

◎フラジール内服錠 [内], ▼アネメトロ点滴静注液 [注], ▼フラジール膣錠 [外]

【重要度】★ 【一般製剤名】メトロニダゾール (U) Metronidazole 【分類】抗原虫剤・嫌気性菌感染症治療剤

【単位】◎250mg/錠, ▼500mg/V [100mL], ▼250mg/膣錠

【常用量】

- トリコモナス症 (膣トリコモナスによる感染症) : 1クールとして, 1回 250mg を1日2回, 10日間
- 嫌気性菌感染症 : 1回 500mg を1日3回または4回
- 感染性腸炎 : 1回 250mg を1日4回または1回 500mg を1日3回, 10~14日間
- 細菌性膣症 : 1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間
- ヘリコバクター・ピロリ感染症 : 1回 250mg を1日2回, 7日間 [AMPC, CAM, PPIによる不成功例への2次治療としてAMPC, PPIと併用]
- アメーバ赤痢 : 1回 500mg を1日3回10日間 [症状に応じて1回 750mgに増量]
- ランブル鞭毛虫感染症 : 1回 250mg を1日3回, 5~7日間
- 注射剤 : 嫌気性菌感染症, CD腸炎, アメーバ赤痢に対して1回 500mg を1日3回 [最大4回]
- 非重症 CDI : 1回 500mg, 1日3回, 10日間 (CDI ガイドライン 2020)

おおよそ1クール以上の投与が必要な場合は1週間程度間隔をあける (神経毒性の回避)

【用法】

■経口剤 : 1日2~4回

■注射剤 : 20分以上かけて点滴静注

※10日以上の投与は1500mg/日以上での投与量では神経毒性に注意

【透析患者への投与方法】50%に減量 [常用量は7.5mg/kgを6hr毎] (サンフォード感染症治療ガイド) 注射剤では水, Na過剰に注意 (1)

【その他の報告】100%量をHD後に投与 (12) HD後の投与を推奨 (3,11) 活性代謝物が蓄積するため50%に減量, 12hr毎に投与 (3)

CDADに1回250mgを1日3回投与。ただし悪心・嘔吐などの消化器症状や頭痛・めまい・痙攣などの精神神経症状や末梢神経障害が現れたときには減量する (5) CDADに250~750mg/日投与にて有効 [500~750mg/日の選択が多い] (鈴木大介, 他: 日病薬誌 51: 1009-13, 2015)

投与間隔を12~24hrに延長 [米国では通常8hr毎投与] (4,10)

未変化体および主な代謝物はHDで急速に除去されるため減量の必要はない (U,11)

長期投与時 (65日) に発現した脳症のHD症例 (Mimura Y, et al: Hemodial Int 2020 PMID: 33460224)

【ピロリ除菌】2次除菌には1回250mg, 1日2回 [1錠に減量した際の効果に関するエビデンスがない] (5)

減量せず適用可 (Seyyed Majidi M, et al: Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2018 PMID: 29564060)

【PD】出口部およびトンネル感染に1回400mgを1日3回 (Li PK, et al: Perit Dial Int 30: 393-423, 2010) 減量必要 (11) 50%に減量 (サンフォード感染症治療ガイド) 減量の必要なし (12) 減量の必要なく, PD液中へも治療濃度が移行する (Guay DR, et al: Antimicrob Agents Chemother 1984 PMID: 6721462)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 10mL/min以上: 減量の必要なし, Ccr 10mL/min未満: 50%に減量 (サンフォード感染症治療ガイド)

【その他の報告】減量の必要なし (7)

Ccr > 50mL/min : 常用量を8hr毎, Ccr 10~50mL/min : 常用量を8~12hr毎, Ccr < 10mL/min : 常用量を12~24hr毎 (10)

腎機能低下時も減量の必要なし (12)

GFR 10mL/min以上 : 8hr毎, GFR < 10mL/min : 8~12hr毎 (3)

未変化体の全身クリアランスは腎機能低下の影響を受けないが, 水酸化体およびアセチル水酸化体 (より影響が大きい) の蓄積性が高くなる (Bergan T, et al: Chemotherapy 1986 PMID: 3731917)

■注射剤 : 水, Na過剰に注意 (1) 腎機能低下によりヒドロキシ体のAUCが増加する傾向がある (1)

【特徴】アメーバ赤痢, ランブル鞭毛虫症, 膣トリコモナス症に有効な薬剤。偽膜性大腸炎の原因菌C.difficileにも有効。トリコモナス原虫の増殖抑制は核酸合成及び電子伝達系への阻害作用によると考えられる。本剤が無効な場合はチニダゾールを用いる。

【主な副作用・毒性】中枢・末梢神経障害, 無菌性髄膜炎, SJS, TEN, 急性肝炎, 白血球減少, 出血性大腸炎, 発疹, 食欲不振, 味覚異常, 下痢, 肝機能障害, 発熱など。

【安全性に関する情報】腎不全患者で短期間使用で痙攣を生じたという報告 (Am J Med Sci 319: 338-9, 2000) 脳症発現の報告 (Nephron 89: 108-9, 2001) がある。脳症発現はまれで, 服用期間や投与量との関連も明らかでなく, MRI異常が指摘されることが多く, 中止により回復する (Kuriyama A, et al: Clin Neuropharmacol 2011 PMID: 21996645) 10日を超えて投与する場合には中枢・末梢神経障害に注意 (1)

アンタビユース様作用あり飲酒を避ける (1)

100mg/日5日間で脳症を発現したHD症例 (元志宏, 他: 透析会誌 57: 211-215, 2024)

【モニターすべき項目】糞便検査, 定期的に肝機能検査

【吸収】90~100% (11) 99% (13)

【F】100% (1,10) 最低80% (U) 初回通過効果はほとんど受けない (11) 90% (14) ゲルでの経腸吸収率56% (Cunningham FE, et al: J Clin Pharmacol 1994 PMID: 7876396)

【tmax】1~2hr (U) 2hr (1) 2.8hr (13) 【Cmax】1回500mgを1日3回経口投与後の定常状態19.8 μ g/mL (13) 500mgを20分点滴で13.1 μ g/mL (1)

【代謝】肝代謝される (1) 主に側鎖酸化およびグルクロン酸抱合により2-hydroxymethyl (活性あり) と他の代謝物に代謝される (U) 主代謝物である水酸化体への変換にはCYP2A6が関与 (1) 未変化体に対する活性はヒドロキシ体65%, 酸化代謝物5% (1) CYP2A6により水酸化 (Pearce RE, et al: Drug Metab Dispos 2013 PMID: 23813797) 肝機能障害により水酸化体への変換が障害される (Muscara MN, et al: Br J Clin Pharmacol 1995 PMID: 8703652)

【排泄】尿中未変化体排泄率9.2% [po, 48hr まで] (1) 10%以下 (10) 10% (13) 40% (14) 20% (12) 尿中回収率60~80%でこのうち約20%が未変化体 (U) 糞便中排泄率6~15%で不活性代謝物ほとんど糞便中に排泄 (U) 尿中回収率60% [iv] (1)

【CL】50mL/min (10) 1.3mL/min/kg, 肝硬変で低下 (13) 3.10L/hr [iv] (1) 【非腎CL/総CL】85% (10) 【腎CL】約10mL/min/1.73m² (U)

【t1/2】6~14hr (2,10,12) 6.5hr (8) 8hr (10) 6~9hr (11) 11hr (14) 8.5hr, 肝硬変で延長 (13) 正常肝機能者: 8hr (6~12hr)、アルコール性肝機能異常者: 18hr (10~29hr) (U) ヒドロキシ体18.8hr (1)

【ESRDのt1/2】8~15hr (8,10) 7~21hr (12) 未変化体の半減期は不変だが、主な代謝物は蓄積 (Surgery 93:149-53, 1983)

【蛋白結合率】8~11% (1) 15%以下 (1) 20%以下 (U,10) 0~20% (11) 8~20% (6) 20% (8,12) 11% (13)

【Vd】0.8L/kg [iv] (1) 約0.55L/kg (U) 0.9L/kg (6) 0.7L/kg (10) 0.6~1.1L/kg (11) 0.65L/kg (14) 0.74L/kg (13) 0.25~0.85L/kg (12)

【透析患者のVd】0.60L/kg (Somogyi A, et al: Eur J Clin Pharmacol 1983 PMID: 6662167)

【MW】171.15

【透析性】50%以上 (6) 除去率は高く51.5%, 水酸化物は44.9% (Somogyi A, et al: Eur J Clin Pharmacol 1983 PMID: 6662167) HDにより未変化体と主な代謝物は急速に除去される (U) 点滴静注直後のHDにより投与量の約45%が除去 (1) 【HD時t1/2】2.14hr (Somogyi A, et al: Eur J Clin Pharmacol 1983 PMID: 6662167) 2.6hr (U) 【透析CL】125mL/min (Somogyi A, et al: Eur J Clin Pharmacol 1983 PMID: 6662167)

【PD】投与量 (500mg i.v.) の約10%が7.5hrで除去 (Antimicrob Agents Chemother 24: 950-1,1983)

【PD-CL】4.49mL/kg/hr (Antimicrob Agents Chemother 25: 306-10,1984) 4.5mL/min (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997)

【TDMのポイント】有効治療域1~2.5 μ g/mL (14) 安全性が高いためTDMの必要はない。臨床効果と関連するPK-PDパラメータはCmax/MIC, AUC/MIC B. fragilisのMICが2mg/Lであれば, 24hr毎投与でもAUC/MIC 70以上が得られるが, MIC 4mg/Lになると分割投与が必要 (Sprandel KA, et al: Diagn Microbiol Infect Dis 2006 PMID: 16887471)

糞便中濃度は下痢の改善とともに低下する (Bolton RP, et al: Gut 1986 PMID: 3781329)

【OW係数】1.18 (11) 0.81 [1-オクタノール水系, pH7.4] (1)

【相互作用】アルデヒド脱水素酵素を阻害するアントラプース様の作用あり, 治療中は禁酒 [エタノール含有製剤注意] (1) ワルファリンの作用を増強 (Tirkkonen T, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 639-47, 2004) P-gpの阻害作用はない (Kim KA, et al: Eur J Clin Pharmacol 66: 721-5, 2010) プスルファン, 5-FU, シクロスポリンの血中濃度上昇の可能性 (1) ワルファリンとの相互作用はS体ワルファリンとの間に生じる (O' Reilly RA: N Engl J Med 1976 PMID: 934223) 開始時にワルファリンの用量を2/3に減らす (Holt RK, et al: Drug Metabol Drug Interact 2010 PMID: 21417792)

細胞培養によるとCYP2C8, 2C9, 3A4の発現量が低下する (Kudo T, et al: Xenobiotica 2015 PMID: 25470432)

【主な臨床報告】CD腸炎に対してVCMと同等の効果であり, 併用により副作用が多い (Li R, et al: PLoS One 2015 PMID: 26444424)

【備考】経口投与不可能なCD関連腸炎に対してフラジール錠250mg \times 3/日の経直腸的投与による効果 (10日間投与) が報告 (原 弘土, 他: 日化療会誌 58: 125-7, 2010) 細菌性腸症の適応菌種は, 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

【更新日】20240806

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。