

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 2013 に準拠して作成

抗トリコモナス剤

フラジール[®] 錠 250mg

Flagyl[®]
メトロニダゾール錠

剤形	発泡性素錠
製剤の規制区分	規制区分なし
規格・含量	1錠中、日局 メトロニダゾール 250mg 含有
一般名	和名：メドロニダゾール（JAN） 洋名：Metronidazole（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1961年11月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL:076-478-0032、FAX:076-478-0336（電話受付時間 8:30～17:00、 土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/

本 IF は、2015 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	12
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	12
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	12
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	12
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	13
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	13
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	14
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	14
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	14
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	14
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	15
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	15
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	2. 毒性試験	15
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 管理的事項に関する項目	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	17
6. 溶解後の安定性	5	2. 有効期間又は使用期限	17
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	3. 貯法・保存条件	17
8. 溶出性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	17
9. 生物学的試験法	6	5. 承認条件等	17
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	6. 包装	17
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	7. 容器の材質	17
12. 力価	6	8. 同一成分・同効薬	17
13. 混入する可能性のある夾雑物	6	9. 国際誕生年月日	17
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
15. 刺激性	6	11. 薬価基準収載年月日	18
16. その他	6	12. 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	18
V. 治療に関する項目	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	18
1. 効能又は効果	7	14. 再審査期間	18
2. 用法及び用量	7	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
3. 臨床成績	7	16. 各種コード	18
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 保険給付上の注意	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9	XI. 文献	19
2. 薬理作用	9	1. 引用文献	19
VII. 薬物動態に関する項目	10	2. その他の参考文献	19
1. 血中濃度の推移・測定法	10	XII. 参考資料	20
2. 薬物速度論的パラメータ	10	1. 主な外国での発売状況	20
3. 吸収	10	2. 海外における臨床支援情報	20
4. 分布	10	XIII. 備考	20
5. 代謝	10	その他の関連資料	20
6. 排泄	11		
7. トランスポーターに関する情報	11		
8. 透析等による除去率	11		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フラジール錠 250mg は、1957 年フランス、ローヌ・プーラン ローラー社研究所（現サノフィ・アベンティスグループ）で開発された抗トリコモナス剤メトロニダゾールの局所用製剤である。国内では塩野義製薬が 1961 年に輸入承認を受け、同年発売した。

また、2013 年 12 月からは、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始している。

「細菌性膣症」については、学会等（日本産科婦人科学会、日本周産期新生児医学会、性の健康医学財団）から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」で検討、評価された結果、本剤の「細菌性膣症」に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると判断された。この事前評価結果と「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2011 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 2 号）等に基づき、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い、2012 年 3 月 21 日に「細菌性膣症」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) トリコモナス膣炎に対する再評価結果における有効性評価対象例 332 例中、治癒率は 97.9%（325 例）であり、原虫再出現率は有効性評価対象例 270 例中、29.3%（79 例）であった。
- (2) 局所集中性が強く、血中、尿中へはほとんど移行を示さない。妊婦にも使用可能である。
- (3) トリコモナス膣炎に対する再評価結果における安全性評価対象例 456 例中、副作用は 10 例（2.2%）に認められ、内訳はそう痒感 5 例（1.1%）、膣壁充血 2 例（0.4%）、局所刺激 3 例（0.7%）であった。

II. 名称に関する項目

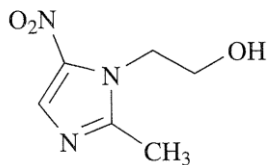
1. 販売名

- (1) 和名 : フラジール®錠 250mg
- (2) 洋名 : Flagyl®
- (3) 名称の由来 : Flagellum (鞭毛生物) + YL (語尾調整)

2. 一般名

- (1) 名 (命名法) : メトロニダゾール (JAN) [日局]
- (2) 洋名 (命名法) : Metronidazole (JAN、INN)
- (3) ステム : 抗原虫剤、放射線増感剤、メトロニダゾール誘導体 -nidazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_6H_9N_3O_3$
分子量 : 171.15

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : MTZ、MNZ
治験成分記号 : 8823RP

7. CAS 登録番号

443-48-1

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。
- (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：吸湿性なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 159～163℃
- (5) 酸塩基解離定数：pKa = 2.6（イミダゾール環）〔紫外可視吸光度測定法〕
- (6) 分配係数：0.81 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]
- (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

保存条件：室内温湿度（温度；20～26℃、湿度；25～50%RH）
白色蛍光灯下 約 1000 lx（オープンシャーレ）

試験項目：外観、含量

測定法：液体クロマトグラフィー

試験結果

- (1) 外観：時間の経過と共に徐々に、うすい黄白色からうすい緑色を帯びた黄色へ変化した。
- (2) 含量

(1ロットの成績)

試験項目	保存期間							
	試験開始時	3日	7日	14日	21日	30日	60日	90日
含量*1 (%)	99.3	99.8	99.2	100.0	99.7	99.3	99.4	98.6
残存率*2 (%)	100	100.5	99.9	100.7	100.4	100.0	100.1	99.2

*1：表示含量に対する含量 (%)

*2：初期値に対する残存率 (%) で表示

岩本健三ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1996）

3. 有効成分の確認試験法

日局「メトロニダゾール」の確認試験による。¹⁾

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法


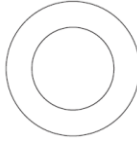

日局「メトロニダゾール」の定量法による。¹⁾

過塩素酸滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路：膈
- (2) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	フラジール錠 250mg		
有効成分	日局 メトロニダゾール		
含量 (1 錠中)	250mg		
添加物	酒石酸、ホウ酸、酒石酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、 コムギデンプン、メチルセルロース、タルク		
性状・剤形	白色円形の錠剤で水によって発泡する。		
外形			
	表面	裏面	側面
	大きさ	直径	約 15.0mm
	厚さ	約 4.0mm	
重量	約 0.95g		
識別コード	FJ761		

- (3) 製剤の物性：該当資料なし
- (4) 識別コード：上記表参照
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：
本品 1 個に水 20mL を加えて崩壊させ、遠心分離した上澄液の pH は 4.0~6.5 である。
- (6) 無菌の有無：該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照
- (2) 添加物：上記表参照
- (3) 添付溶解液の組成及び容量：該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（PTP包装、温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、フラジール錠 250mg は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(3 ロットの平均値)

試験項目	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色円形の錠剤で水によって発泡した。			
確認試験	適合	—	—	適合
pH	4.39	4.47	4.46	4.49
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量値 (%) *	101.0	100.7	100.9	101.2

* 表示量に対する含有率

(2) 無包装状態での安定性試験²⁾

フラジール錠 250mg について下記条件での安定性を検討した結果、いずれの試験条件においても規格を大きく逸脱する変化を認めなかった。

(3 ロットの平均値)

保存条件	試験項目	保存期間		
		試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
45℃、遮光、密栓 (加温保存)	性状	白色	白色	白色
	pH	4.38	4.34	4.34
	含量* (%)	101.3	101.3	100.8
室温、75%RH、 遮光 (加湿保存)	性状	白色	白色、光沢劣化	白色、光沢劣化
	pH	4.38	4.36	4.34
	含量* (%)	101.3	101.6	100.6
37℃、75%RH、 遮光 (加温・加湿保存)	性状	白色	白色、光沢劣化	白色、光沢劣化
	pH	4.38	4.35	4.33
	含量* (%)	101.3	100.8	100.4

(3 ロットの平均値)

保存条件	試験項目	保存期間		
		試験開始時	5 時間	15 時間
20℃、50,000 lx、 (曝光保存)	性状	白色	淡黄色	黄褐色
	pH	4.38	4.35	4.31
	含量* (%)	101.3	100.6	100.8

* : 表示含量に対する含量 (%)、測定法 ; 紫外可視吸光度測定法

永田耕一ほか : 塩野義製薬製造部部内報告 (1977)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

11. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 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

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

過敏症による腔壁充血等の局所刺激が起こることがある。

16. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. トリコモナス膣炎

2. 細菌性膣症

<適応菌種>

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

<適応症>

細菌性膣症

2. 用法及び用量

1. トリコモナス膣炎

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1日1回250mgを10～14日間膣内に挿入する。

2. 細菌性膣症

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1日1回250mgを7～10日間膣内に挿入する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) トリコモナス膣炎

トリコモナス膣炎に対する再評価結果における有効性評価対象例332例^注中、治癒率は97.9%（325例）であり、原虫再出現率は有効性評価対象例270例中、29.3%（79例）であった³⁾。

注：膣内局所単独投与

一次効果			遠隔成績		
有効性評価対象例数	治癒例数	治癒率* (%)	有効性評価対象例数	原虫再出現例	原虫再出現率 (%)
332	325	97.9	270	79	29.3

*：治癒率（%）＝（治癒例数/有効性評価対象例数）×100

《参考》

二施設において、投与形式による遠隔成績の原虫再出現率の比較を行ったところ、腔内局所単独、経口単独[※]、経口[※]・経膈併用の順に低率となり、配偶者[※]同時治療では再出現率はそれぞれ0%、5.4%であった^{4, 5)}。

投与形式による遠隔成績の比較

投与形式	遠隔成績		引用文献
	有効性評価対象例数	原虫再出現率 (%)	
腔内局所単独	95	38.9	4)
	29	44.8	5)
経口単独 [※]	120	22.5	4)
	77	20.7	5)
併用 (経口 [※] 、経膈)	82	12.2	4)
	16	12.5	5)
配偶者 [※] 同時治療	74	5.4	4)
	14	0	5)

※：メトロニダゾール内服錠を投与した。

2) 細菌性膣症^註

注：本療法の安全性及び有効性の根拠情報については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メトロニダゾール（細菌性膣症の効能追加）」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5ab.pdf>)を参照すること。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

いずれも該当資料なし

(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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：*Trichomonas vaginalis* の DNA

2) 作用機序：*Trichomonas vaginalis* に対し、抗原虫作用を示す⁶⁾。

抗原虫及び抗菌作用：メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。この R-NO が抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルが DNA を切断し、DNA らせん構造の不安定化を招く⁷⁻⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗トリコモナス作用 (*in vitro*)

① 標準株に対する感受性¹⁰⁾

24 時間以内にトリコモナス原虫を 99% 殺滅するに要する最小濃度は本剤 1 : 400000 (sorel 培地)

② 臨床分離株に対する感受性分布¹¹⁾

感受性分布

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

2) 抗トリコモナス作用 (マウス)

マウスの試験で本剤は 12.5 mg/kg で原虫性膿瘍形成を防止できた¹²⁾。

(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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：下記参照
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

単回投与

健康女性 12 例、妊娠初期女性 16 例、妊娠後期女性 10 例、骨盤内性器感染女性 9 例を対象として、1 日 1 回メトロニダゾール錠 250mg (1 錠) を腔内に挿入して生物学的定量法により体内移行を検討した。

2、4 時間後に測定した血中濃度は、妊娠後期女性の 1 例の 2 時間値に 2 μ g/mL 以下が測定されただけで、その他は全く血中移行を認めなかった。4 時間後の健康女性 10 例の腔内残存率は 70~95% (平均 83.0%) であった。本剤は局所集中性が強く、血中濃度としてみるべき移行を示さなかった¹³⁾。

- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内変動要因：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 : 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 : 該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ : 該当資料なし
- (4) 消失速度定数 : 該当資料なし
- (5) クリアランス : 該当資料なし
- (6) 分布容積 : 該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率 : 該当資料なし

3. 吸収

ほとんど吸収されない¹³⁾。

上記「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 : 該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性 : 該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性 : 該当資料なし
- (4) 髄液への移行性 : 該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 : 該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率 : 該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：わずかに腎より排泄される¹³⁾。

(2) 排泄率：

健康女性 12 例、妊娠初期女性 16 例、妊娠後期女性 10 例、骨盤内性器感染女性 9 例を対象として、1 日 1 回メトロニダゾール膣錠 250mg (1 錠) を膣内に挿入して生物学的定量法により体内移行を検討した。

4 時間後に測定した尿中濃度は、健康女性 8 例において 0~3 μ g/mL (平均 1.13 μ g/mL) であった。本剤は局所集中性が強く、尿中排泄としてみるべき移行を示さなかった¹³⁾。

(3) 排泄速度：該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者**

（解説）本剤の投与により過敏症の発現する危険性が高い。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

トリコモナス膣炎に対する再評価結果における安全性評価対象例 456 例中、副作用は 10 例（2.2%）に認められた¹⁴⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

現在のところ報告されていない

(3) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
過敏症 ^注		そう痒感、腔壁充血等の局所刺激、局所の発赤
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現	

注：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(解説) *Candida albicans*

発生原因：トリコモナスの死滅とそれに付随して混合感染を起こしていた細菌叢の発育抑制によって、腔内容がその出現の下地となり、カンジダの繁殖が助長される。いわゆる菌交代現象と考えられる¹⁵⁾。

処置方法：カンジダ症の治療を行う。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

トリコモナス腔炎に対する再評価結果における安全性評価対象例 456 例中、副作用は 10 例 (2.2%) に認められた¹⁴⁾。

副作用の種類と発現頻度

安全性評価対象例数	456 例
副作用発現例数	10 例
副作用発現率	2.2%
副作用発現件数	10 件

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
過敏症	そう痒感	5	1.1
	腔壁充血	2	0.4
	局所刺激	3	0.7

(調査期間：1961 年～1973 年)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項および上記参照

9. 高齢者への投与

添付文書に記載なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

添付文書に記載なし

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

本剤はPTPシートから取り出して腔内にのみ使用するよう指導すること。

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

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」参照
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 :
イヌをペントバルビタールナトリウムの麻酔下におき、本剤を 5、10、20mg/kg 静注して影響を観察した¹⁶⁾。
- 1) 動脈血圧に対して影響はなかった。
 - 2) ECG (心電図) にも変化はなかった。
 - 3) 呼吸は 20mg/kg の大量で初めて呼吸振幅の減少と呼吸数の軽度促進がみられた。
 - 4) 交感神経系及び副交感神経においても機能の亢進あるいは減退はほとんど認められなかった。
- (4) 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 :

急性毒性試験¹⁰⁾

動物種\投与経路	経口 (LD ₅₀ , mg/kg)
マウス	4300

- (2) 反復投与毒性試験 :

- 1) 亜急性毒性試験 (ラット、albino 系)
メトロニダゾール 25、50 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見はいずれも対照群に比較し変化は認められなかった¹⁰⁾。
- 2) 亜急性毒性試験 (イヌ)
メトロニダゾール 25、50、100 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、血液、病理組織学的所見はいずれも異常は認められなかった¹⁰⁾。
- 3) 慢性毒性試験 (ラット)
雌雄ラットにメトロニダゾール 75、150、300 mg/kg/日を 18 週間経口投与したところ、体重増加は 300 mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見は正常であり、組織所見では 300 mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であった¹⁷⁾。
- 4) 慢性毒性試験 (イヌ)
メトロニダゾール 75、110、150、255 mg/kg/日を 4 ヶ月間経口投与した。4 ヶ月間の生存例はそれぞれ 4/4、1/4、0/4、0/5 であり、110 mg/kg/日以上投与群の死亡例は中枢神経系症状、すなわち振戦、脱力、筋肉痙攣と著しい運動失調を示した。その他血清電解質、肝・腎機能、臓器重量、組織学的所見には異常はなかった¹⁷⁾。
- 5) 慢性毒性試験 (アカゲザル)
雌雄 (各 3 匹) にメトロニダゾール 75、150mg/kg/日を 1 週 6 日間で 52 週間経口投与した。150mg/kg/日投与群で 2 匹死亡し、死亡に先立ち衰弱、うつ状態、食欲欠乏、体重減少を来した。また、150mg/kg/日投与群で ALT (GPT) 上昇、肝細胞変化が認められた¹⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：(ラット等)

1) 催奇形性

雌ラット (Wistar 系) にメトロニダゾール 50 又は 100mg/kg/日 を交尾前 10 日間を含む 40 日間連続経口投与して、妊娠期間、出生児数、体重、死産率、生後 1 週間の死亡数を観察したが、対照群に比較して変化なく、奇形も認められなかった¹⁹⁾。

雌マウス (ddN 系) にメトロニダゾール 100 又は 200mg/kg/日 を妊娠 8 日目から 7 日間経口投与して、総着床数、生児数、生児重量、胎盤重量、胎児外形異常を観察した。

しかし、対照群に比較して顕著な差はなく、奇形も認められなかった²⁰⁾。

雌ウサギに交尾後第 4 日目又は第 8 日目から第 15 日目までメトロニダゾール 100mg/日 (約 33mg/kg/日) を経口投与したが、有害な作用は認められなかった。生存児の四肢、内臓についても奇形は認められなかった²¹⁾。

2) 精子形成、生殖力への応用

雄ラット (Wistar 系) にメトロニダゾール 100mg/kg/日 又は 1000mg/kg/日 を 15、30、60 日間連続経口投与した後、雌ラットと 10 日間交尾させたが、生殖力阻害作用は認められなかった¹⁹⁾。

(4) 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：規制区分なし

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存（発泡錠により湿気を避けること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 60 錠（6 錠× 10）

7. 容器の材質

外箱 ：紙

PTP シート ：ポリ塩化ビニル・アルミニウムラミネートフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

フラジール内服錠 250mg（塩野義製薬）、アネメトロ点滴静注液 500mg（ファイザー）、

ロゼックスゲル 0.75%（ガルデルマ）

<同効薬>

チニダゾール

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX00666000

[注] フラジール錠（旧販売名） 承認年月日：1961年8月22日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

[注] フラジール錠（旧販売名）：1963年1月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1978年5月29日

再評価結果に合わせた効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：2012年3月21日

「細菌性膣症」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

（「V-1. 効能又は効果」、「V-2. 用法及び用量」の項参照）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1976年10月28日

14. 再審査期間

再審査は実施されていない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	レセプト電 算コード
フラジール錠 250mg	105587002	2529707H1063	620007756

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011; C-4909-4912.
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 3) 富士製薬工業株式会社集計; 青河寛次, ファルマシア, 1971; 7(3): 205. を含む計 11 文献
- 4) 青河寛次, ファルマシア, 1971; 7(3): 205.
- 5) 大川知之, 日本産科婦人科学会雑誌, 1962; 14(11): 985-994.
- 6) Jennison RF. *et al.*, J Clin Pathol., 1961; 14: 431-435.
- 7) Osato, MS., Curr Pharm Des., 2000; 6(15): 1545-1555.
- 8) 山本達男 他, 日本臨牀, 2005; 63(S-11): 376-381.
- 9) Upcroft P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 2001; 14(1): 150-164.
- 10) Cosar C. *et al.*, Ann Inst Pasteur., 1959; 96(2): 238-241.
- 11) 水野重光 他, 日本産科婦人科学会雑誌, 1965; 17(8): 802.
- 12) 青河寛次 他, 産婦人科治療, 1971; 23(1): 98-102.
- 13) 青河寛次 他, 産婦人科の世界, 1976; 28(3): 231-237.
- 14) 富士製薬工業株式会社集計; 山田文夫 他, 産科と婦人科, 1963; 38(9): 1136-1144. を含む計 17 文献
- 15) 牛島陽一, 福岡医学雑誌, 1962; 53: 1071-1073.
- 16) Rhone Poulenc 社内資料, 1958; Dec. 29.
- 17) Drill VA., Executive House Washington D. C., 1961; Sep. 29.
- 18) Cosar C. *et al.*, May&Baker "Flagyl" Brochure, 1972; 9.
- 19) Ganter P. *et al.*, Gynecol Obstet., 1960; 59(5): 609-620.
- 20) 野原俊一, J Antibiot., 1966; 19(3): 163-173.
- 21) Ingham: Rhone Poulenc 研究報告, 1963.

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 フランス、ドイツ等

- ### **2. 海外における臨床支援情報**
- (1) 妊婦への投与に関する情報

 - (2) 小児への投与に関する情報

X III. 備考

その他の関連資料

® : サノフィ・アベンティスグループ登録商標