

貯 法：室温保存
有効期間：5年

抗原虫剤
日本薬局方 メトロニダゾール錠

処方箋医薬品^注

フラジール[®]内服錠250mg

FLAGYL[®] Oral Tablets

 シオノギ製薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

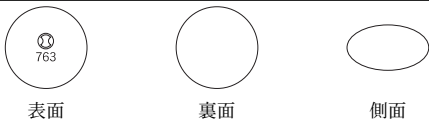
- 2.1 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者
2.2 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く）
[中枢神経系症状があらわれることがある。] [7.1、9.1.2、11.1.2 参照]
2.3 妊娠3ヵ月以内の女性（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く） [9.5.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フラジール内服錠 250mg
有効成分	1錠中 メトロニダゾール 250mg
添加剤	コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	フラジール内服錠 250mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠である。
外形	
大きさ	直径 約 10.8mm 厚さ 約 6.0mm
質量	約 0.6g
識別コード	㊉ 763

4. 効能・効果

○ トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

○ 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＞

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

骨盤内炎症性疾患

腹膜炎、腹腔内膿瘍

肝膿瘍

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）

○ 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・ピビア、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

○ ヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

○ アメーバ赤痢

○ ランブル鞭毛虫感染症

5. 効能・効果に関連する注意

＜感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）＞

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾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。

＜ヘリコバクター・ピロリ感染症＞

5.2 プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。

5.3 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

5.4 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

5.5 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

5.6 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合は、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

6. 用法・用量

＜トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）＞

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回250mgを1日2回、10日間経口投与する。

＜嫌気性菌感染症＞

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回又は4回経口投与する。

＜感染性腸炎＞

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日4回又は1回500mgを1日3回、10～14日間経口投与する。

＜細菌性膣症＞

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回250mgを1日3回又は1回500mgを1日2回7日間経口投与する。

＜ヘリコバクター・ピロリ感染症＞

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプ

フラジール内服錠 (2)

インヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

〈アメーバ赤痢〉

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10日間経口投与する。

なお、症状に応じて1回750mgを1日3回経口投与する。

〈ランブル鞭毛虫感染症〉

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日3回5～7日間経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 末梢神経障害、中枢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や1500mg/日以上の高用量投与時には、副作用の発現に十分注意すること。
[2.2、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

- 7.2 プロトンポンプインヒビターは、以下のいずれか1剤を選択する。
- ・ランソプラゾールとして1回30mg
 - ・オメプラゾールとして1回20mg
 - ・ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg
 - ・エソメプラゾールとして1回20mg
 - ・ボノプラザンとして1回20mg

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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 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]

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

- 8.4 プロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン)及びアモキシシリン水和物の添付文書に記載されている使用上の注意を必ず確認すること。

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 脳膿瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。
[2.2、7.1、11.1.2参照]

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。
[8.3、11.1.7参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析患者

本薬の注射剤において、メトロニダゾール500mgの単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約45%が除去されたとの報告がある²⁾。

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。

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

投与しないこと。ただし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。
[2.3、16.3.2参照]

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

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。
[16.3.2参照]

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。
[16.3.3参照]

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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	腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤(内用液)	ジスルフィラム-アルコール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血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状(錯乱等)が出現することがある。	機序は不明である。
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。	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。
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。	機序は不明である。
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。	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。
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。	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。	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。	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。

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。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 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]

11.1.2 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。
[2.2、7.1、9.1.2参照]

11.1.3 無菌性髄膜炎(頻度不明)

項部硬直、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)、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、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)

[8.3、9.1.3 参照]

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

11.1.8 出血性大腸炎 (頻度不明)

腹痛、血便、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

〈トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性陰症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症)

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感
血液	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後 4 週間以降の時点で実施することが望ましい。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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³⁾、⁴⁾、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが³⁾、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⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康女性 5 例にメトロニダゾール内服錠 250mg を単回経口投与したときの血中濃度を図 16-1 に示す。血中濃度は 2 時間後に最高値を示した⁶⁾。

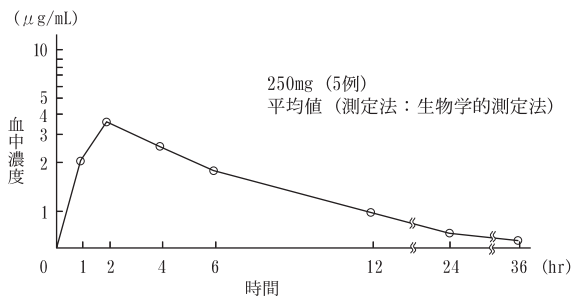


図16-1 経口投与時の血中濃度

16.3 分布

16.3.1 腔内への移行

婦人科入院患者 1 群 3~5 例にメトロニダゾール内服錠 250mg を単回経口投与した場合、症例によって多少の変動を認めたが、4 時間後まで十分な抗原虫濃度を示した⁶⁾。

16.3.2 胎児への移行

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200mg^注を 3 時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた⁷⁾ (外国人データ)。[9.5.1、9.5.2 参照]

16.3.3 母乳中への移行

平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200mg^注を単回経口投与し、4 時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は投与後 4 時間目では 3.4 μg/mL、8 時間目では 2.2 μg/mL、12 時間目では 1.3 μg/mL で母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は検出限界以下~0.4 μg/mL と極めて微量であった⁸⁾ (測定法: polarography) (外国人データ)。[9.6 参照]

16.3.4 血漿蛋白結合率

平衡透析法にて測定された血漿蛋白結合率は 1 μg/mL の濃度では 8.1%、10 μg/mL の濃度では 11.2%であった⁹⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

主として肝臓で代謝される。

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が 30~40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール (ヒドロキシメトロニダゾール) 及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で 40~50%を占めた¹⁰⁾ (外国人データ)。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¹¹⁾。

16.5 排泄

健康女性 3 例にメトロニダゾール内服錠 250mg を単回経口投与したときの 48 時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では 9.2%であった⁶⁾。

注) 本剤の承認された用量の 1 回服用最小量は 250mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〉

17.1.1 国内臨床成績

プロトンポンプインヒビター/アモキシシリン水和物/メトロニダゾール併用療法 (PPI/AM 療法) は承認の用法・用量 (プロトンポンプインヒビター常用量+アモキシシリン水和物 750mg+メトロニダゾール 250mg 1 日 2 回、7 日間) において、81.7~100%の除菌効果^{*}が得られる治療法であることが報告されている。

※: 評価基準等が異なる複数の臨床研究成績^{12)~14)}に基づき記載

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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^{15)~17)}。

18.2 薬理作用

Trichomonas vaginalis に対し、抗原虫作用を示す¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトロニダゾール

(Metronidazole) (JAN) [日局]

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

分子式：C₆H₉N₃O₃

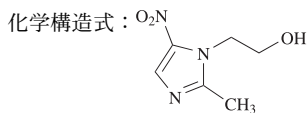
分子量：171.15

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

光によって黄褐色になる。



融点：159～163℃

分配係数：0.81 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 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
- 2) Somogyi, A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983;25:683-687 [201500263]
- 3) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1972;48:721-729 [197200266]
- 4) Roe, F. J. C. et al. : Surgery. 1983;93:158-164 [198302421]
- 5) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1979;63:863-868 [197901172]
- 6) 青河寛次ほか：産婦人科の世界. 1971;23:183-186 [197100108]
- 7) Gray, M. S. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1961;68:723-729 [196100046]
- 8) Gray, M. S. et al. : Br. J. Vener. Dis. 1961;37:278-279 [196100028]
- 9) Schwartz, D. E. et al. : Chemotherapy. 1976;22:19-29 [197600810]
- 10) Stambaugh, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968;161:373-381 [196800111]
- 11) Pearce, R. E. et al. : Drug Metab. Dispos. 2013;41:1686-1694 [201401294]
- 12) Shimoyama, T. et al. : J. Gastroenterol. 2004;39:927-930 [200701312]
- 13) 沖本忠義ほか：第9回日本ヘリコバクター学会学術抄録集. 松本:2003. p46 [200701304]
- 14) Isomoto, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2003;18:101-107 [200701301]
- 15) Osato, MS. : Curr. Pharm. Des. 2000;6:1545-1555 [200701302]
- 16) 山本達男ほか：日本臨牀. 2005;63:376-381 [200602102]
- 17) Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev. 2001;14:150-164 [200701303]

18) Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol. 1961;14:431-435 [196100029]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島2丁目5番1号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目1番8号