

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

抗トリコモナス剤 メトロニダゾール錠
フラジール[®]錠250mg
Flagyl [®] vaginal tablets

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：メトロニダゾール（JAN） 洋名：Metronidazole（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	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
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
医薬情報担当者の連絡先	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：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、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 https://www.fuji-pharma.jp/home

本 IF は、2023年7月改訂の添付文書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－

(2020年4月改訂)

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に審査・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が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・表現には薬機法の広告規則や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、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。

I. 概要に関する項目	2	10. 特定の背景を有する患者	14
1. 開発の経緯	2	11. その他	14
2. 製品の治療学的特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	15
3. 製品の製剤学的特性	2	1. 警告内容とその理由	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 禁忌内容とその理由	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
6. RMP の概要	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
II. 名称に関する項目	4	5. 重要な基本的注意とその理由	15
1. 販売名	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
2. 一般名	4	7. 相互作用	16
3. 構造式又は示性式	4	8. 副作用	16
4. 分子式及び分子量	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
5. 化学名（命名法）又は本質	4	10. 過量投与	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	11. 適用上の注意	16
III. 有効成分に関する項目	5	12. その他の注意	17
1. 物理化学的性質	5	IX. 非臨床試験に関する項目	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	5	1. 薬理試験	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 毒性試験	18
IV. 製剤に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	20
1. 剤形	6	1. 規制区分	20
2. 製剤の組成	6	2. 有効期間	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	3. 包装状態での貯法	20
4. 力価	6	4. 取扱い上の注意	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 患者向け資材	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 同一成分・同効薬	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 国際誕生年月日	20
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） ..	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	20
9. 溶出性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追	20
10. 容器・包装	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	20
11. 別途提供される資材類	8	その内容	21
12. その他	8	11. 再審査期間	21
V. 治療に関する項目	9	12. 投薬期間制限に関する情報	21
1. 効能又は効果	9	13. 各種コード	21
2. 効能又は効果に関連する注意	9	14. 保険給付上の注意	21
3. 用法及び用量	9	X I. 文献	22
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献	22
5. 臨床成績	9	2. その他の参考文献	22
VI. 薬効薬理に関する項目	11	X II. 参考資料	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	1. 主な外国での発売状況	23
2. 薬理作用	11	2. 海外における臨床支援情報	23
VII. 薬物動態に関する項目	12	X III. 備考	24
1. 血中濃度の推移	12	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	24
2. 薬物速度論的パラメータ	12	あたっての参考情報	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12	2. その他の関連資料	24
4. 吸収	13		
5. 分布	13		
6. 代謝	13		
7. 排泄	14		
8. トランスポーターに関する情報	14		
9. 透析等による除去率	14		

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. 製品の治療学的特性

- 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。（「V.5 臨床成績」の項参照）
- 血中、尿中へはほとんど移行を示さない。（「VII.1 血中濃度の推移」の項参照）
- 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。

3. 製品の製剤学的特性

- 水によって発泡し崩壊する錠剤である。（「IV.1 錠剤」の項参照）

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
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

(2023 年 7 月時点)

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

Ⅱ. 名称に関する項目

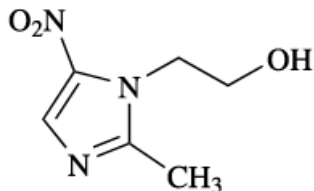
1. 販売名

- (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) 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、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) 又は本質

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

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℃
- (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

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測定法（臭化カリウム錠剤法）

<定量法>

日局「メトロニダゾール」の確認試験による¹⁾。

過塩素酸滴定法


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

発泡錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート

表示内容：FJ761

(4) 製剤の物性

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。

(5) その他

該当しない

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	有効成分	添加剤
フラジール錠 250mg	1 錠中 日局 メトロニ ダゾール 250 mg	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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。

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

(n=9 平均値)

(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。

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

(3 ロットの平均値)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

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

60錠 [6錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○トリコモナス膣炎

○細菌性膣症

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

細菌性膣症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈トリコモナス膣炎〉

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

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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^{3) -13)}。

1) トリコモナス膣炎

《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、膣内局所単独、経口単独^{*}、経口^{*}・経膣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^{3, 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 (%)	
膣内局所単独	95	38.9	3)
	29	44.8	5)
経口単独 [*]	120	22.5	3)
	77	20.7	5)
併用 (経口 [*] 、経膣)	82	12.2	3)
	16	12.5	5)
配偶者 [*] 同時治療	74	5.4	3)
	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^注

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/dl/s0521-5ab.pdf>) を参照すること。

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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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^{14) -16)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

Trichomonas vaginalis に対し、抗原虫作用を示す¹⁷⁾。

(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：

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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 $2\mu\text{g/mL}$ 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¹⁸⁾。

(解説)

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 $2\mu\text{g/mL}$ 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¹⁸⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.1 吸収

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¹⁸⁾。

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

16.5 排泄

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¹⁸⁾。

(2) 排泄率：

上記参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

16.8 その他

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。

本剤は局所集中性が強く血中濃度、尿中排泄としてみるべきほどの移行を示さなかった¹⁸⁾。

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）

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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

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

設定されていない

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
過敏症		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	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
該当資料なし
- (2) 非臨床試験に基づく情報
該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

1) 抗トリコモナス作用 (*in vitro*)

① 標準株に対する感受性¹⁹⁾

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²⁰⁾

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²¹⁾。

(2) 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²²⁾。

- 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。

(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：

単回投与毒性試験結果¹⁹⁾

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：

動物種	投与量、投与期間	主な所見
ラット albino 系	25、50mg/kg/日 1ヵ月間経口投与	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 ¹⁹⁾ 。
イヌ	25、50、100mg/kg/日 18週間経口投与	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 ¹⁹⁾ 。

雌雄 ラット	75、150、300 mg/kg/日 18週間経口投与	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 ²³⁾ 。
イヌ	75、110、150、255 mg/kg/日 4ヵ月間経口投与	4ヵ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 ²³⁾ 。
雌雄アカ ゲザル	75、150mg/kg/日 1週6日間で52週間経口 投与	150mg/kg/日投与群で2/6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 ²⁴⁾ 。

(3) 遺伝毒性試験：該当資料なし

(4) がん原性試験：該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

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²⁵⁾。

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²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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²⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験：該当資料なし

(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：規制区分なし

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ 11. 適用上の注意」を参照すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（「腔錠の使い方」）

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

フラジール内服錠 250mg（塩野義）

<同効薬>

チニダゾール腔錠 200mg、500mg「F」

7. 国際誕生年月日

不明

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
フラジール腔錠 250mg	2008年3月13日	22000AMX00666000	2008年6月20日	1961年11月

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

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

「細菌性腔症」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）

10. 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

11. 再審査期間

再審査は実施されていない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

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
フラジール錠 250mg	2529707H1063	2529707H1063	105587002	620007756

14. 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) 青河寛次: ファルマシア. 1971; 7 (3): 205 - 211
- 4) 長峰敏治 他: 臨床婦人科産科. 1961; 15 (9): 769 - 775
- 5) 大川知之: 日本産科婦人科学会雑誌. 1962; 14 (11): 57 - 66
- 6) 松本道夫 他: 臨床婦人科産科. 1962; 16 (2): 151 - 155
- 7) 小森昭: 産婦人科の世界. 1962; 14 (3): 276 - 277
- 8) 伊藤敬 他: 産科と婦人科. 1963; 30 (10): 1273 - 1278
- 9) 野中正寛: 産婦人科の世界. 1963; 15 (3): 395 - 398
- 10) 辻 啓 他: 新薬と臨床. 1965; 14 (1): 63 - 71
- 11) 山田文夫: 産科と婦人科. 1963; 38 (9): 1136 - 1144
- 12) 飯田和質 他: 北陸産科婦人科学会雑誌. 1963; 5 (3 - 4): 40 - 42
- 13) 富山忠彦 他: 産婦中四会. 1964; 13 (1): 11 - 17
- 14) Osato, MS. : Curr Pharm Des. 2000; 6 (15): 1545 - 1555 (PMID: 10974151)
- 15) 山本達男 他: 日本臨牀. 2005; 63 (S - 11): 376 - 381
- 16) Upcroft P, et al. : Clin Microbiol Rev. 2001; 14 (1): 150 - 164 (PMID: 11148007)
- 17) Jennison R F, et al. : J Clin Pathol. 1961; 14: 431 - 435 (PMID: 13789871)
- 18) 青河寛次 他, 産婦人科の世界, 1976; 28(3): 231-237
- 19) Cosar C. et al. : Ann Inst Pasteur. 1959; 96(2): 238-241 (PMID: 13627590)
- 20) 水野重光 他: 日本産科婦人科学会雑誌, 1965; 17(8): 802
- 21) 青河寛次 他: 産婦人科治療, 1971; 23(1): 98-102
- 22) Rhone Poulenc: 社内資料, 1958; Dec. 29
- 23) Drill VA. : Excutive Hause Washington D. C., 1961; Sep. 29
- 24) Cosar C. et al. : May&Baker "Flagyl" Brochure, 1972; 9.
- 25) Ganter P. et al. : Gynecol Obstet., 1960; 59(5): 609-620 (PMID: 13703387)
- 26) 野原俊一: J Antibiot., 1966; 19(3): 163-173
- 27) Ingham: Rhone Poulenc 研究報告, 1963

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

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

(1) 粉碎：該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性：該当しない

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。