投与群に 5/67 例、クリンダマイシン投与群に 3/74 例、死亡が認められた。

メトロニダゾール又はクリンダマイシンの投与に関連すると判断された死亡例はなかった。

なお、クリンダマイシンの投与で効果不十分であった 1 例が、治験後のメトロニダゾールの投与中に静脈炎を発症した。本被験者については、メトロニダゾール投与群及びクリンダマイシン投与群のいずれの有害事象発現例数にも含めていない。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査	
目的	本剤の日常診療における安全性及び有効性について検討する。 また、以下の事項の把握を目的とする。 ・使用上の注意から予測できない副作用 ・使用実態下における副作用の発生状況 また、「中枢神経障害」については、使用実態下における副作用発現傾向を確認する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク>中枢神経障害 ^{※1} ※1 MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）痙攣（狭域）、MedDRA SMQ 非感染性脳症／譫妄（狭域および広域）、MedDRA 基本語（PT）で運動失調、大脳性運動失調、小脳性運動失調、脊髄小脳失調症、前庭性運動失調及び神経系障害に該当する事象。
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	これまでに本剤（注射剤）の使用経験を認めず、嫌気性菌感染症、感染症腸炎、アメーバ赤痢に本剤が投与された患者。 なお、過去にメトロニダゾール（経口剤・錠剤）の使用経験がある患者は除外せず対象に含めた。
症例数	107 例
実施期間	平成 27 年 4 月～平成 29 年 5 月
観察期間	本剤投与開始日から投与終了日まで ただし、投与が長期に及ぶ場合は投与開始 8 週目（投与開始日を第 1 日目として 56 日目）までとした。

<主な試験結果>

安全性

使用成績調査での安全性解析対象は 107 例であり、副作用発現割合は 6.5%（7/107 例）であった。107 例のうち、7 例に 10 件の副作用が認められ、その内訳は、悪心及び肝障害 各 2 件、意識変容状態、頭痛、舌変色、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 各 1 件であった。

本剤の重要な特定されたリスクである「中枢神経障害」の副作用の使用成績調査での発現割合は 0.9%（1/107 例）であり、認められた副作用は非重篤な意識変容状態 1 件であった。

有効性

有効性解析対象症例における臨床効果¹⁾は、「有効」91 例、「無効」4 例及び「判定不能」12 例であった。全体の有効率²⁾は 95.8%（91/95 例）であり、診断名別の有効率は、嫌気性菌感染症で 93.8%（60/64 例）、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）で 100%（21/21 例）、アメーバ赤痢で 100%（7/7 例）、嫌気性菌感染症及び感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）合併例で 100%（3/3 例）であった。

また、有効性解析対象症例における微生物学的効果³⁾は、「消失」13 例、「推定消失」22 例、「一部消失」0 例、「存続」0 例及び「判定不能」72 例であった。消失率⁴⁾は 100%（35/35 例）であった。なお、「消失」又は「推定消失」と判定された症例の診断名別の内訳は、嫌気性

菌感染症 20 例、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）7 例、アメーバ赤痢 6 例、嫌気性菌感染症及び感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）合併 2 例であった。

1) 臨床効果は、観察期間終了時における本剤の臨床効果を本剤投与開始時と比較して、下記の各疾患における判定基準に基づいて「有効」、「無効」及び「判定不能」の分類で総合的に評価した。

判定基準：嫌気性菌感染症、感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）判定

判定	定義
有効	評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に他の抗菌薬による治療が必要無しと判断された場合
無効	「有効」の基準を満たさない場合
判定不能	臨床効果の評価が困難な場合

判定基準：アメーバ赤痢

判定	定義
有効	評価判定時に本剤投与開始時に認められた感染症に伴う臨床症状が改善し、評価判定時以降に抗アメーバ剤（パロモマイシン等）以外の他の抗菌薬による治療が必要無しと判断された場合
無効	「有効」の基準を満たさない場合
判定不能	臨床効果の評価が困難な場合

2) 有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「有効」の症例の割合（％）。

3) 微生物学的効果は、観察期間終了時における本剤の微生物学的効果を本剤投与開始時と比較して、下記の判定基準に基づいて「消失」、「推定消失」、「一部消失」、「存続」及び「判定不能」の分類で判定した。

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、本剤の投与後に原因微生物が検出されなかった場合
推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因微生物は消失したものと推定する。
一部消失	適切に採取された検体から本剤の投与後に原因微生物の一部が検出された場合
存続	臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因微生物が検出された場合
判定不能	あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった等の場合

4) 有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「消失」又は「推定消失」の症例の割合（％）。

公開資料（医薬品医療機器総合機構 HP）：再審査報告書（令和 3 年 9 月 22 日）

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2021/P20211129002/672212000_22600AMX00750_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チニダゾール

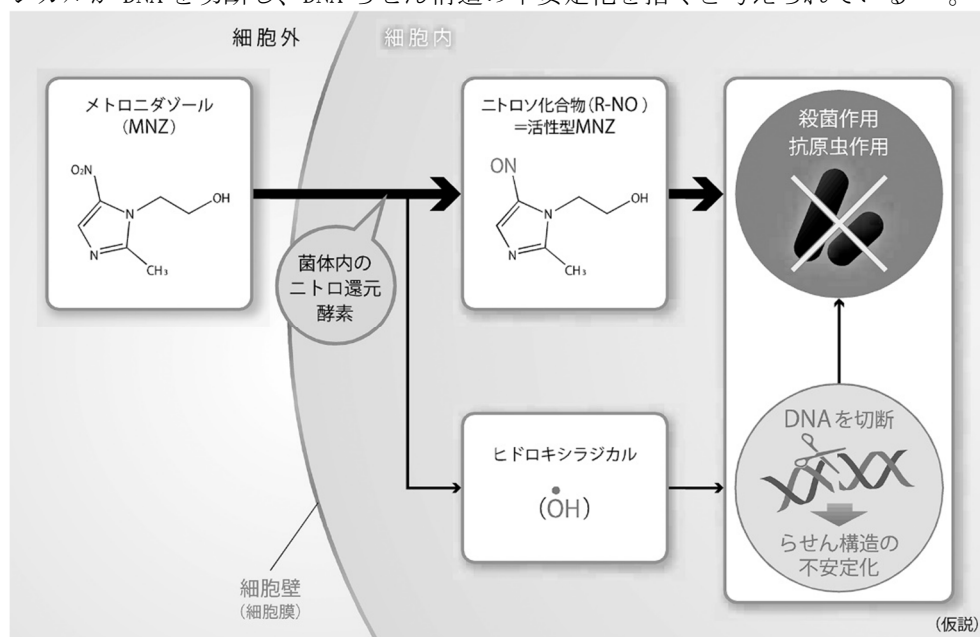
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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、感受性のある菌体又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) 菌体又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¹⁵⁾。すなわち、メトロニダゾールは菌体又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及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、菌体又は原虫の 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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。



監修：愛知医科大学大学院 医学研究科 臨床感染症学 主任教授 三嶋 廣繁 先生

殺菌作用及び Post Antibiotic Effect (PAE)¹⁸⁾：

B. fragilis の臨床分離株及び標準株合計 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* の臨床分離株及び標準株合計 4 株に対する PAE は 3.9 時間であった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗菌活性

国内臨床試験 (A6831005 試験) で 2011~2012 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) を以下に示した。薬剤感受性測定は、CLSI の方法に準じた寒天平板希釈法又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れた適応菌株 (*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Clostridium* 属、*Parvimonas* 属及び *Eggerthella* 属) に対する MIC 範囲は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ であった。

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

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
	メロベネム	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
メロベネム		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
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (3)		メトロニダゾール
	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
	メロベネム	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

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（続き）

菌種（株数）	薬剤	MIC 範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）
<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
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
<i>Bacteroides ovatus</i> (1)		メトロニダゾール
	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

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（続き）

菌種（株数）	薬剤	MIC 範囲（ μ g/mL）
<i>Prevotella intermedia</i> (1)	メトロニダゾール	0.5
	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
<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	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	≤ 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	≤ 0.06
	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	$\leq 0.06-0.25$
	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	$\leq 0.06-0.25$
	ペニシリンG	$\leq 0.06-0.12$
	アンピシリン	$\leq 0.06-0.25$
	ピペラシリン	$\leq 0.06-0.25$

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（続き）

菌種（株数）	薬剤	MIC 範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）
<i>Clostridium sp.</i> (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	>128
	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	$\leq 0.06-0.25$
	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
<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

(社内資料)

<参考>

メトロニダゾールの抗菌活性^{19), 20)}

菌種 (株数)	MIC (μ g/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Bacteroides fragilis</i> (25)	0.5~1	1	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (25)	0.25~2	0.5	2
その他の <i>Bacteroides fragilis</i> group (16) ^{a)}	0.06~2	0.5	2
<i>Prevotella intermedia</i> (25)	0.125~4	0.5	1
<i>Prevotella melaninogenica</i> (23)	0.25~2	1	2
<i>Porphyromonas</i> 属 (25) ^{b)}	$\leq 0.015 \sim 0.25$	0.125	0.25
<i>Fusobacterium</i> 属 (24) ^{c)}	$\leq 0.015 \sim 0.5$	≤ 0.015	0.5
<i>Desulfovibrio</i> 属 (15) ^{d)}	0.03~0.25	0.125	0.25
<i>Fingoldia magna</i> (25)	0.25~1	0.5	1
<i>Parvimonas micra</i> (25)	0.25~2	0.5	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (23)	0.06~0.5	0.25	0.5
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> (21)	0.125~2	1	2
<i>Eggerthella/Eubacterium</i> 属 (13) ^{e)}	0.125~0.5	0.5	0.5
<i>Clostridium difficile</i> (19)	0.25~2	0.5	1
<i>Clostridium perfringens</i> (19)	0.25~2	1	2
<i>Gemella morbillorum</i> (10)	—	0.5	1

MIC: 最小発育阻止濃度

a) *Parabacteroides distasonis* (n=6)、*B. uniformis* (n=3)、*B. vulgatus* (n=3)、*B. caccae* (n=2)、*B. stercoris* (n=1)、*Odoribacter splanchnicus* (n=1)

b) *P. asaccharolytica* (n=18)、*P. gingivalis* (n=5)、*P. uenonis* (n=2)

c) *F. nucleatum* (n=14)、*F. necrophorum* (n=2)、*F. varium/mortiferum* (n=5)、*Fusobacterium* 属 (n=3)

d) *D. desulfuricans* (n=13)、*D. piger* (n=2)

e) *Eggerthella lenta* (n=11)、*Eubacterium limosum* (n=3)

2) *in vitro* 抗アメーバ活性²¹⁾

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 及び HM1: IMSS-M1; 耐性株) とメトロニダゾール 0.8~100 μ mol/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 MIC12.5~25 μ mol/L (2.1~4.3 μ g/mL) で抗アメーバ活性を示した。

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 (μ mol/L) *	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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

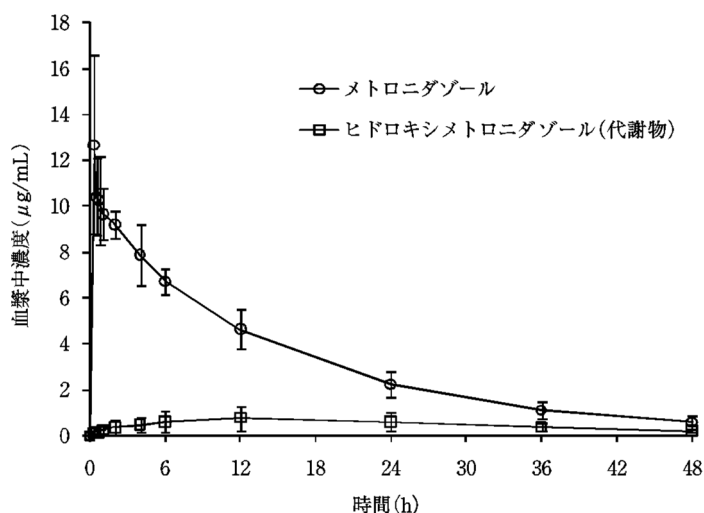
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹³⁾

日本人健康成人 6 例にメトロニダゾール 500mg 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。

日本人健康成人にメトロニダゾール 500mg 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)



日本人健康成人にメトロニダゾール 500mg 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} (μ g/mL)	13.1 (23)	0.678 (67)
T_{max} (h) ^{a)}	0.32 (0.32~1.00)	12.0 (12.0~12.0)
$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	12.4 (22)	18.8 (29)
AUC_{0-6} (μ g·h/mL)	50.0 (9)	1.97 (75)
AUC_{last} (μ g·h/mL)	151 (16)	21.4 (62)
AUC_{inf} (μ g·h/mL)	161 (19)	27.4 (52)
CL (L/h)	3.10 (19)	N/A
V_{ss} (L)	51.7 (9)	N/A

a) 中央値 (範囲)、b) 算術平均値 (変動係数%)

C_{max} : 最高血漿中濃度、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{0-6} : 0 から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{last} : 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{inf} : 無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL: クリアランス、 V_{ss} : 定常状態での分布容積、N/A: 算出していない

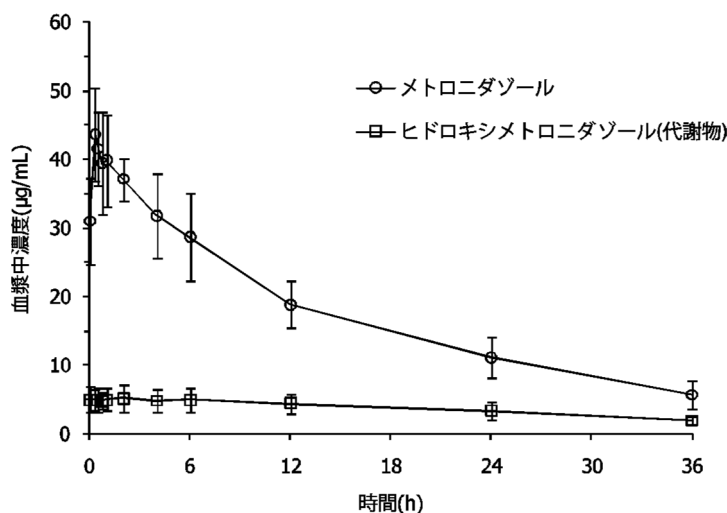
2) 反復投与¹³⁾

日本人健康成人6例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて 1 日 4 回、5 日間反復点滴静注したときの最終投与後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。

メトロニダゾールのトラフ濃度 (C_{trough}) の幾何平均値は反復投与第 3 日目では $28.0 \mu\text{g/mL}$ 、第 4 日目では $28.2 \mu\text{g/mL}$ 、第 5 日目の投与後 0 時間では $30.4 \mu\text{g/mL}$ 、第 5 日目の投与後 6 時間では $28.0 \mu\text{g/mL}$ であったことから、メトロニダゾールの血漿中濃度は反復投与開始から 3 日後には定常状態に達することが示唆された。

また、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の平均値は、 C_{max} が 0.128、 AUC_{0-6} が 0.151 であった。ヒドロキシメトロニダゾールの C_{trough} の幾何平均値は反復投与第 3 日目では $3.96 \mu\text{g/mL}$ 、第 4 日目は $4.59 \mu\text{g/mL}$ 、第 5 日目の投与後 0 時間は $4.73 \mu\text{g/mL}$ 、第 5 日目の投与後 6 時間は $4.75 \mu\text{g/mL}$ であったことから、ヒドロキシメトロニダゾールの血漿中濃度は反復投与開始から 4 日後には定常状態に達することが示唆された。

日本人健康成人にメトロニダゾール 500mg を 1 日 4 回、5 日間反復点滴静注したときの血漿中薬物濃度推移 (6 例、平均値±標準偏差)



日本人健康成人にメトロニダゾール 500mg を 1 日 4 回、5 日間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} ($\mu\text{g/mL}$)	44.5 (13)	5.24 (32)
T_{max} (h) ^{a)}	0.41 (0.32~1.00)	1.50 (0.00~6.00)
$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	13.4 (17)	21.9 (18)
AUC_{0-6} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	206 (15)	28.3 (35)
CL (L/h)	2.44 (16)	N/A
R_{ac} ^{b)}	4.13 (12)	14.9 (26)
$R_{ac, cmax}$ ^{b)}	3.46 (21)	7.96 (24)

a) 中央値 (範囲)、b) 算術平均値 (変動係数%)

C_{max} : 最高血漿中濃度、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{0-6} : 0 から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL : クリアランス、 R_{ac} : AUC から算出した累積係数 ($AUC_{0-6, steady-state}/AUC_{0-6, single-dose}$)、 $R_{ac, cmax}$: C_{max} から算出した累積係数 ($C_{max, steady-state}/C_{max, single-dose}$)、N/A : 算出していない

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康成人 6 例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注したときのクリアランスは 3.102L/h であった¹³⁾。

(5) 分布容積

<外国人データ>

外国人健康成人男性 6 例に¹⁴C-メトロニダゾールを平均 46mg (50.08 μ Ci 含有)、2 分かけて単回静脈内投与したときの分布容積は 803mL/kg であった²²⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²³⁾

(1) 解析方法

2-コンパートメント及び1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

血漿中メトロニダゾール及びヒドロキシメトロニダゾールにそれぞれ2-コンパートメント及び1-コンパートメントモデルを当てはめて評価した。検討した共変量のうち、CL に対して CL_{CR} 及びアルブミンの影響、 V_1 に対して体重の影響、 V_2 に対して性別の影響が検出された。これらの共変量のうち CL_{CR} 、アルブミン及び体重にメトロニダゾールの曝露量との相関が認められたが、曝露量と因果関係が否定できない有害事象との間には相関を示すような傾向は認められなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

メトロニダゾールの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった（外国人健康成人にメトロニダゾール 500mg を単回経口投与した時）²⁴⁾。

5. 分布

組織中又は体液中メトロニダゾール濃度

<外国人データ>

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 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)	血液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
唾液 ²⁵⁾	500mg PO BID/TID	2 時間	15.15	14.33
歯肉溝滲出液 ²⁵⁾	500mg PO BID/TID	2 時間	12.86	14.33
腹腔液 ²⁶⁾	500mg IV SD	58 分	7.2	10.7
腹壁 ²⁷⁾	1000mg IV SD	38 分	2.6	25.1
腹膜脂肪 ²⁷⁾	1000mg IV SD	38 分	2.7	25.1
結腸壁 ²⁷⁾	1000mg IV SD	156 分	8.9	19.1
胎盤 ²⁸⁾	500mg IV SD	40 分	3.5 ^{注2)}	13.5
胎児 ^{注1) 28)}	500mg IV SD	40 分	9.0 ^{注2)}	13.5 ^{注4)}
臍帯動脈血 ²⁹⁾	500mg IV SD	20 分	11.74 ^{注3)}	13.92
母乳 ³⁰⁾	400mg PO TID	2 時間	15.52	17.46
		8 時間	9.07	9.87
新生児 ^{注1) 30)}	400mg PO TID	4~8 時間	1.62	9.87 ^{注4)}
精漿 ³¹⁾	250mg PO BID	2~3 時間	7.0	8.7
脳脊髄液 ³²⁾	500mg PO BID	2~8 時間	11.0~13.9	8.3~15.4
脳膿瘍 ³³⁾	400mg PO TID	不明	34.4~35.0	11.5~35.1
	600mg IV TID	不明	45.0	12.5

注1：母体に投与したときの値、注2： $\mu\text{g/mg}$ 、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

(1) 血液－脳関門通過性

<外国人データ>

頭蓋内膿瘍を持つと診断された外国人慢性中耳炎患者にメトロニダゾールを投与した結果、メトロニダゾール 400mg を 1 日 3 回経口投与した患者 2 例の膿瘍内メトロニダゾール濃度は 35.0 及び 34.4 $\mu\text{g/mL}$ で、そのときの血清中メトロニダゾール濃度は 11.5 及び 35.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。またメトロニダゾール 600mg を 1 日 3 回静脈内投与した患者 1 例の膿瘍内及び血清中のメトロニダゾール濃度は 45.0 $\mu\text{g/mL}$ 、12.5 $\mu\text{g/mL}$ であった³¹⁾。

メトロニダゾール 8mg/kg を 1 日 4 回投与していた外国人ファロー四徴症小児患者の脳膿瘍中メトロニダゾール濃度は 42 $\mu\text{g/mL}$ であった³⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<外国人データ>

妊娠の最初の 3 ヶ月に合法中絶を受ける妊娠初期の外国人女性患者 10 例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注した結果、投与後 40 分の血清中メトロニダゾール濃度の平均値は 13.5 $\mu\text{g/mL}$ 、胎児組織中濃度は 9.0 $\mu\text{g/mg}$ 、胎盤組織中濃度は 3.5 $\mu\text{g/mg}$ であった。血清中濃度に対する胎児組織中濃度の比の平均値は 0.66 で、血清中濃度に対する胎盤組織中濃度では 0.26 であった²⁸⁾。

帝王切開を施術する外国人妊娠女性患者 16 例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注した結果、投与後 20 分の血漿中メトロニダゾール濃度及び施術時の臍帯動脈血中メトロニダゾール濃度の平均値±標準偏差はそれぞれ 13.92±3.60 $\mu\text{g/mL}$ 及び 11.74±2.14 $\mu\text{g/mL}$ であった²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>

授乳中の外国人女性患者 12 例にメトロニダゾール 400mg を 1 日 3 回経口反復投与した結果、第 3 及び 4 日目の 2 日間での投与後 2 時間の血漿中及び乳汁中メトロニダゾール濃度の平均値±標準誤差は 17.46±0.82 $\mu\text{g/mL}$ 及び 15.52±0.52 $\mu\text{g/mL}$ 、投与後 8 時間では 9.87±0.52 $\mu\text{g/mL}$ 及び 9.07±0.38 $\mu\text{g/mL}$ であった。またメトロニダゾール投与を受けた女性から授乳された新生児 7 例の血漿中メトロニダゾール濃度の平均値±標準誤差は 1.62±0.17 $\mu\text{g/mL}$ であった³⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

<外国人データ>

外国人髄膜炎患者 1 例にメトロニダゾール 500mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与した結果、投与後 2 時間の血清中及び脳脊髄液中メトロニダゾール濃度は 15.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 13.9 $\mu\text{g/mL}$ で、投与後 8 時間の血清中及び脳脊髄液中濃度は 8.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 11.0 $\mu\text{g/mL}$ であった³²⁾。

外国人健康被験者 4 例にメトロニダゾール 2400mg を単回経口投与した結果、投与後 1.5 時間の脳脊髄液中メトロニダゾール濃度は 6.0～22.7 $\mu\text{g/mL}$ で、対応する血清中濃度の平均 43% であった³⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

1) 唾液及び歯肉滲出液

<外国人データ>

外国人健康男性被験者 6 例に ^{14}C -メトロニダゾール 46mg (50.08 μCi 含有) を 2 分かけて単回静脈内投与した結果、投与後 5 分の血漿中及び唾液中の総放射能濃度の平均値±標準誤差は $1.22 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ (n=6) 及び $1.33 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$ (n=2) であった (MRC-762-0090 試験)。また、歯周炎患者 11 例にメトロニダゾール 500mg を 1 日 2 回又は 3 回反復経口投与した結果、投与後 2 時間の血漿中、唾液中及び歯肉溝滲出液中メトロニダゾール濃度の平均値±標準偏差は $14.33 \pm 6.80 \mu\text{g/mL}$ 、 $15.15 \pm 7.40 \mu\text{g/mL}$ 及び $12.86 \pm 7.99 \mu\text{g/mL}$ であった²⁵⁾。

2) 卵管及び腹腔液

<外国人データ>

腹腔鏡検査を受ける外国人女性患者 30 例にメトロニダゾール 500mg を 10 分かけて単回静脈内投与した結果、投与後平均 58 分の血清中メトロニダゾール濃度及び腹腔液中メトロニダゾール濃度の平均値±標準誤差はそれぞれ $10.7 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ 及び $7.2 \pm 7.6 \mu\text{g/mL}$ であった²⁶⁾。

子宮摘出手術予定の外国人女性患者 30 例にメトロニダゾール 400mg を単回又は 400mg を 1 日 4 回経口投与し、投与後約 3~4 時間に卵管及び子宮から血清及び組織サンプルを採取した結果、単回投与後の卵管及び子宮中メトロニダゾール濃度の血清中メトロニダゾール濃度に対する割合はそれぞれ 94% 及び 97.3%、反復投与後ではそれぞれ 90.1% 及び 92.7% であった³⁶⁾。

3) 結腸直腸

<外国人データ>

結腸直腸手術を受ける外国人患者 11 例にメトロニダゾール 1000mg を 30 分かけて単回点滴静注した結果、投与後平均 38 分のメトロニダゾール濃度の平均値は血清中では $25.1 \mu\text{g/mL}$ 、腹壁組織中では $2.6 \mu\text{g/g}$ 、腹膜脂肪組織中では $2.7 \mu\text{g/g}$ であり、メトロニダゾールの腹壁組織中濃度/血清中濃度の平均値は 0.1、腹膜脂肪組織中濃度/血清中濃度の平均値は 0.08 であった。投与後平均 156 分後に吻合を行ったときの結腸壁組織中メトロニダゾール濃度の平均値は $8.9 \mu\text{g/g}$ であった²⁷⁾。

結腸直腸手術を受ける外国人患者 12 例にメトロニダゾール 1000mg を 30 分かけて単回点滴静注した結果、投与後 1、4 及び 24 時間の血清中メトロニダゾール濃度の平均値±標準偏差は 20.4 ± 4.9 、 15.6 ± 4.1 及び $4.0 \pm 2.0 \mu\text{g/mL}$ であり、投与後 1~4 時間の血清中メトロニダゾール濃度に対する組織中濃度の比 (組織中濃度/血清中濃度) の中央値は、腹直筋では 0.94、結腸粘膜では 0.76 であった³⁷⁾。

4) 精漿

<外国人データ>

外国人前立腺炎患者 7 例にメトロニダゾール 250mg を 1 日 2 回 1 週間経口投与した結果、治療開始後 3~4 日での投与後 2~3 時間の血清中及び精漿中のメトロニダゾール濃度の平均値 (範囲) はそれぞれ 8.7 (5.6~11.0) $\mu\text{g/mL}$ 及び 7.0 (3.2~9.2) $\mu\text{g/mL}$ であった³¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

メトロニダゾールの血漿蛋白結合率は15%以下である³⁸⁾。

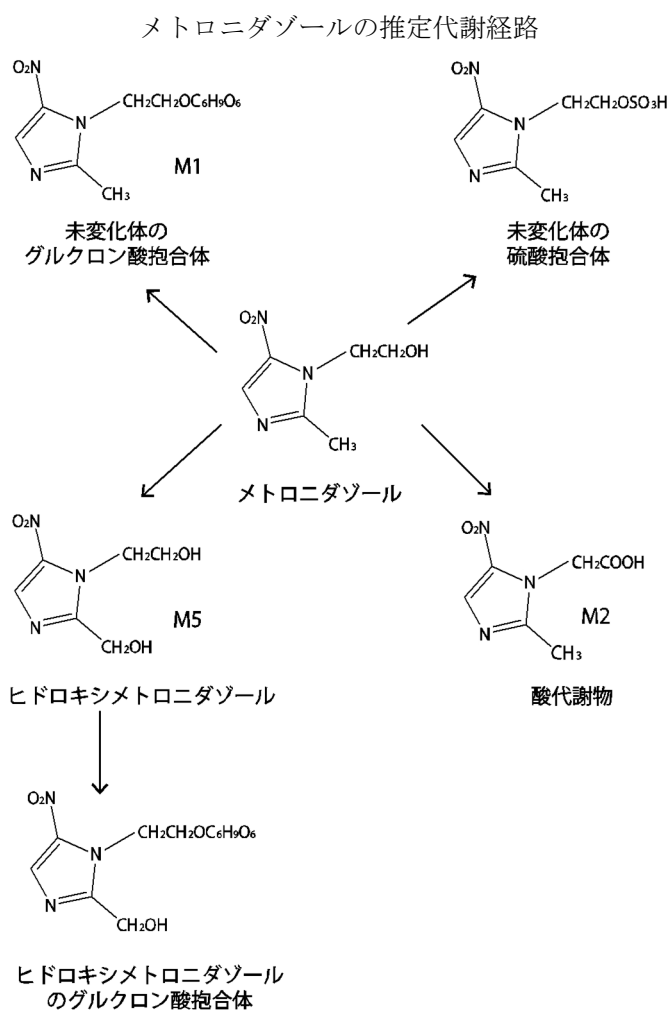
6. 代謝^{22)、39)}

(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人データ>

主として肝臓で水酸化、酸化及びグルクロン酸抱合を受け、代謝される。

¹⁴C-メトロニダゾールを点滴静注したときの主な代謝物は、ヒドロキシメトロニダゾール、酸代謝物、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である。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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⁴⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒドロキシメトロニダゾール及び酸代謝物はそれぞれメトロニダゾールの約 65%、5%の抗菌活性を示す⁴¹⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主排泄：尿中排泄

(2) 排泄率

<外国人データ>

外国人健康成人男性 6 例に ¹⁴C-メトロニダゾールを平均 46mg (50.08 μ Ci 含有)、2 分かけて単回静脈内投与したとき、投与された総放射能の平均 61.1%が投与後 3 日目までの尿中に排泄され、総放射能の平均 6.15%が投与後 7 日目までの糞中に排泄された²²⁾。

投与量の約 7%~12%が未変化体として、14%~24.1%がヒドロキシメトロニダゾールとして、9.6%~12%が酸代謝物として尿中に認められた^{42)~44)}。

(3) 排泄速度

「VII-7. (2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

<外国人データ>

外国人健康被験者 12 例にメトロニダゾール 500mg 又はプラセボを 1 日 3 回、7 日間経口反復投与した後、7 日目に P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であるフェキソキナジン 120mg を経口単回投与した結果、メトロニダゾールはフェキソキナジンの薬物動態パラメータに影響を与えなかった⁴⁵⁾。

9. 透析等による除去率

<外国人データ>

血液透析：血液透析を受けている外国人腎機能障害患者 4 例に、メトロニダゾール 500mg を 30 分かけて単回点滴静注し、点滴静注終了直前から血液透析を開始し、4 時間継続した結果、投与量の 44.9 \pm 2.6%が透析によって除去された⁴⁶⁾。

腹膜透析：連続携行腹膜透析もしくは間欠的在宅腹膜透析を受けている外国人腎機能障害患者 5 例に、メトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注し、1 時間後に腹膜透析を開始した結果、投与量の約 10%が腹膜透析の間に除去された⁴⁷⁾。

透析を受けている外国人患者にメトロニダゾール 500mg を単回もしくは反復点滴静注したときのメトロニダゾールの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

透析方法	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)	V_d (L)	透析クリアランス (mL/min)	除去率 (%dose)
血液透析	2.14 ^{a)}	196.0±60.6	37.9±15.6	125.0±32.7	44.9± 2.6 ^{b)}
腹膜透析	5.6±1.0	80.1±17.1	39.0±11.4	15.8±1.6	≈10

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：クリアランス、 V_d ：分布容積

a) 調和平均値、b) 単回投与した被験者のみで算出

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者⁴⁸⁾

<外国人データ>

平均年齢 86 歳の外国人高齢者 11 例及び平均年齢 30 歳の外国人健康若年者 8 例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注^{注)}した結果、高齢者と若年者の間で血漿中メトロニダゾールの $t_{1/2}$ 、CL 及び V_d の値は同様であったものの、高齢者のヒドロキシメトロニダゾール（活性代謝物）の AUC_{inf} の平均値は若年者と比較して約 1.5 倍、 $t_{1/2}$ は約 1.7 倍であった。ヒドロキシメトロニダゾールの AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ が高齢者で高値を示した要因として、加齢による腎機能低下が考えられる。

外国人高齢者及び外国人健康若年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の比較（平均値±標準偏差）

	例数	メトロニダゾール			ヒドロキシメトロニダゾール	
		$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (mM/min)
高齢者	11	7.8±1.9	1.20±0.53	0.77±0.27	20.9±13.7	31.9±14.1
若年者	8	7.2±0.9	1.25±0.22	0.77±0.09	12.0±1.7	21.4±3.2

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：クリアランス、 V_d ：分布容積、 AUC_{inf} ：無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

(2) 肝機能障害患者

<外国人データ>

外国人健康成人 7 例及び外国人肝機能障害患者 35 例にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注^{注)}した結果、肝機能障害の重症度 (Child-Pugh 分類) に従い、メトロニダゾールの CL は減少し、 $t_{1/2}$ は延長した。また、 AUC_{0-24} の平均値は、Child-Pugh A 及び Child-Pugh B の患者で健康成人の約 1.5 倍、Child-Pugh C の患者では約 2 倍であった⁴⁹⁾。

外国人肝機能障害患者にメトロニダゾール 500mg 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)

パラメータ (単位)	健康成人	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
例数	7	14	9	12
メトロニダゾール				
$t_{1/2}$ (h)	7.4±2.2	10.7±2.3	13.5±5.1	21.5±12.7
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	81.4±27.0	124.9±42.3	124.4±25.8	174.1±52.0
CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	1.53±0.37	0.85±0.26	0.79±0.36	0.56±0.28
V_d (L/kg)	0.80±0.32	0.74±0.11	0.79±0.12	0.81±0.14
ヒドロキシメトロニダゾール				
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	50.6±30.2	39.6±10.5	50.5±22.8	42.5±38.1

$t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{0-24} : 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL: クリアランス、 V_d : 分布容積

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。

(3) 腎機能障害患者

<外国人データ>

重度の外国人腎機能障害患者 10 例 (CL_{CR} : 2~10mL/min) 及び中等度の外国人腎機能障害患者 9 例 (CL_{CR} : 10~50mL/min) にメトロニダゾール 500mg を 20 分かけて単回点滴静注^{注)}した。外国人健康成人のデータは報告されている文献値⁵⁰⁾を参照した。健康成人、中等度の腎機能障害患者及び重度の腎機能障害患者の血漿中メトロニダゾール濃度推移には大きな乖離は認められず、メトロニダゾールの CL にも大きな違いは認められなかった⁵¹⁾。

外国人腎機能障害患者にメトロニダゾール 500mg 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)⁵¹⁾

パラメータ (単位)	健康成人*	中等度の腎機能障害患者	重度の腎機能障害患者
例数	9	9	10
CL_{CR} (mL/min)	99±34	26±10	5.3±2.5
メトロニダゾール			
$t_{1/2}$ (h)	7.0±0.80	7.4±2.4	11±5.7
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	123±35	159±52	180±82
CL (mL/min)	72±16	60±20	68±59
V_d (L)	43±6.1	36±9.4	48±20
CL_R (mL/min)	6.8±2.5	2.7±1.4	2.4±1.1
R_{ac}	1.8±0.15	1.9±0.39	1.8±0.15
ヒドロキシメトロニダゾール			
$t_{1/2}$ (h)	9.2±1.4	16±4.5	28±36
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	48±8.6	131±47	136±200
CL_R (mL/min)	28±8.7	7.5±4.7	3.3±2.2
R_{ac}	2.3±0.23	3.4±0.80	5.5±6.5
酸代謝物			
$t_{1/2}$ (h)	ND	13±8.3	28±23
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	ND	6.6±3.8	135±177
CL_R (mL/min)	>380	272±203	11.1±11.8
R_{ac}	NC	2.9±1.5	5.6±4.2

CL_{CR} : クレアチニンクリアランス、 $t_{1/2}$: 消失半減期、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積 (時間の範囲は不明)、CL: クリアランス、 CL_R : 腎クリアランス、 V_d : 分布容積、 R_{ac} : 累積係数、NC: 算出していない、ND: 検出されていない

*: 参考文献⁵⁰⁾から参照した値

また、外国人健康成人 10 例及び外国人腎機能障害患者 24 例 (血液透析患者を除く、 CL_{CR} : 0~65mL/min) にメトロニダゾール 500mg を 30 分かけて単回点滴静注した結果、メトロニダゾールの AUC_{inf} 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が、ヒドロキシメトロニダゾール (活性代謝物) 及び酸代謝物の AUC_{0-48} は腎機能低下に従って増加する傾向が認められた⁵²⁾。

注) 本邦で承認された本剤の用法・用量

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、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 回 500mg を 1 日 4 回投与できる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.2 腎機能障害患者

本剤には、生理食塩液が含まれるため、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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（化膿性髄膜炎及び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。〕

2.3 妊娠3ヵ月以内の女性（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）〔9.5.1、16.3.1 参照〕

<解説>

2.1 一般の抗菌薬と同様、既往に本剤の成分に対する過敏症がある患者は、再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、「禁忌」として注意喚起を設定した。

2.2 国内外で脳、脊髄に器質的疾患のある患者における重篤な中枢神経系副作用が集積されており、死亡例や後遺症の残る症例も認められている。経口剤添付文書では脳、脊髄に器質的疾患のある患者のうち、脳膿瘍の患者を除き、「禁忌」として設定されている。本剤では同様の報告はないものの、経口剤添付文書に合わせて「禁忌」として注意喚起を設定した。また、適応症の「化膿性髄膜炎及び脳膿瘍」は禁忌に該当しないことをより明確に示すため、「(化膿性髄膜炎及び脳膿瘍の患者を除く)」とした。

2.3 「VIII-6. (5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.1、11.1.6 参照]
- 8.3 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。
 - 8.3.1 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。
 - 8.3.2 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。
 - 8.3.3 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。
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.3、11.1.7 参照]

<解説>

- 8.1 1993年1月19日厚生省より、院内感染対策を推進するための指針「施設内感染総合対策」が発出された（薬安第5号）。この指針には、「抗生物質製剤の適正使用の徹底」も一項目として盛り込まれており、すべての抗菌薬の「使用上の注意」に記載することとなった。一般の抗菌薬と同様、本剤を投与する場合は、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。
- 8.2 国内第Ⅰ相試験の結果、経口剤及び英国添付文書の記載に基づき設定した。
国内第Ⅰ相試験において白血球数減少が3例報告された¹³⁾。
本剤投与により、白血球減少及び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等、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.3 「「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日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長）に基づき設定した。
- 8.4 本剤を含むメトロニダゾール含有製剤において「肝機能障害」が報告されたこと、また文献情報（重度の肝毒性又は急性肝不全が発現したコケイン症候群患者のケースシリーズ）⁵³⁾に基づき改訂した本剤米国添付文書との整合性を図るため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液疾患のある患者

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

9.1.2 化膿性髄膜炎及び脳膿瘍のある患者

中枢神経症状があらわれることがある。 [7.1、11.1.1 参照]

9.1.3 コケイン症候群の患者

重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ることがある。 [8.4、11.1.7 参照]

9.1.4 心臓、循環器系機能障害のある患者

本剤には、塩化ナトリウムが含まれるため、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。

<解説>

- 9.1.1 経口剤添付文書にも同様の注意喚起があるため、「慎重投与」として設定した。
本剤の国内第Ⅰ相試験において、白血球数減少が単回投与時に1/6例、反復投与時に2/6例報告された¹³⁾。国内第Ⅲ相試験において、発現症例は報告されていない⁸⁾。
なお、経口剤の国内外の副作用報告や外国文献等の情報において、血液疾患のある患者における血液関連副作用の発現症例は認められなかった。
- 9.1.2 脳膿瘍のある患者は、経口剤添付文書にも同様の注意喚起があるため、「慎重投与」として設定した。
化膿性髄膜炎のある患者は、中枢神経系副作用の発現を注意喚起するため、「慎重投与」として設定した。
化膿性髄膜炎及び脳膿瘍は、死亡や神経学的後遺症を生じるおそれのある重篤な疾患であり、本剤による治療の必要性が高いと考えられる。そのため、中枢神経障害の発現に注意して本剤を慎重に投与する等注意が必要である。(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)
- 9.1.3 文献情報(重度の肝毒性又は急性肝不全が発現したコケイン症候群患者のケースシリーズ)⁵³⁾に基づき改訂した本剤米国添付文書との整合性を図るため設定した。
- 9.1.4 生理食塩液を含む薬剤の一般的な注意事項として設定した。心臓、循環器系機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、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ため、十分な注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤には、塩化ナトリウムが含まれるため、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。 [16.6.1 参照]

<解説>

腎機能障害のある患者は、水分やナトリウムの調節能力が低下していることから、食塩制限が必要な患者である。このような患者は生理食塩液を含む本剤を投与されると、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ため、水分・電解質代謝等の調節能力を考慮する等、十分な注意が必要である。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 [16. 6. 2 参照]

<解説>

メトロニダゾールは主として肝臓で代謝される。そのため、肝機能障害のある患者に本剤を投与すると血漿中メトロニダゾール濃度が上昇する可能性があるため、「慎重投与」として設定した。肝機能障害のある患者には、間隔を空けて本剤を投与する等注意が必要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、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。 [2. 3、16. 3. 1 参照]

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [16. 3. 1 参照]

<解説>

本剤が胎盤関門を通過し、胎児へ移行することが報告されているため、注意喚起を設定した。胎児に対する安全性は確立していないため、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合のみ、妊婦及び胎児の状態に注意して本剤を投与すること。

「VII-5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照

<参考> 「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。 [16. 3. 1 参照]

<解説>

メトロニダゾールは母乳中へ移行することが報告されているため、注意喚起を設定した。

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の小児患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

<解説>

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に基づき設定した。

本剤は主として肝臓で代謝を受け、代謝物は腎臓により排泄される。

一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下しているため、慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の疝痛、嘔気、嘔吐、頭痛、潮紅があらわれることがある ⁵⁴⁾ 。	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 ⁵⁵⁾ 。	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 ^{56)～58)} 。	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 ^{59)、60)} 。	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 ⁶¹⁾ 。	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 ⁶²⁾ 。	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 ⁶³⁾ 。	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 ^{64)、65)} 。	フェノバルビタールは本剤の代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

<解説>

1) アルコール

メトロニダゾールとアルコールの併用投与により、紅潮、動悸、頻脈、悪心、嘔吐等のジスルフィラム様反応が起こる可能性が報告されている⁵⁴⁾。

アルコールとの相互作用は、メトロニダゾールによる肝臓のアルデヒドデヒドロゲナーゼの阻害によって血中にアセトアルデヒドが蓄積されることが原因だと考えられていたが、それを否定する報告もされている^{66)～69)}。併用投与により起こる中毒反応の機序は明らかになっていないが、これまでの報告では、メトロニダゾール及びエタノールが脳内のセロトニン濃度を上昇させることにより引き起こすセロトニン症候群⁶⁶⁾、腸内嫌気性菌がアルコールデヒドロゲナーゼを持つ好気性菌に置き換わることによる結腸内アセトアルデヒド濃度の上昇⁶⁷⁾、エタノールによる鎮静作用を増強⁶⁸⁾もしくはメトロニダゾールによる中枢神経系のアルデヒドデヒドロゲナーゼの活性の阻害⁶⁸⁾等の可能性が示唆されている。

アルコール摂取後の患者に止むを得ず本剤を投与する場合、アルコール溶液に溶解させて投与する薬物、又はアルコールを含有する薬物と本剤を併用投与する場合には、本相互作用に注意し、患者の状態を注意深く観察すること。

- 2) リトナビル含有製剤（内用液）
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、本剤との併用投与により、ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。
- 3) 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により、急性精神病や錯乱状態が起こる可能性が報告されている⁵⁵⁾。併用投与により起こる精神症状の機序は明らかになっていないが、ドーパミン作用活性の増強^{70)、71)}が可能性の一つとして考えられる。
慢性アルコール依存症等、ジスルフィラムを投与されている患者に本剤を投与する必要がある場合には、本相互作用に注意し、患者の状態を注意深く観察すること。
- 4) ワルファリン
メトロニダゾールとワルファリンの併用投与により、ワルファリンの抗凝血効果を増強する可能性が報告されている^{56)~58)}。併用投与によりワルファリンの代謝が阻害される可能性が考えられるが、機序は明らかになっていない。
ワルファリンを投与されている患者に本剤を投与する場合には、プロトロンビン時間-国際標準比を定期的に測定する等、患者の状態を注意深く観察すること。
- 5) ブスルファン
メトロニダゾールとブスルファンの併用投与により、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の報告がある^{59)、60)}。機序は明らかになっていないが、併用投与によりブスルファンの血中濃度が上昇し、ブスルファンの作用を増強する可能性がある。
ブスルファンを投与されている慢性骨髄性白血病及び真性多血症患者に本剤を投与する場合には、臨床症状を注意深く観察し、必要に応じてブスルファンの血中濃度を測定して適切な処置を行うこと。
- 6) リチウム
メトロニダゾールとリチウムの併用投与により、リチウムの血中濃度が上昇したとの報告がある⁶¹⁾。機序は明らかになっていないが、併用投与によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒に至る可能性がある。
リチウム製剤を投与されている躁病及び躁うつ病の躁状態患者に本剤を投与する場合には、リチウム中毒の初期症状を注意深く観察し、リチウムの血中濃度を測定して適切な処置を行うこと。
- 7) 5-フルオロウラシル（5-FU）
メトロニダゾールと5-FUの併用投与により、5-FUの毒性が増強したとの報告がある⁶²⁾。併用投与により5-FUのCLが低下することで5-FUの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。
5-FUを投与されている癌患者に本剤を投与する場合には、臨床症状を注意深く観察すること。
- 8) シクロスポリン
メトロニダゾールとシクロスポリンの併用投与により、シクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある⁶³⁾。併用投与によりシクロスポリンの血中濃度が上昇する可能性が考えられるが、機序は明らかになっていない。
シクロスポリンを投与されている移植患者に本剤を投与する場合には、臨床症状を注意深く観察すること。

9) フェノバルビタール

メトロニダゾールとフェノバルビタールの併用投与により、メトロニダゾールの血中濃度が低下したとの報告がある^{64)、65)}。併用投与により酵素誘導薬であるフェノバルビタールが肝ミクロソーム酵素を誘導し、メトロニダゾールの代謝が促進され、メトロニダゾールの血中濃度が低下することで、メトロニダゾールの作用が減弱する可能性が考えられる。

フェノバルビタールを投与されている過敏大腸症患者に本剤を投与する場合には、臨床症状を注意深く観察すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経障害（頻度不明）

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

11.1.2 末梢神経障害（頻度不明）

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

11.1.3 無菌性髄膜炎（頻度不明）

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。

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.5 急性膵炎（頻度不明）

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

11.1.6 白血球減少（頻度不明）、好中球減少（頻度不明）

[8.2、9.1.1 参照]

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

[8.4、9.1.3 参照]

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

<解説>

「重大な副作用」は、経口剤添付文書の「重大な副作用」及び英国添付文書の副作用欄に記載されている事象のうち、重大と考えられるものについて注意喚起を行った。

- 11.1.1 国内市販後のメトロニダゾール製剤において、因果関係を否定できない重篤な中枢神経障害・末梢神経障害の症例が集積されている。
また、外国において、本剤による中枢神経障害の症例（痙攣、運動失調、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚性ニューロパチー、軸策型ニューロパチー、脳症（脳症、中毒性脳症、譫妄））が集積されている。
なお、脳症については、外国において、2010年9月～2012年7月の1年10ヵ月に報告された全有害事象に含まれる脳症の割合が、国際誕生日からの累積報告件数に含まれる割合よりも増加したこと、また、累積報告件数と比較した場合に1年10ヵ月の期間中の報告件数としては多いことから、英国では添付文書に記載し注意喚起を行うこととした。
以上をふまえ、本邦でも注意喚起を行った。
- 11.1.2 経口剤添付文書の「重大な副作用」において、末梢神経障害が注意喚起されていることから、本剤でも注意喚起を行った。
- 11.1.3 国内で経口剤との因果関係を否定できない無菌性髄膜炎の報告が集積され、経口剤添付文書の「重大な副作用」において、無菌性髄膜炎が注意喚起されていることから、本剤でも注意喚起を行った。
また、外国において、本剤による無菌性髄膜炎の症例が集積されている。
- 11.1.4 国内臨床試験においてアレルギー反応及び過敏症の兆候はみられなかったが、経口剤添付文書の「重大な副作用」において注意喚起されていることから、本剤でも注意喚起を行った。
また、外国において、本剤による中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の症例が集積されている。
本剤投与後、観察を十分に行い、発熱（38℃以上）、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 適応外疾患に対する高用量（用法・用量外）投与例で、経口剤との因果関係を否定できない急性膵炎の副作用症例が外国文献^{72)～78)}において7例報告されている。
また、外国において、本剤による急性膵炎及び膵炎の症例が集積されている。
以上をふまえ、本剤でも注意喚起を行った。
- 11.1.6 経口剤との因果関係を否定できない重篤な白血球減少や好中球減少の報告が集積され、経口剤添付文書の「重大な副作用」において、白血球減少、好中球減少が注意喚起されていることから、本剤でも注意喚起を行った。
また、外国において、本剤による好中球減少の症例が集積されている。
- 11.1.7 本剤を含むメトロニダゾール含有製剤において「肝機能障害」が報告されたこと、また文献情報（重度の肝毒性又は急性肝不全が発現したコケイン症候群患者のケースシリーズ）⁵³⁾に基づき改訂した本剤米国添付文書との整合性を図るため設定した。
- 11.1.8 FDA からの要請に基づき、本剤米国添付文書にQT 延長のリスク、特にQT 間隔を延長する可能性がある薬剤と本剤を併用する場合のQT 延長のリスクが追記された。本剤米国添付文書との整合性に基づき、またメトロニダゾールとQT 延長及び心室頻拍との因果関係が否定できない海外症例が集積したことから、「11.1 重大な副作用」の項にQT 延長及び心室頻拍（Torsade de pointes を含む）を追記し、注意喚起を行うこととした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐	舌苔、胃不快感、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 増加、ALT 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、耳鳴、難聴
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、水疱性皮膚炎、固定薬疹
免疫系障害			ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応

<解説>

頻度欄には、国内第Ⅲ相試験の結果を記載した。頻度不明欄には、経口剤及び英国添付文書の副作用欄にある事象に基づき記載した。

国内での集積状況からは本剤との関連を特定できた症例はなかったものの、米国添付文書との整合性を図り注意喚起を行う必要があると判断し、「11.2 その他の副作用」の項に「水疱性皮膚炎」、「固定薬疹」を追記し注意喚起を行うこととした。（2023年8月）

国内症例の集積はなかったものの、米国添付文書との整合を取り注意喚起を行う必要があると判断し、「11.2 その他の副作用」の項に「耳鳴」、「難聴」を追記し注意喚起を行うこととした。（2024年10月）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験においてみられた副作用

国内第Ⅲ相試験	計
評価対象例数	38 例
副作用発現例数 (発現頻度%)	14 例 (36.8%)
胃腸障害	
悪心	2 例 (5.3%)
下痢	9 例 (23.7%)
腹痛	1 例 (2.6%)
嘔吐	1 例 (2.6%)
肝胆道系障害	
AST 増加	1 例 (2.6%)
ALT 増加	1 例 (2.6%)
γ-GTP 増加	1 例 (2.6%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	1 例 (2.6%)
心臓障害	
心房細動	1 例 (2.6%)
洞性頻脈	1 例 (2.6%)
神経系障害	
味覚異常	1 例 (2.6%)
皮膚及び皮下組織障害	
湿疹	1 例 (2.6%)
皮膚乾燥	1 例 (2.6%)

副作用名は MedDRA Ver. 15.1 の基本語 (PT) で記載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。

<解説>

14.1 本剤使用時に必要な注意事項として注意喚起を設定した。

14.2 本剤の適応となる嫌気性菌感染症は、一般的に、好気性菌との混合感染となることが多いため、好気性菌等との混合感染が診断された場合もしくは疑われる場合には、両者に抗菌活性を有する薬剤の投与、もしくは、それぞれに抗菌活性を有する薬剤の併用投与による治療が必要となるが、配合変化を起こす可能性を考慮して、混注を避けるよう、注意喚起を設定した。同一輸液ラインを使用して他の抗菌薬との併用治療を行う場合、混合のリスクを回避する方法としては、ラインのフラッシュが考えられる。

なお、本剤は既に溶解された調製不要の製剤であるため、投与にあたって他の輸液（注射用液、生理食塩液、ブドウ糖液等）と混ぜる必要はない。

「XⅢ. 備考 アネメトロ点滴静注液 500mg と輸液及び注射剤との配合変化」の項参照

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、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^{79)~81)}。

<解説>

非臨床試験の結果に基づき注意喚起を設定した。

Swiss マウスへの0.06%、0.15%、0.3%及び0.5%の生涯にわたる混餌投与により、肺腫瘍（雌雄）及び悪性リンパ腫（雌）の発生率の増加が認められている⁷⁹⁾。また、BALB/c/Cb/Se マウスへの2mg（約66mg/kg/日）の100日間経口投与により、リンパ腫（雌）及び肺腫瘍（雄）の発生率の増加が認められている⁸²⁾。さらにSas:MRC (WI) BR ラットへのメトロニダゾール0.06%、0.3%及び0.6%の生涯にわたる混餌投与により、0.6%混餌群の雌で乳腺腫瘍及び肝癌の有意な増加が認められている⁸¹⁾。なお、ハムスターを用いたがん原性試験の結果は陰性であった⁸⁰⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

＜マウス、ラット＞⁸³⁾

マウス及びラットにおける単回静脈内投与及び経口投与したときのLD₅₀値を以下に示す。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg) *
マウス	静脈内	雄	1169
		雌	1260
	経口	雄	3500
ラット	静脈内	雄	1574
		雌	1575
	経口	雄	>5000

*：メトロニダゾールの概略の致死量については報告がないため、50%致死量 (LD₅₀ 値) を示した。

(2) 反復投与毒性試験

＜ラット、サル＞^{84)、85)}

ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験において、ラットにおける無毒性量は 300 mg/kg/日であった。また、サル 2 週間静脈内持続投与毒性試験において、サルにおける無毒性量は 60mg/kg/日であった。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間	静脈内	0 (対照)、60、150、300	300	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 (対照)、60、120、240	60	120mg/kg/日以上：持続的な嘔吐 240mg/kg/日：肝細胞の変性及び壊死を伴う小葉中心性ないしびまん性の肝細胞腫大

(3) 遺伝毒性試験

本剤は新規投与経路医薬品であるため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

メトロニダゾールは、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer、IARC）により、Group2B（ヒトに対する発がん性が疑われる：Possibly carcinogenic to human）に分類されており⁸⁶⁾、ラット及びマウスでの発がん性を裏付ける報告があることから、新たながん原性試験は実施していない。

「VIII-12. その他の注意」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

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、本剤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、血液及び組織内濃度も速やかに平衡に達する⁸⁷⁾こと、また、ウサギに経口投与したとき及びヒトに静脈内投与（点滴静注）したとき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及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を静脈内投与による生殖発生毒性評価に外挿し得るものとする。

妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験（ラット）⁸⁸⁾

動物種	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量	主な毒性変化
ラット	経口投与 0 (対照)、50、200	<u>雄 (14 例/群)</u> 交配前 65 日間及び交配期間中 <u>雌 (30 例/群、対照群は 48 例/群)</u> 交配前 19 日間、交配期間及び妊娠期間	親動物及び胚・胎児発生 200mg/kg/日	毒性変化みられず

胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験（ラット⁸⁹⁾、ウサギ⁹⁰⁾

動物種	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量	主な毒性変化
ラット	経口投与 0 (対照)、50、200	<u>雌 (24 例/群)</u> 妊娠 6～15 日	親動物及び胚・胎児発生 200mg/kg/日	毒性変化みられず
ウサギ	経口投与 0 (対照)、30、150	<u>雌 (16 例/群)</u> 妊娠 6～18 日	親動物及び胚・胎児発生 150mg/kg/日	毒性変化みられず

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験（ラット）⁹¹⁾

動物種	投与経路 用量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量	主な毒性変化
ラット	経口投与 0 (対照)、50、200	<u>雌 (24 例/群)</u> 妊娠 14 日～分娩後 21 日 (離乳日)	親動物及び次世代の発生 200mg/kg/日	毒性変化みられず

(6) 局所刺激性試験

＜サル＞⁹²⁾

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検討した。

メトロニダゾール塩酸塩を0(対照)、60、120及び240mg/kg/日の用量でアカゲザル(雌雄2例/群)に2週間点滴静脈内投与した。その結果、カニューレ処置に伴う浮腫が、対照群の雌1例、60mg/kg/日の雄1例及び雌1例、120mg/kg/日の雌1例、並びに240mg/kg/日の全例において認められた。

これらは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るものの、高用量では浮腫の程度が強い傾向がみられた。カニューレ装着と反対側の大腿にも軽微な浮腫が認められたものの、浮腫の多くは装着側の下肢のみで認められた。病理組織学的検査では、カニューレ挿入部位(伏在静脈もしくは橈側皮静脈)の皮下組織に炎症が認められ、周囲の血管で多細胞性炎症性浸潤、出血及び浮腫、血管内においては内皮細胞の壊死、局所的な全壁性の血管壁変性(貫壁性)及び壊死、血管周囲線維症を伴う壊死及び血栓が認められた。しかしながら、これらの病理組織学的所見の発現頻度及び程度は、対照群及びメトロニダゾール投与群との間でほぼ同等であった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アネメトロ点滴静注液 500 mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 メトロニダゾール

2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：フラジール内服錠 250mg (塩野義)、フラジール膾錠 250mg (富士製薬工業)

同 効 薬：タゾバクタム・ピペラシリン水和物、ドリペネム水和物

7. 国際誕生年月日

1961年2月 (イタリア)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アネメトロ点滴 静注液 500mg	2014年7月4日	22600AMX00750	2014年9月2日	2014年9月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2021年12月8日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2014年7月4日～2020年7月3日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アネメトロ点滴静 注液500mg	6419401A1027	6419401A1027	123640801	622364001

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田 忠敬 編：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 2 医学図書出版：119-135, 2013
- 2) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会 編：医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン 1 日本呼吸器学会：21-26, 2011
- 3) （米国外科感染症学会・米国感染症学会）Solomkin, J.S. et al. : Clin Infect Dis 50 (2) : 133-164, 2010
- 4) Mahfouz, N.M. : J Pharm Pharmacol 53 (6) : 841-848, 2001 (PMID : 11428660)
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 6) 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）. 寄生虫薬物治療の手引き-2010-. : 7-10, 2010
- 7) Cohen, S.H. et al. : Infect Control Hosp Epidemiol 31 (5) : 431-455, 2010 (PMID ; 20307191)
- 8) Mikamo, H. et al. : J Infect Chemother 21 (2) : 96-104, 2015 (PMID : 25442806)
- 9) 木村幹男：稀少疾病治療薬の効果・副作用. 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 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：15-18, 2010
- 10) Friedenber, F. et al. : Dis Colon Rectum 44 (8) : 1176-1180, 2001 (PMID : 11535859)
- 11) Kimura, M. et al. : Am J Trop Med Hyg 77 (2) : 381-385, 2007 (PMID : 17690418)
- 12) Satpathy, B.K. et al. : J Indian Med Assoc 86 (2) : 38-40, 1988 (PMID : 2899605)
- 13) 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
- 14) 社内資料：嫌気性菌感染症の治療における比較試験
- 15) Müller, M. : Surgery 93(1 Pt 2):165-171, 1983 (PMID : 6849201)
- 16) Freeman, C.D. et al. : Drugs 54 (5) : 679-708, 1997 (PMID : 9360057)
- 17) 山本 達男ほか：日本臨牀 63 (Suppl 11) : 376-381, 2005
- 18) Valdimarsdóttir, M. : Clin Microbiol Infect 3 (1) : 82-88, 1997 (PMID : 11864080)
- 19) Tran, C.M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 55 (5) : 2398-2402, 2011 (PMID : 21343447)
- 20) Kuriyama, T. et al. : Oral Microbiol Immunol. 17 (2) 132-135, 2002 (PMID : 11929563)
- 21) Upcroft, J.A. et al. : Antimicrob Agents Chemother 45 (6) : 1810-1814, 2001 (PMID : 11353630)
- 22) 社内資料：外国人健康男性におけるマスバランス試験
- 23) 社内資料：母集団（ポピュレーション）解析
- 24) Loft, S. : Eur J Clin Pharmacol 30 (4) : 467-473, 1986 (PMID : 3743624)
- 25) Pahkla, E.R. et al. : J Clin Periodontol 32 (2) : 163-166, 2005 (PMID : 15691346)
- 26) Berger, S.A. et al. : Antimicrob Agents Chemother 34 (2) : 376-377, 1990 (PMID : 2139315)
- 27) Martin, C. et al. : Antimicrob Agents Chemother 35 (12) : 2602-2605, 1991 (PMID : 1810194)
- 28) Karhunen, M. : Br J Clin Pharmacol 18 (2) : 254-257, 1984 (PMID : 6487467)
- 29) Visser, A.A. et al. : J Antimicrob Chemother 13 (3) : 279-283, 1984 (PMID : 6725177)
- 30) Passmore, C.M. et al. : Br J Clin Pharmacol 26 (1) : 45-51, 1988 (PMID : 3203060)
- 31) Eliasson, R. et al. : Int J Androl 3 (3) : 236-242, 1980 (PMID : 7409909)
- 32) O'Grady, L.R. et al. : Am J Dis Child 130 (8) : 871-873, 1976 (PMID : 941888)
- 33) Ingham, H.R. et al. : Br Med J 2 (6093) : 991-993, 1977 (PMID : 922400)
- 34) George, R.H. et al. : J Antimicrob Chemother 2(1):101-102, 1976 (PMID : 931828)

- 35) Jokipii, A.M. et al. : J Antimicrob Chemother 3 (3) : 239-245, 1977 (PMID : 873873)
- 36) Elder, M.G. et al. : Metronidazole : [proceedings of the 2nd International Symposium on Metronidazole]:55-58, 1979
- 37) Kling, P.A. et al. : Acta Chir Scand 155(6-7) : 347-350, 1989 (PMID : 2816220)
- 38) Schwartz, D.E. et al. : Chemotherapy 22 (1) : 19-29, 1976 (PMID : 1253627)
- 39) 社内資料 : サルにおける単回急速静脈内投与試験
- 40) Pearce, R.E. et al. : Drug Metab Dispos 41 (9) : 1686-1694, 2013 (PMID : 23813797)
- 41) Haller, I. : Antimicrob Agents Chemother 22 (1) : 165-166, 1982 (PMID : 7125628)
- 42) Houghton, G.W. et al. : Br J Clin Pharmacol 14 (2) : 201-206, 1982 (PMID : 7104172)
- 43) Bergan, T. et al. : Chemotherapy 26 (4) : 231-241, 1980 (PMID : 7389423)
- 44) Nilsson, E.I. et al. : Antimicrob Agents Chemother 19 (5) : 754-760, 1981 (PMID : 7294765)
- 45) Kim, K.A. et al. Eur J Clin Pharmacol 66 (7) : 721-725, 2010 (PMID : 20306185)
- 46) Somogyi, A. et al. : Eur J Clin Pharmacol 25 (5) : 683-687, 1983 (PMID : 6662167)
- 47) Cassey, J.G. et al. : Antimicrob Agents Chemother 24 (6) : 950-951, 1983 (PMID : 6660863)
- 48) Loft, S. et al. : Hum Exp Toxicol 9 (3) : 155-159, 1990 (PMID : 2375881)
- 49) Muscara, M.N. et al. : Br J Clin Pharmacol 40 (5) : 477-480, 1995 (PMID : 8703652)
- 50) Houghton, G.W. et al. : Br J Clin Pharmacol 8 (4) : 337-341, 1979 (PMID : 508508)
- 51) Houghton, G.W. et al. : Br J Clin Pharmacol 19(2) : 203-209, 1985 (PMID : 3986078)
- 52) Bergan, T. et al. : Chemotherapy 32 (4) : 305-318, 1986 (PMID : 3731917)
- 53) Wilson BT, et al. : Pediatrics 136 (3) : 706-708, 2015 (PMID : 26304821)
- 54) Alexander, I. : Br J Clin Pract 39 (7) : 292-293, 1985 (PMID : 4027157)
- 55) Rothstein, E. et al. : N Engl J Med 280 (18) : 1006-1007, 1969 (PMID : 4888076)
- 56) O'Reilly, R.A. : N Engl J Med 295 (7) : 354-357, 1976 (PMID : 934223)
- 57) Kazmier, F.J. : Mayo Clin Proc 51 (12) : 782-784, 1976 (PMID : 994556)
- 58) Howard-Thompson, A. et al. : Am J Geriatr Pharmacother 6 (1) : 33-36, 2008 (PMID : 18396247)
- 59) Nilsson, C. et al. : Bone Marrow Transplant 31 (6) : 429-435, 2003 (PMID : 12665836)
- 60) Gulbis, A.M. et al. : Ann Pharmacother 45 (7-8) : e39, 2011 (PMID : 21730282)
- 61) Teicher, M.H. et al. : JAMA 257 (24) : 3365-3366, 1987 (PMID : 3586264)
- 62) Bardakji, Z. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 18 (2) : 140-144, 1986 (PMID : 3791559)
- 63) Zylber-Katz, E. et al. : Drug Intell Clin Pharm 22 (6) : 504-505, 1988 (PMID : 3293960)
- 64) Mead, P.B. et al. : N Engl J Med 306 (24) : 1490, 1982 (PMID : 7078600)
- 65) Gupte, S. : N Engl J Med 308 (9) : 529, 1983 (PMID : 6823276)
- 66) Karamanakos, P.N. et al. : Int J Toxicol 26 (5) : 423-432, 2007 (PMID : 17963129)
- 67) Tillonen, J. et al. : Alcohol Clin Exp Res 24 (4) : 570-575, 2000 (PMID : 10798595)
- 68) Vasiliou, V. et al. : Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 58 (5) : 305-310, 1986 (PMID : 2943133)
- 69) Visapää, J.P. et al. : Ann Pharmacother 36 (6) : 971-974, 2002 (PMID : 12022894)
- 70) Hotson, J.R. et al. : Arch Neurol 33 (2) : 141-142, 1976 (PMID : 1252149)
- 71) Knee, S.T. et al. : Am J Psychiatry 131 (11) : 1281-1282, 1974 (PMID : 4419107)
- 72) Feola, D.J. et al. : Pharmacotherapy 22 (11) : 1508-1510, 2002 (PMID : 12432979)
- 73) Sura, M.E. et al. : Ann Pharmacother 34 : 1152-1155, 2000 (PMID : 11054984)
- 74) Jongh, F.E. et al. : Ned Tijdschr Geneesk 140 (1) : 37-38, 1996 (PMID : 8569910)
- 75) Corey, W.A. et al. : Rev Infect Dis 13 : 1213-1215, 1991 (PMID : 1775854)
- 76) Celifarco, A. et al. : Am J Gastroenterol 84 (8) : 958-960, 1989 (PMID : 2756988)

- 77) Sanford, K.A. et al. : Ann Intern Med 109 : 756-757, 1988 (PMID : 3263823)
- 78) Plotnick, B.H. et al. : Ann Intern Med 103 (6) : 891-892, 1985 (PMID : 2415031)
- 79) Rustia, M. et al. : J Natl Cancer Inst 48 (3) : 721-729, 1972 (PMID : 5058971)
- 80) Roe, F.J. : Surgery 93 (1 Pt 2) : 158-164, 1983 (PMID : 6336861)
- 81) Rustia, M. et al. : J Natl Cancer Inst 63 (3) : 863-868, 1979 (PMID : 288941)
- 82) Cavaliere, A. et al. : Tumori 69 (5) : 379-382, 1983 (PMID : 6649066)
- 83) 社内資料：単回投与毒性試験
- 84) 社内資料：ラットにおける4週間静脈内持続投与毒性試験
- 85) 社内資料：サルにおける2週間静脈内持続投与毒性試験
- 86) IARC Monographs. suppl. 7 : 250-252, 1987
- 87) Ings, R.M. et al. : Xenobiotica 5 (4) : 223, 1975 (PMID : 1154802)
- 88) 社内資料：ラットにおける妊娠前及び妊娠期間経口投与毒性試験
- 89) 社内資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験
- 90) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験
- 91) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与毒性試験
- 92) 社内資料：局所刺激性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メトロニダゾールは 1950 年代に現サノフィ社によって開発された。

ファイザーは、メトロニダゾールの製造承認権を 24 カ国で取得しているが、メトロニダゾール注射剤を販売しているのは日本、米国、香港、オーストラリアのみである（2021 年 4 月現在）。

メトロニダゾール注射剤の米国における承認内容、オーストラリア及び英国における承認取得時の承認内容を以下に示す。

※米国、オーストラリア及び英国：ファイザーは後発品として承認を取得している

米国における承認内容

国名	米国
販売名	Flagyl I. V.
承認年月	1980 年 11 月 28 日
剤型・含量	点滴静注用凍結乾燥製剤 500mg
効能・効果	<p>【嫌気性細菌感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。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は、本剤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。 ・本剤はクリンダマイシン、クロラムフェニコール、ペニシリンに耐性の <i>Bacteroides fragilis</i> 感染症に有効である。 ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループ (<i>B. fragilis</i>, <i>B. distasonis</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. vulgatus</i>) を含む <i>Bacteroides</i> 属、<i>Clostridium</i> 属、<i>Eubacterium</i> 属、<i>Peptostreptococcus</i> 属による腹腔感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍を含む） ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属、<i>Clostridium</i> 属、<i>Peptococcus</i> 属、<i>Peptostreptococcus</i> 属、<i>Fusobacterium</i> 属による皮膚・皮膚組織感染症及び婦人科領域感染症[子宮内膜炎、子宮内膜筋層炎、卵管卵巣膿瘍、陰部蓋術後感染症を含む] ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属、<i>Clostridium</i> 属による細菌性敗血症 ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属による骨・関節感染症の補助療法 ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属による中枢神経系感染症（髄膜炎、脳膿瘍を含む） ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属による下気道感染症（肺炎、膿胸、肺膿瘍を含む） ・<i>Bacteroides fragilis</i> グループを含む <i>Bacteroides</i> 属による心内膜炎 <p>【予防】</p> <p>汚染手術又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、術後に本剤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。</p> <p>本剤の予防的使用は、術後 12 時間以内に中止すること。</p>
用法・用量	<p>【嫌気性細菌感染症】</p> <p>成人における投与スケジュールは以下の通りである。</p> <p>初回負荷投与量：15mg/kg を 1 時間以上かけて点滴静注（体重 70kg の成人で約 1g）。</p> <p>維持用量：7.5mg/kg を 1 時間以上かけて 6 時間ごとに点滴静注（体重 70kg の成人で約 500mg）。最初の維持用量は初回負荷投与開始から 6 時間後に開始すること。</p> <p>疾患の重症度及び本剤投与後の患者の状態に基づき、経口剤に変更してもよい。</p> <p>24 時間で最大 4g を超えないこと。</p> <p>通常の投与期間は 7～10 日間であるが、骨及び関節、下気道、及び心内膜の感染症では投与期間の延長が必要な場合がある。</p>

用法・用量 (続き)	<p>【予防】</p> <p>直腸結腸の汚染手術又は汚染の可能性の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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・15mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注し、手術の 1 時間前に完了させる。その後、初回投与の 6 時間後及び 12 時間後に、7.5mg/kg を 30～60 分かけて点滴静注する。 <p>(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、本剤が十分な血清及び組織中濃度に達しているようにすること。</p> <p>(2) 必要に応じ、有効な薬物濃度を維持するため本剤を 6 時間間隔で投与することが重要である。本剤を予防的に用いる場合、手術当日のみとすること。</p>
---------------	--

(2017 年 2 月現在)

オーストラリアにおける承認内容

国名	オーストラリア
販売名	Metronidazole Intravenous Infusion 500mg in 100mL
承認年月	1991 年 8 月 13 日
剤型・含量	点滴静注液 500mg
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・迅速な抗嫌気性菌療法を必要とし、経口投与が不能又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、膣式子宮摘除術、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。
用法・用量	<p>24 時間で最大 4g を超えないこと。</p> <p>成人：本剤 500mg (100mL) を 8 時間ごとに点滴する。 本剤は 5mL (25mg) /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)。 適切な用量を予防的に投与する場合は、手術の直前に投与し、その後 24 時間にわたり 8 時間ごとに再投与すること。 注：手術部位感染症予防には、手術の時点で十分な組織内濃度に達していることが必要である。用量及び投与経路は、症例ごとにこの目的を達す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。</p> <p>小児：12 歳を超えた小児：成人と同じ用量 12 歳未満の小児：7.5mg (1.5mL) /kg を 8 時間ごとに点滴する。</p>

(2010 年 8 月)

英国における承認内容

国名	英国
販売名	Metronidazole 5mg/mL Solution for infusion
承認年月	2010 年 9 月 7 日
剤型・含量	点滴静注液 500mg 100mL ガラスボトル / 100mL PVC バッグ
効能・効果	<p>以下の適応で経口投与ができない場合に、成人及び小児に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・嫌気性菌感染症発生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) 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、嫌気性菌レンサ球菌属) が同定されたか、又は原因菌として疑われる重度の腹腔内感染症及び婦人科感染症の治療。

用法・用量	<p>約 5mL/分の速度で（又は 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。</p> <p>【嫌気性菌に起因する術後感染症の予防】 抗生物質の予防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。 成人：術前に 1000～1500mg を 30～60 分かけて単回点滴静注するか、手術直前、術中又は術後に 500mg 投与し、その後 8 時間ごとに 500mg を投与する。 12 歳未満の小児：手術の 1～2 時間前に 20～30mg/kg を単回投与する。 在胎 40 週未満の新生児：術前に体重 1kg 当たり 10mg を単回投与する。</p> <p>【嫌気性菌感染症】 成人：1000～1500mg/日を単回投与するか、500mg 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 20～30mg/kg で、単回投与するか、7.5mg/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 40mg/kg まで増量してよい。 生後 8 週未満の小児：1 日 15mg/kg を単回投与するか、7.5mg/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。</p> <p>【細菌性膣炎】 青少年：400mg 1 日 2 回を 5～7 日間投与するか、2000mg を単回投与する。</p> <p>【泌尿生殖器トリコモナス症】 成人及び青少年：2000mg を単回投与するか、200mg 1 日 3 回を 7 日間投与するか、400mg 1 日 2 回を 5～7 日間投与する。 10 歳未満の小児：40mg/kg を単回経口投与するか、15～30mg/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 2000mg を超えないこと。</p> <p>【ジアルジア症】 10 歳超：2000mg 1 日 1 回を 3 日間投与、400mg 1 日 3 回を 5 日間投与、又は 500mg 1 日 2 回を 7～10 日間投与する。 7～10 歳の小児：1000mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。 3～7 歳の小児：600～800mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。 1～3 歳の小児：500mg 1 日 1 回を 3 日間投与する。 又は、体重 1kg 当たりの用量（mg）の場合：15～40mg/kg/日を 2～3 回に分けて投与する。</p> <p>【アメーバ症】 10 歳超：400～800mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。 7～10 歳の小児：200～400mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。 3～7 歳の小児：100～200mg 1 日 4 回を 5～10 日間投与する。 1～3 歳の小児：100～200mg 1 日 3 回を 5～10 日間投与する。 又は、体重 1kg 当たりの用量（mg）の場合：35～50mg/kg/日を 3 回に分けて 5～10 日間投与する。2400mg/日を超えないこと。</p> <p>【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、500mg 1 日 2 回を上限とし、20mg/kg/日を 7～14 日間投与する。</p>
-------	--

(2011 年 3 月)

上記の内容は、国内における承認内容と異なる。

注) 本邦で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果

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

用法及び用量

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、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回500mgを1日4回投与できる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における、「禁忌及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

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、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。

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	<p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic effects</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of Metronidazole Injection, USP in pregnant women. There are published data from case-control studies, cohort studies, and 2 meta-analyses that include more than 5,000 pregnant women who used metronidazole during pregnancy. Many studies included first trimester exposures. One study showed an increased risk of cleft lip, with or without cleft palate, in infants exposed to metronidazole <i>in utero</i>; however, these findings were not confirmed. In addition, more than ten randomized, placebo-controlled clinical trials enrolled more than 5,000 pregnant women to assess the use of antibiotic treatment (including metronidazole) for bacterial vaginosis on the incidence of preterm delivery. Most studies did not show an increased risk for congenital anomalies or other adverse fetal outcomes following metronidazole exposure during pregnancy. Three studies conducted to assess the risk of infant cancer following metronidazole exposure during pregnancy did not show an increased risk; however, the ability of these studies to detect such a signal was limited.</p> <p>Metronidazole crosses the placental barrier and its effects on the human fetal organogenesis are not known. Reproduction studies have been performed in rats, rabbits and mice at doses similar to the maximum recommended daily dose based on body surface area comparisons. There was no evidence of harm to the fetus due to metronidazole.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>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. There are no data on the effects of metronidazole on milk production. Animal studies have shown the potential for tumorigenicity after oral metronidazole was administered chronically to rats and mice. This drug is not intended to be administered chronically; therefore, the clinical relevance of the findings of the animal studies is unclear. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Metronidazole Injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from Metronidazole Injection or from the underlying maternal condition. Alternatively, a nursing mother may choose to pump and discard human milk for the duration of Metronidazole Injection therapy, and for 48 hours after the last dose and feed her infant stored human milk or formula.</p>

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>B2 (2024年9月現在) <参考：分類の概要> オーストラリアの分類： B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>
---	---

(2) 小児等に関する記載

本邦における「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2024年7月)</p>	<p>Pediatric Patients In one study newborn infants appeared to demonstrate diminished capacity to eliminate metronidazole. The elimination half-life, measured during the first three 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.</p> <p>Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

アネメトロ点滴静注液 500mg と輸液及び注射剤との配合変化

アネメトロ点滴静注液 500mg と輸液又は注射剤との配合変化について検討した結果を以下に示す。ただし、この結果を以って、アネメトロ点滴静注液 500mg とこれらの輸液又は注射剤との配合を推奨するものではない。

【試験方法】

1. 試験溶液

アネメトロ点滴静注液 500mg 1本（100mL）を各配合薬剤と混和した液を試験液とした。

2. 保存条件

試験液を無色透明共栓フラスコ（密栓）に入れ、室温及び室内散光下で保存する。

3. 測定項目

外観、pH、メトロニダゾール（MNZ）及び配合薬剤の残存率 [以下の場合のみ高速液体クロマトグラフ法（HPLC 法）により測定し算出]。

1) MNZ 残存率

下記と配合する場合に測定した。

・輸液

・抗菌薬又は抗真菌薬の中で、ファイザー製品又は HPLC 法による測定方法が公開されている薬剤

2) 配合薬剤残存率

抗菌薬又は抗真菌薬の中で、ファイザー製品又は HPLC 法による測定方法が公開されている薬剤のみ測定した。

【結果】

①測定項目：外観、pH

配合薬剤 (配合量)	測定 項目	配合直後	2時間	4時間	6時間
ネオフィリン注 250mg (1本：10mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.11	8.10	8.10	8.10
ドブトレックス注射液 100mg (1本：5mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.31	5.25	5.23	5.22
イノバン注 100mg (1本：5mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.32	5.32	5.29	5.27
ペルジピン注射液 10mg (1本：10mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.30	5.29	5.30
ラシックス注 20mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	微黄色澄明	微黄色澄明
	pH	5.32	5.32	5.32	5.32
ニコリン注射液 250mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.50	5.50	5.50	5.50
アドナ注(静脈用) 50mg (1本：10mL)	外観	橙黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.34	5.34	5.33	5.33
トランサミン注 5% (1本：5mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.71	5.71	5.71	5.72
ウロナーゼ静注用 6万単位 (1本：生理食塩液 10mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.48	5.48	5.48	5.48
ヘパリンナトリウム注 N5 千単位/5mL「AY」 (3本×5mL：15mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.37	5.31	5.33	5.30
ガスター注射液 20mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.39	5.38	5.39	5.38
ゾルコセル注 2mL (1本：2mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.42	5.43	5.43	5.42
プリンペラン注射液 10mg (1本：2mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.27	5.26	5.24	5.23
ブスコパン注 20mg (1本：1mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.33	5.30	5.30	5.30
ソル・コーテフ静注用 500mg (1本：添付溶解液 4mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.32	6.32	6.31	6.31
リンデロン注 100mg(2%) (1本：5mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.04	6.04	6.04	6.04
ソル・メドロール静注用 125mg (1本：添付溶解液 2mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.82	5.82	5.82	5.82
ソセゴン注射液 15mg (1本：1mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.20	5.21	5.20	5.20
アタラックス-P 注射液(25mg/mL) (1本：1mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.30	5.30	5.30
強力ネオミノファーゲンシー静注 20mL (1本：20mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.50	5.42	5.35	5.32

配合薬剤 (配合量)	測定 項目	配合直後	2時間	4時間	6時間
タチオン注射用 100mg (1本：注射用水 2mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.32	5.31	5.31	5.30
アデラビン 9号注 1mL (1本：1mL)	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.28	5.29	5.30
ミラクリッド注射液 5万単位 (1本：1mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.29	5.30	5.30	5.30
注射用エフオーワイ 500 (1本：注射用水 5mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.29	5.27	5.28	5.28
フィニバック点滴静注用 0.25g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.28	5.28	5.26	5.27
ゲンタシン注 60 (1本：1.5mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.15	5.13	5.10	5.09
パニマイシン注射液 100mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.86	5.82	5.80	5.78
キュピシン静注用 350mg (1本：生理食塩液 7mL に溶解)	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.80	4.77	4.80	4.80
パシル点滴静注液 300mg (1本：100mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.71	4.70	4.71	4.71
クラビット点滴静注 500mg/20mL (1本：20mL)	外観	帯緑黄色 澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.07	5.07	5.07	5.07
イトリゾール注 1% [200mg] (1本：60mL ¹⁾)	外観	析出あり	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.34	5.30	5.32	5.32
ファンガード点滴用 50mg (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.27	5.29	5.27	5.27
カンサイダス点滴静注用 70mg (1本：10.5mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.44	5.46	5.37	5.42
ホスミシン S 静注用 2g (1本：注射用水 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.34	7.34	7.34	7.34
イセパシン注射液 200 (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.53	5.52	5.50	5.50
トブラシン注 60mg (1本：1.5mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.32	5.26	5.23	5.18
ハベカシン注射液 100mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.78	5.80	5.80	5.71
ファンギゾン注射用 50mg (1本：510mL ²⁾)	外観	浮遊物あり	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.01	6.08	5.97	5.93
テイコプラニン点滴静注用 200mg 「マイラン」 (1本：105mL ³⁾)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.69	5.75	5.68	5.70

1) 添付の希釈液で希釈した後、添付のフィルターでろ過する。

2) 注射用水 10mL に溶解し、溶液が透明になるまでゆっくりと振とうした後、5%ブドウ糖注射液 500mL に加えて希釈する。

3) 生理食塩液 5mL を加えてなるべく泡立てないように穏やかに溶解した液を、生理食塩液 100mL に加えて希釈する。

②測定項目：外観、pH、メトロニダゾール（MNZ）残存率

配合薬剤 (配合量)	測定項目	配合直後	2時間	4時間	6時間
20%マンニトール注射液 「YD」 (1本：100mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.39	5.36	5.35	5.35
	MNZ 残存率	100.0	100.4	100.5	100.7
アリナミン F50 注 (1本：20mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.15	5.12	5.12	5.12
	MNZ 残存率	100.0	99.8	100.7	100.2
パントール注射液 100mg (1本：1mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.30	5.28	5.28	5.28
	MNZ 残存率	100.0	100.5	100.5	100.9
ピドキサール注 10mg (1本：1mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.48	5.32	5.21	5.14
	MNZ 残存率	100.0	99.8	100.0	99.6
ビタメジン静注用 (1本：注射用水 20mL に溶解)	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.91	4.89	4.89	4.89
	MNZ 残存率	100.0	99.5	100.3	100.5
ネオラミン・スリービー液 (静注用) (1本：10mL)	外観	淡紅色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.53	4.53	4.53	4.53
	MNZ 残存率	100.0	99.9	100.0	99.5
大塚糖液 5% (100mL：1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.48	5.41	5.41	5.40
	MNZ 残存率	100.0	99.8	100.1	99.6
キリット注 5% (100mL：1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.46	5.41	5.41	5.41
	MNZ 残存率	100.0	100.2	100.3	100.4
マルトス輸液 10% (100mL：1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.47	5.39	5.38	5.38
	MNZ 残存率	100.0	99.7	99.1	99.0
20%フルクトン注 (5本×20mL：100mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.01	5.00	5.00	5.00
	MNZ 残存率	100.0	99.4	99.6	100.1
モリアミン S 注 (100mL：1本より分取)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.89	5.79	5.74	5.71
	MNZ 残存率	100.0	95.7	93.4	92.2
モリプロン F 輸液 (100mL：1本より分取)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.93	5.90	5.91	5.89
	MNZ 残存率	100.0	98.2	97.6	97.5
プロテアミン 12 注射液 (100mL：1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.01	6.00	5.99	5.99
	MNZ 残存率	100.0	91.5	84.7	83.7
アミノレバン点滴静注 (100mL：1本より分取)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.80	5.74	5.70	5.68
	MNZ 残存率	100.0	98.7	96.8	95.7
プラスアミノ輸液 (100mL：1本より分取)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.58	4.55	4.54	4.52
	MNZ 残存率	100.0	99.3	98.4	97.8
ハイカリック液 - 1 号 (100mL：1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.46	4.46	4.46	4.46
	MNZ 残存率	100.0	99.3	100.4	100.7

配合薬剤 (配合量)	測定項目	配合直後	2時間	4時間	6時間
ハイカリック液 - 2号 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.45	4.45	4.45	4.44
	MNZ 残存率	100.0	99.8	100.1	100.2
トリパレン1号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.64	4.63	4.62	4.62
	MNZ 残存率	100.0	100.4	101.1	102.0
トリパレン2号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.66	4.65	4.65	4.64
	MNZ 残存率	100.0	99.7	99.3	99.5
アミノトリパ2号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.54	5.52	5.49	5.48
	MNZ 残存率	100.0	98.6	97.8	96.7
低分子デキストランL注 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.27	5.26	5.26	5.26
	MNZ 残存率	100.0	100.4	100.3	101.3
ソリタ - T1号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.45	5.38	5.38	5.38
	MNZ 残存率	100.0	99.8	99.2	99.2
ソリタ - T2号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.06	5.04	5.04	5.04
	MNZ 残存率	100.0	99.8	99.5	99.8
ソリタ - T3号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.40	5.38	5.32	5.34
	MNZ 残存率	100.0	99.7	99.6	98.4
EL - 3号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.42	5.42	5.42	5.42
	MNZ 残存率	100.0	100.1	100.2	100.3
KN3号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.44	5.39	5.39	5.39
	MNZ 残存率	100.0	99.5	98.7	98.6
フィジオゾール3号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.78	4.78	4.78	4.78
	MNZ 残存率	100.0	100.1	101.0	100.9
ソリタ - T4号輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.41	5.38	5.38	5.38
	MNZ 残存率	100.0	101.2	101.5	101.5
大塚生食注 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.31	5.32	5.31	5.31
	MNZ 残存率	100.0	99.5	99.9	99.9
ラクテック注 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.46	5.42	5.42	5.45
	MNZ 残存率	100.0	100.0	100.0	100.1
ラクテックD輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.99	4.99	4.99	4.99
	MNZ 残存率	100.0	100.2	100.1	100.1
ポタコールR輸液 (100mL : 1本より分取)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.97	4.96	4.97	4.96
	MNZ 残存率	100.0	100.6	101.0	101.5

③測定項目：外観、pH、メトロニダゾール（MNZ）及び配合薬剤の残存率

配合薬剤 (配合量)	測定項目	配合直後	2時間	4時間	6時間	
ペントシリン注射用 2g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.35	5.29	5.27	5.26	
	MNZ 残存率	100.0	101.0	100.9	100.7	
	配合薬剤残存率	100.0	99.7	99.6	99.3	
スルペラゾン静注用 1g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.35	5.27	5.24	5.23	
	MNZ 残存率	100.0	97.8	97.9	98.2	
	配合薬剤 残存率	SBT	100.0	99.7	98.4	99.7
		CPZ	100.0	99.4	97.9	98.6
ゾシン静注用 4.5 (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.36	5.30	5.29	5.27	
	MNZ 残存率	100.0	99.5	100.5	99.6	
	配合薬剤 残存率	TAZ	100.0	100.1	100.2	100.2
		PIPC	100.0	100.2	100.3	100.2
ユナシン-S 静注用 1.5g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	7.84	7.83	7.81	7.81	
	MNZ 残存率	100.0	100.4	100.2	100.3	
	配合薬剤 残存率	SBT	100.0	99.2	100.3	100.3
		ABPC	100.0	98.7	99.6	99.2
セファメジンα 注射用 1g (1本：注射用水 3mL に溶解)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.30	5.29	5.30	5.30	
	MNZ 残存率	100.0	100.0	100.1	100.1	
	配合薬剤残存率	100.0	100.0	99.4	99.5	
パンスポリン静注用 1g (1本：生理食塩液 5mL に溶解)	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	黄色澄明	
	pH	6.27	6.28	6.27	6.26	
	MNZ 残存率	100.0	100.5	100.4	100.4	
	配合薬剤残存率	100.0	97.6	95.6	94.2	
セフメタゾン静注用 0.25g (1本：注射用水 2.5mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.30	5.27	5.26	5.27	
	MNZ 残存率	100.0	100.1	99.8	99.5	
	配合薬剤残存率	100.0	99.7	98.7	98.1	
フルマリン静注用 1g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.24	5.24	5.23	5.23	
	MNZ 残存率	100.0	99.9	100.2	100.0	
	配合薬剤残存率	100.0	99.6	99.0	98.4	
セフトリアキソンナトリウム 点滴静注用バッグ 1g「ファイザー」 (1本：添付溶解液 100mL に溶解)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.60	5.61	5.61	5.61	
	MNZ 残存率	100.0	100.3	100.4	100.7	
	配合薬剤残存率	100.0	98.8	99.3	97.2	
モダシン静注用 1g (1本：20mL ⁴⁾)	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.40	6.46	6.51	6.55	
	MNZ 残存率	100.0	99.9	98.1	100.0	
	配合薬剤残存率	100.0	99.9	99.7	99.3	

SBT：スルバクタム、CPZ：セフォペラゾン、TAZ：タゾバクタム、PIPC：ピペラシリン、ABPC：アンピシリン

4) 注射用水 5mL に溶解した液に、注射用水を加えて 20mL とする。

配合薬剤 (配合量)	測定項目	配合直後	2時間	4時間	6時間	
ファーストシン静注用 0.5g (1本：生理食塩液 10mL に溶解)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.43	6.54	6.65	6.76	
	MNZ 残存率	100.0	100.0	100.5	100.6	
	配合薬剤残存率	100.0	99.8	99.6	99.3	
注射用マキシピーム 0.5g (1本：注射用水 20mL に溶解)	外観	淡黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.27	5.24	5.23	5.22	
	MNZ 残存率	100.0	100.2	100.1	100.7	
	配合薬剤残存率	100.0	99.6	99.1	99.0	
チエナム点滴静注用 0.5g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.17	6.17	6.14	6.11	
	MNZ 残存率	100.0	100.3	99.8	100.0	
	配合薬剤 残存率	IPM	100.0	97.6	95.7	93.5
		CS	100.0	100.0	99.9	99.7
メロペン点滴用バイアル 0.25g (1本：生理食塩液 100mL に溶解)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	7.10	7.04	7.09	7.10	
	MNZ 残存率	100.0	100.6	100.8	101.3	
	配合薬剤残存率	100.0	99.5	99.1	99.2	
アミカマイシン注射液 200mg (1本：2mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.47	5.47	5.45	5.45	
	MNZ 残存率	100.0	100.7	100.3	100.4	
	配合薬剤残存率	100.0	99.7	101.3	102.9	
塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g (1本：110mL ⁵⁾)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.11	5.11	5.12	5.12	
	MNZ 残存率	100.0	100.1	100.0	99.7	
	配合薬剤残存率	100.0	98.3	98.3	98.2	
シプロキサソ注 200mg (1本：100mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	4.70	4.70	4.71	4.72	
	MNZ 残存率	100.0	100.6	100.3	100.2	
	配合薬剤残存率	100.0	100.2	100.2	100.2	
ザイボックス注射液 600mg (1本：300mL)	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	4.85	4.79	4.82	4.82	
	MNZ 残存率	100.0	100.4	99.3	98.7	
	配合薬剤残存率	100.0	100.4	100.3	100.4	
ジスロマック点滴静注用 500mg (1本：500mL ⁶⁾)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.56	6.55	6.56	6.53	
	MNZ 残存率	100.0	99.8	99.8	100.1	
	配合薬剤残存率	100.0	99.9	99.0	99.0	
ジフルカン静注液 100mg (1本：50mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.36	5.35	5.31	5.32	
	MNZ 残存率	100.0	99.7	99.7	99.5	
	配合薬剤残存率	100.0	100.3	100.3	100.5	
プロジフ静注液 100 (1本：1.25mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	6.11	6.10	6.10	6.11	
	MNZ 残存率	100.0	99.8	99.9	99.5	
	配合薬剤残存率	100.0	99.6	99.6	99.8	

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

5) 注射用水 10mL に溶解した液を、生理食塩液 100mL に加えて希釈する。

6) 注射用水 4.8mL に溶解した液に、5%ブドウ糖注射液を加えて 500mL とする。

(社内資料)

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

