

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メトロニダゾール	
	販売名：フラジール内服錠 250mg、フラジール膣錠 250mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	(1) 社団法人 日本産科婦人科学会 (2) 社団法人 日本周産期新生児医学会 (3) 財団法人 性の健康医学財団	
要望内容	効能・効果	流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となる細菌性膣症の治療
	用法・用量	メトロニダゾール 500mg、1日2回7日間内服 メトロニダゾール 250mg、1日3回7日間内服 メトロニダゾール膣錠 (250mg 含有)、1日1回7～10日間投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 2.1 医療上の重篤性

細菌性膣症は、膣内細菌叢の乱れにより起こるとされ、繁殖した雑菌が上行した場合、子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎などが起こるとされている。特に、妊娠中の細菌性膣症は、切迫流産・切迫早産から流産・早産を引き起こす一因とされる。

したがって、「病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患（区分イ）」に該当すると判断した。

### 2.2 医療上の有用性

米国疾病予防管理センター（以下、CDC）の性感染症治療ガイドライン（Centers for Disease Control and Prevention ; Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010<sup>1)</sup>）では、細菌性膣症の治療にクリンダマイシンとメトロニダゾールが推奨されており、症状のあるすべての女性に対して治療は必要であるとされている。また、海外では、メトロニダゾールは細菌性膣症や非特異性膣炎の効能・効果で承認を取得している。

したがって、「欧米において標準的療法に位置づけられている（区分ウ）」に位置づけられる。

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
販売名	Flagyl <sup>®</sup> (metronidazole tablets) <sup>2)</sup>
効能・効果	症候性トリコモナス症、無症候性トリコモナス症、無症候性パートナーの治療、アメーバ症、嫌気性菌感染症
用法・用量	<p>*高齢者ではメトロニダゾールの薬物動態が変化する可能性があるため、その変化に応じてメトロニダゾール用量を調節するために血清中濃度のモニタリングが必要な場合がある。</p> <p>トリコモナス症：</p> <p>&lt;女性&gt;</p> <p>1日投与—2gのFlagylを単回投与するか又は同日に1gずつ2分割投与する。 7日間投与—1日3回250mgを7日間連続投与する。1日投与と比較して7日間投与の方が膣スミア及び症状によって評価した治癒率が高いことが対照比較試験から示唆されている。</p> <p>*用法を個別に調節すること。単回投与は7日間投与の継続が期待できない患者では、特に監督下で投与した場合に確実な服薬遵守が期待できる。7日間投与では、適切な治療を行うために十分な期間にわたり患者を性交渉から保護することによって再感染を防ぐことができる。また、どちらの用法が適しているかは患者によって異なる。</p> <p>*妊娠している患者には妊娠第1期中は投与すべきではない。他の治療では不十分な妊娠している患者に1日療法を用いるべきではない。血清中濃度の上昇を引き起こし、胎児循環に入る可能性がある。</p> <p>*反復コースが必要な場合は、コース間に4～6週間の間隔を置き、適切な検査法によってトリコモナス原虫の存在を再確認することを推奨する。再治療の前後には総白血球数及び白血球分画の測定を行うこと。</p> <p>&lt;男性&gt;女性の場合と同様に用法を個別に調節すること。</p> <p>アメーバ症：</p> <p>&lt;成人&gt;</p> <p>急性腸アメーバ症（急性アメーバ赤痢）：1日3回750mgを5～10日間経口投与する。</p> <p>アメーバ性肝膿瘍：1日3回500mg又は750mgを5～10日間経口投与する。</p> <p>&lt;小児&gt;</p> <p>35～50 mg/kg/24時間を3回に分けて10日間経口投与する。</p> <p>嫌気性細菌感染症：</p> <p>*極めて重篤な嫌気性細菌感染の治療には、通常は初期にFlagyl I.V.（メトロニダゾール塩酸塩）又はFlagyl I.V. RTU<sup>®</sup>（メトロニダゾール）を投与</p>

	<p>する。</p> <p>*通常の成人経口用量は6時間毎7.5mg/kg（70kg成人では約500mg）である。24時間に4gの上限を超えてはならない。</p> <p>*通常の治療期間は7～10日間である。しかし、骨及び関節の感染、下気道感染及び心内膜感染にはさらに長期の治療が必要な場合がある。</p> <p>*重度の肝疾患のある患者はメトロニダゾールの代謝速度が遅く、メトロニダゾール及びその代謝物が血漿中に蓄積する。したがって、この種の患者には通常の推奨用量より低い用量を慎重に投与すること。メトロニダゾールの血漿中濃度及び毒性の綿密なモニタリングを行うことが望ましい。</p> <p>*無尿患者では蓄積した代謝物が透析によって速やかに除去できるため、Flagylの用量を減量しないこと。</p>
承認年月（又は米国における開発の有無）	1963年7月
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊婦</p> <p>催奇形性 - 胎児危険度分類 B。メトロニダゾールは胎盤関門を通過し、胎児循環に速やかに入る。ヒト用量の5倍までの用量でラットにおける繁殖試験が実施されており、メトロニダゾールに起因する生殖能力の低下や胎児への有害作用の所見は認められなかった。体重換算用量を基準とする標準的ヒト推奨用量（750mg/day）の約1.5倍である20mg/kg/dayでメトロニダゾールを妊娠マウスに経口投与した場合に、胎仔毒性は認められなかった。しかし、本剤をマウスに腹腔内投与した1件の小規模試験において数例の子宮内胎児死亡が観察された。これらの結果と本剤との因果関係は不明である。しかし、妊婦における十分な対照を置いた試験は実施されていない。動物繁殖試験によりヒトへの影響が予測できるとは限らないが、メトロニダゾールはげっ歯類における発癌性物質であるため、妊娠中の本剤の使用は明らかに必要な場合に限ること。</p> <p>妊娠中のトリコモナス症に対するFlagylの使用は、他の治療では不十分な患者に限ること。メトロニダゾールは胎盤関門を通過し、ヒト胎児器官形成に対する本剤の影響は不明であるため、妊娠中のトリコモナス症に対するFlagylの使用は慎重に検討すること。</p>
販売名	MetroGel-Vaginal <sup>®</sup> (metronidazole vaginal gel) 0.75% Vaginal Gel <sup>3)</sup>
効能・効果	<u>細菌性膣症</u>
用法・用量	<p>1容器は5gでメトロニダゾール37.5mgを含む。</p> <p>・1日1回（就寝時）5gを5日間、膣内投与</p>

	<p>・1日2回（朝夕）5g ずつを5日間、腔内投与</p> <p>禁忌：メトロニダゾール、パラベン、他の製剤成分又はニトロイミダゾール誘導体に対する過敏症歴のある患者</p> <p>警告：</p> <p>*痙攣発作及び末梢神経障害が経口投与及び静脈内投与で報告されており、神経学的異常の兆候が見られた場合は速やかな投与中止が必要であり、中枢神経系疾病のある患者への投与は注意を要する。</p> <p>*ジスルフィラムとの併用経口投与でアルコール中毒患者に精神病性反応が報告されており、2週間以内にジスルフィラム投与をうけた患者には使用してはならない。</p> <p>使用上の注意：</p> <p>*重症肝臓病患者は代謝が遅く蓄積するため、注意して投与しなければならない。</p> <p>*治療中又は治療直後、6～10%の患者にカンジダ症の症状が増強する。</p> <p>*アルコールに対するジスルフィラム様反応が経口投与で報告されており、ゲル腔内投与でもその可能性は否定できない。</p> <p>*眼の炎症及び刺激を引き起こす成分を含む。異常のある場合は大量の冷たい水道水で眼を洗うこと。</p> <p>*治療中はアルコール摂取に注意し、経口投与時よりも血中濃度は低いアルコールとの相互作用の可能性を患者に伝えること。</p> <p>*ワルファリンなど抗凝固剤（抗凝固作用を増強してプロトロンビン時間を延長）、リチウム（血清中リチウム濃度上昇）、シメチジン（メトロニダゾールの半減期延長及びクリアランス低下）との相互作用あり。</p> <p>妊娠：妊娠中は明らかに必要な場合のみ使用すること。</p> <p>授乳：母体への重要性を考慮して授乳中止又は投薬中止を決定すること。</p> <p>小児：小児における安全性及び有効性は確立されていない。</p>
承認年月（又は米国における開発の有無）	不明
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊娠：催奇形性</p> <p>現在のところ妊婦患者への使用に関する経験はない。メトロニダゾールは速やかに胎盤関門を通過して胎児循環に入る。ヒトの推奨用量の6倍用量（<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>に基づく）をマウスに経口投与したとき、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった；本剤を腹腔内投与した1件の小規模試験において数例の子宮内胎児死亡が観察された。これらの結果と本剤との因果関係は不明である。動物繁殖試験によりヒトへの影響が予測できるとは限らず、メト</p>

	ロニダゾールはげっ歯類における発癌性物質であるため、妊娠中の本剤の使用は明らかに必要な場合に限ること。
2) 英国	
販売名	Flagyl™ Tablets <sup>4)</sup>
効能・効果	<p>*Flagyl は、特定又は原因であると思われる嫌気性菌による感染症治療又はその予防に用いられる。</p> <p>*Flagyl は、特に広範囲にわたる病原性微生物（バクテロイデス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、嫌気性球菌とガードネラ属）に対し作用する。トリコモナス、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫、バランチジウム属に対しても作用する。適応症を以下に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.嫌気性菌（特にバクテロイデス属と嫌気性連鎖球菌）による術後感染症の予防</li> <li>2.病原嫌気性菌による敗血症、菌血症、腹膜炎、脳膿瘍、壊死性肺炎、骨髄炎、産褥敗血症、骨盤膿瘍、骨盤蜂巣炎及び術後感染症治療</li> <li>3.女性（トリコモナス膣炎）、男性（尿生殖器トリコモナス症）</li> <li>4.細菌性膣症（別名非特異性膣炎、嫌気性膣症又はガードネラ膣炎）</li> <li>5.アメーバ症（腸内、腸外疾患及び無症候性嚢胞）</li> <li>6.ジアルジア症</li> <li>7.急性潰瘍性歯肉炎</li> <li>8.嫌気菌による下肢潰瘍と褥瘡</li> <li>9.急性歯感染症（例：急性歯冠周囲炎と急性先端感染症）</li> </ol>
用法・用量	<p>*経口投与</p> <p>*Flagyl 錠は水で服用すべきである（噛み砕くべきでない）。服用は食事の間又は食後に行うことが推奨される。</p> <p>*嫌気性菌感染症：Flagyl による治療期間はおよそ7日間。ただし、臨床的、細菌学的に評価された患者状態の重篤性に基づく。</p> <p>*嫌気性菌感染症に対する予防：主に腹部（特に結腸・直腸）及び婦人科手術</p> <p>&lt;大人&gt; 術前 24 時間、8 時間毎に 400mg 服用し、術後患者が錠剤を服用できるまで静注又は直腸投与</p> <p>&lt;小児&gt; 8 時間毎に 7.5mg/kg</p> <p>*確立した嫌気性感染症の治療</p> <p>&lt;大人&gt; 800mg、続いて 8 時間毎に 400mg</p> <p>&lt;小児&gt; 8 時間毎に 7.5mg/kg</p> <p>*細菌性膣症</p> <p>&lt;大人&gt; 400mg 1 日 2 回、7 日投与</p> <p>2g 単回投与</p>

承認年月（又は英国における開発の有無）	1998年9月
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊婦及び授乳婦への投与</p> <p>妊婦に Flagyl を投与した場合の安全性に関する知見は十分でないが、明らかな不良転帰を認めることなく長年にわたって広く使用されている。しかし、他の薬剤と同様、医師が不可欠と判断しない限り、Flagyl を妊婦又は授乳婦に投与しないこと。投与する場合、短期高用量療法は推奨されない。</p>
販売名	Flagyl <sup>TM</sup> S Suspension <sup>5)</sup>
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.嫌気性菌（特にバクテロイデス属と嫌気性連鎖球菌）による術後感染症の予防</li> <li>2.女性（トリコモナス膣炎）、男性（尿生殖器トリコモナス症）</li> <li>3.アメーバ症（腸内、腸外疾患及び無症候性嚢胞）</li> <li>4.ジアルジア症</li> <li>5.急性潰瘍性歯肉炎</li> <li>6.嫌気性菌による下肢潰瘍と褥瘡</li> <li>7.急性歯性感染症（例：急性歯冠周囲炎と急性先端感染症）</li> <li>8.病原嫌気性菌による敗血症、菌血症、腹膜炎、脳膿瘍、壊死性肺炎、骨髄炎、産褥敗血症、骨盤膿瘍、骨盤蜂巣炎及び術後感染症治療</li> <li>9.<u>非特異性膣炎</u></li> </ol>
用法・用量	<p>懸濁液 5mL にメトロニダゾール（安息香酸塩として）200mg を含む。</p> <p>*経口投与</p> <p>*シロップ BP で希釈してもよい。</p> <p>*嫌気性感染症：通常は 7 日間投与であるが、延長してもよい。他の抗菌薬と併用可。</p> <p>&lt;大人及び 10 歳超の小児&gt; 400mg を 1 日 3 回</p> <p>&lt;小児及び幼児&gt; 7.5mg/kg を 1 日 3 回</p> <p>*<u>非特異性膣炎</u>：</p> <p>&lt;大人及び 10 歳超の小児&gt; 400mg を 1 日 2 回又は 2g を単回投与</p> <p>*アメーバ症：</p> <p>&lt;大人及び 10 歳超の小児&gt; 400～800mg を 1 日 3 回 5～10 日間</p> <p>&lt;小児&gt; 100～400mg を 1 日 3 回 5 日間</p> <p>*ジアルジア症：</p> <p>&lt;大人及び 10 歳超の小児&gt; 2g を 1 日 1 回 3 日間</p> <p>&lt;小児&gt; 500mg～1g を 1 日 1 回 3 日間</p>

承認年月（又は英国における開発の有無）	不明
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊婦への投与（カテゴリーB2）</p> <p>速やかに胎盤を通過し胎児循環するので、妊娠第1期には投与すべきでない。胎児の器官形成への影響が不明のため、妊婦への使用は注意が必要である。ヒト及び動物で催奇形性は認められていないが、その可能性は否定できない。</p> <p>妊娠第2期及び3期のトリコモナス膣炎には、局所の一時的治療では症状コントロールに不適切な妊婦に限るべきである。</p>
3) 独国：	
販売名	Flagyl <sup>®6)</sup>
効能・効果	<p>1. トリコモナス症</p> <p>2. <u>細菌性膣炎（アミン膣炎、非特異性膣炎）</u></p> <p>3. アメーバ症</p> <p>4. ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）</p> <p>5. <u>嫌気性菌を含んでいる感染症（特に女性性器、消化管、耳、鼻、喉、口腔顎顔面領域）</u></p> <p>6. 婦人系又は消化管系における外科的手術時に伴う感染予防</p>
用法・用量	<p>*1日 0.4～2g（平均 0.8～1.2g）を、2～3回に分けて服用する。</p> <p>*単純感染症の場合、低用量（1日 0.4g）服用では5～7日間の治療が必要であるが、高用量（1日 1.2～2g）服用では、短期間（1～3日）で十分かもしれない。</p> <p><u>*成人の細菌性膣炎とトリコモナス症の場合、2g 単回投与治療。</u></p> <p><u>*細菌性膣疾患の場合、3錠（1.2g メトロニダゾール換算）を、1日 2～3回に分けて7日間服用する。</u> トリコモナス症の場合、2～3錠（又は4）[0.8～1.2（又は1.6）g メトロニダゾール換算]を、1日 2～3回に分けて7日間服用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 子宮内膜炎と付属器炎</li> <li>- 耳、鼻、喉、口腔顎顔面領域の炎症</li> <li>- 腹膜炎と腹部の膿瘍全体的な処置は経口又は静注投与すべきである。</li> </ul> <p>1日の維持量が1.2g/日、5～7日間になるよう、初回量を1.6～2g投与すべきである。特別な場合のみ1.6g/日に増量すべきである。</p> <p>*予防投与は、0.8gから最大2gまでの単回投与に限定すべきである。</p> <p>*小児の場合、20～30mg/kg 治療</p> <p>*6歳以下の小児の場合、フィルムコーティングされた錠剤のような剤型</p>



	<p>は、噛み砕かずに与える必要があるため、適当でない。</p> <p>&lt;腎不全と透析&gt;</p> <p>腎機能（腎不全）の障害が進行すると、メトロニダゾールは糞便経路（胆汁、糞便）で除去される。</p> <p>腎不全（無尿）の場合、12 時間毎に 400～500mg のメトロニダゾールを服用すべきである。メトロニダゾールの代謝物が透析によって速く除去されるので、減量は透析患者には必要ではない。</p> <p>Flagyl 錠を服用する場合、食事中又は食後にたくさんの水とともに、噛み砕くことなく飲み込むべきである。</p> <p>服用期間は疾患状態（上記参照）を考慮し、通常 10 日は越えるべきでない。</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	1979 年 12 月
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊婦及び授乳婦への投与</p> <p>メトロニダゾールが胚又は胎児の損傷につながるという確固たるエビデンスはこれまで存在しないが、妊娠第 1 期では、生命を脅かす重度の疾患に対してのみ Flagyl を投与すること。妊娠第 2～3 期及び授乳中は、ベネフィット・リスク解析を行ったうえで、生命を脅かす重度の疾患以外にも使用してよい。可能なら、妊娠中は局所投与剤を使用すること。</p> <p>授乳中の婦人に経口剤を使用する場合は、授乳を中止させること。</p>
販売名	Vagi-Metro <sup>®</sup> Cream 及び Vagimid <sup>®</sup> vaginal N (Lote Liste <sup>7)</sup> )
効能・効果	* 膣炎= <u>細菌性膣症</u> 、トリコモナス症
用法・用量	<p>* Vagi-Metro<sup>®</sup> Cream : 100g にメトロニダゾール 5g を含む。</p> <p>2g (メトロニダゾール 100 mg) を 1 日 1 回 (毎晩) に 6 日間膣内投与</p> <p>* Vagimid<sup>®</sup> vaginal N : 1 錠にメトロニダゾール 100mg を含む。</p> <p>1 錠 (メトロニダゾール 100mg) を 1 日 1 回 (毎晩) に 6 日間膣内投与</p> <p>以下、Lote Liste<sup>8)</sup> (剤形不明) より抜粋する。</p> <p>* 通常 10 日間を超えて投与してはならない。</p> <p>* 妊娠中は局所投与剤が望ましい。</p> <p>* 授乳期は授乳を中断するか、投与を中断すること。</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	不明
備考	<p>以下、Lote Liste<sup>8)</sup> (剤形不明) より抜粋する。</p> <p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊娠初期は禁忌とされる。</p>

	<p>例外：生命を脅かす重度の感染が認められ、メトロニダゾールの経口・静脈投与を行う場合、妊娠初期中には厳格な適応に従う。</p> <p>疑わしい場合は妊娠検査を行なう。</p> <p>妊娠中期・後期には厳格な適応に従う。</p> <p>可能な限り、妊娠中は局所投与剤を投与することが望ましい。ただし別の治療が奏効しない場合のみの投与とする。</p> <p>本成分は胎盤関門を通過する。妊娠中の投与の安全性は十分には裏付けられていない。特に、妊娠初期に関しては相反する報告がある。複数の研究により、先天性異常の発生率が上昇することが示唆されている。発がんリスクを含め、潜在的な後遺症のリスクは明らかにされていない。母親にニトロイミダゾールを無制限に投与した場合、胎児又は新生児に発がんリスクもしくは遺伝子損傷リスクが生じる。胚毒性/胎児毒性作用は、現時点で明確には示唆されていない。</p>
4) 仏国	
販売名	FLAGYL <sup>®9),10)</sup>
効能・効果	<p>適応症への効果は、メトロニダゾールの抗寄生虫活性及び抗菌活性、並びにその薬物動態特性に起因する。適応症については、本剤を対象とした臨床試験の結果、及び今日入手可能な様々な抗感染薬の中で本剤が占める位置に考慮して指定された。</p> <p>適応症の範囲は、感受性菌と定義された菌に起因する感染症に限られる：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アメーバ症</li> <li>2. 尿生殖路のトリコモナス症</li> <li>3. <u>非特異性膣炎</u></li> <li>4. ランブル鞭毛虫症</li> <li>5. 感受性嫌気性菌による内科・外科感染症の治療</li> <li>6. 感受性嫌気性菌による感染症の注射による治療に代わる二次治療 抗菌剤の適正使用に関する公的な勧告を考慮すること。</li> </ol>
用法・用量	<p>アメーバ症：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 成人：1日 1.5g を3回に分けて服用する。</li> <li>* 小児：1日 30～40mg/kg を3回に分けて服用する。</li> </ul> <p>初期のアメーバ性肝膿瘍の場合は、FLAGYL による治療と同時に膿瘍の排出を行うこと。</p> <p>治療は連続7日間継続すること。</p> <p>トリコモナス症：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 女性の場合（尿道炎及びトリコモナス膣炎）は、以下による10日間の混合治療が望ましい。</li> <li>* 250mg錠及び経口用懸濁剤：1日 500mg を2回に分けて経口投与し、膣</li> </ul>

	<p>坐薬を1日1回使用する。</p> <p>* 500mg錠：2g（4錠）を1回で服用する単回投与治療。</p> <p>パートナーにおける膣トリコモナス寄生の臨床徴候の有無に関わらず、また同人の検査結果が陰性の場合においても、パートナーが並行して治療を受けることは重要である。</p> <p>*男性の場合（トリコモナス尿道炎）：500mgを2回に分けて、10日間経口投与する。</p> <p>ごくまれに、1日の投与量を750mg又は1gに増やす必要が生じる場合がある（250mg錠及び経口用懸濁剤）。</p> <p>ランブル鞭毛虫症：</p> <p>*成人：1日750mg～1gを連続5日間投与する。</p> <p>*小児：</p> <p>*2～5歳：1日当たり250mg（経口用懸濁剤）</p> <p>*5～10歳：1日当たり375mg（経口用懸濁剤。250mg錠については6歳以降）</p> <p>*10～15歳：1日当たり500mg</p> <p><u>非特異性膣炎：</u></p> <p><u>- 500mgを1日2回、7日間投与する。</u></p> <p><u>パートナーの治療も同時に行わなければならない。</u></p> <p>嫌気性菌による感染症の治療（初めての治療用又は二次治療用）</p> <p>*成人：1日当たり1～1.5g</p> <p>*小児：1日当たり20～30mg/kg</p>
承認年月（又は独国における開発の有無）	1959年
備考	<p>[妊娠に関する記載]</p> <p>妊娠・授乳中の投与</p> <p>動物を用いた研究において、催奇形作用又は胎児毒性作用は認められていない。動物に対する催奇形作用がない場合は、人体に対しても同様の作用は予想されない。事実、人体に対して催奇形作用を有する物質は動物に対して同様の作用を有することが、2つの動物種を対象に適切に実施された研究によってこれまで明らかにされている。</p> <p>臨床医学的には、妊娠中に曝露した多くの症例の分析から、メトロニダゾールによる催奇形作用や胎児毒性作用はないとみられている。しかし、リスクが存在しないことを確認するためには疫学研究を実施するしか方法はない。</p> <p>結論として、必要な場合は妊娠中にメトロニダゾールを処方することがで</p>

	<p>きる。</p> <p>授乳：メトロニダゾールは母乳中に移行するため、授乳中は本剤の投与を避けること。</p>
--	---

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

メトロニダゾールは、ローヌプーラン社 [現サノフィ・アベンティス社 (フランス)] が輸入承認を取得し、1961年に塩野義製薬株式会社が承認を継承している。このため、塩野義製薬株式会社は、欧米4カ国で承認を取得するための臨床試験を実施していない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

##### 1) 海外文献

MEDLINE を用いて以下の条件で文献検索した (1947年～2010年5月19日時点)。

Metronidazole 9,527

+ Bacterial Vaginosis (細菌性膣症) 1,822

+ Abortion or Misbirth or Miscarriage or Abort (流産) 84,500

+ Premature or Preterm or Untimely (早産) 123,613

+ C-section or Caesarean or Caesarean Operation or Caesarean Section or Caesarean section or Caesarotomy or Hysterotomy (帝王切開) 11,033

+ Puerperal Endometritis (産褥子宮内膜炎) 2,722

「細菌性膣症」と「流産」OR「早産」OR「帝王切開」OR「産褥子宮内膜炎」を掛け合わせた結果、24文献が捕捉された。このうち、メトロニダゾール単剤投与の無作為化比較試験に関する論文は以下の13件であった。

文献番号	11
表題名	Changes in the vaginal microenvironment with metronidazole treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy
著者名	Mitchell Caroline, Balkus Jennifer; Agnew Kathy; Lawler Richard, Hitti Jane
公表文献	Journal of women's health 2009; 18: 1817-1824
目的	妊娠初期のメトロニダゾール（経口又は腔内投与）による細菌性膣症治療が、正常な膣環境を回復させるのに有効であるかどうかを調べる。
対象	細菌性膣症の妊婦（妊娠 20 週未満、16 歳以上、早産歴なし）
方法	無作為化、二重盲検比較試験
用法用量	(1) メトロニダゾール 250mg 1 日 3 回 7 日間経口投与 (2) メトロニダゾール 0.75%ゲル 5g 1 日 2 回間 5 日腔内投与
有効性評価	グラム染色、culture、sialidase の比色検出、interleukin-1 $\beta$ 、-6、-8 (IL-1 $\beta$ 、-6、-8) 及び secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) の定量
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与 55 例 (2) メトロニダゾール腔内投与 53 例
結果	<p>治療群の治癒率（グラム染色 0-3 かつ症状なし）は 34%、早産率は約 12%で、いずれも経口及び腔内投与群で差は認められなかった。細菌性膣症関連の細菌は両群で有意に減少したが、少数の患者に乳酸菌のコロニー形成が生じた。治癒した女性において、IL-1<math>\beta</math> のレベルは有意に低下し (p&lt;0.001)、SLPI のレベルは有意に増加した (p=0.013)。IL-1<math>\beta</math> の低下は炎症要因が消失したことを示すが、IL-8 が存続していることから、早産に関連する炎症は持続し、治療効果がないことを示す。IL-6 上昇も早産リスク増大と関連していることが明らかであるが、この試験では関連性は認められなかった。Sialidase は細菌性膣症関連の細菌の生産物であり、治癒すれば減少すると予想されたが、細菌が残存していると検出された。SLPI は HIV 感染リスクの低下に関連し、抗炎症分子の働きをもつと考えられている。本試験では、乳酸菌のコロニー再形成がなくても SLPI 濃度は上昇したことから、細菌性膣症関連の細菌の存在が SLPI を阻害すると推定される。</p> <p>妊娠初期の経口又は腔内メトロニダゾールによる治療は、細菌性膣症関連のコロニー形成を減少させたが、治癒達成又は正常膣内乳酸菌の回復には有効ではなかった。</p>

文献番号	12
表題名	Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria
著者名	Caroline M Mitchell, Jane E Hitti, Kathy J Agnew, David N Fredricks
公表文献	BMC Infectious Diseases 2009; 9: 1-6
目的	細菌性膣症へのメトロニダゾール経口投与と膣内投与において、投与経路の違いが fastidious 膣内細菌に及ぼす影響を調べる。
対象	細菌性膣症の妊婦
治験デザイン	無作為化、二重盲検比較試験
用法用量	(1) メトロニダゾール 250mg 1 日 3 回 7 日間経口投与 (2) メトロニダゾール 0.75%ゲル 0.5g 1 日 2 回膣内投与
有効性評価	治療前後の bacterial vaginosis associated bacterium (BVAB) 1,2 and 3、 <i>Gardnerella vaginalis</i> 、 <i>Atopobium</i> species、 <i>Leptotrichia/Sneathia</i> species、 <i>Megasphaera</i> species、and <i>Lactobacillus crispatus</i> 濃度
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与+プラセボ膣内投与 30 例 (2) メトロニダゾール膣内投与+プラセボ経口投与 23 例
結果	メトロニダゾールの経口投与群と膣内投与群に菌濃度の変化において差は認められなかった。乳酸桿菌濃度は変化しなかった。 メトロニダゾールの経口及び膣内投与による妊婦の治療は、いずれも <i>Leptotrichia</i> 、 <i>Sneathia</i> 、BVAB1 を除いた細菌性膣症関連嫌気性菌濃度を有意に減少させた。
文献番号	13
表題名	A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin
著者名	Andrew Shennan, Sarah Crawhaw, AnneMark A Klebanoff, M P Htte Briley, Jerry Hawken, Paul Seed, Griff Jones et al
公表文献	Int. J. Obstet. Gynecol. 2006; 113: 65-74
目的	妊娠第 2 期に子宮頸膣部胎児性フィブロネクチン陽性の無症状の女性に対し、早産をメトロニダゾールが低下させるかどうかを調べる。
対象	妊娠第 3 期の流産、早産、子宮の異常、子宮頸部手術、子宮頸管縫縮術など一つ以上の早産のリスクファクターをもつ妊娠 24~27 週の妊婦で、膣フィブロネクチン陽性
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール 400mg 1 日 3 回 7 日間経口投与

有効性評価	Primary outcome : 30 週未満の分娩 Secondary outcome : 37 週未満の分娩
症例数	(1) メトロニダゾール 53 例 (2) プラセボ 47 例
結果	<p>メトロニダゾールは病歴及び膣フィブロンネクチン試験陽性で選択されたハイリスクの妊婦に対し、早産の発症を低下させなかった。治験運営委員会は治験の早期中止を推奨した。メトロニダゾール投与群の 21%、プラセボ投与群の 11%が 30 週未満で分娩した (リスク比 1.9、CI 0.72-5.09、P=0.18)。37 週以前の早産はメトロニダゾール投与群 62%、プラセボ投与群 39%、リスク比 1.6、CI 1.05-2.40 でより有意に多かった。無症状の場合、膣フィブロンネクチンは早産のよい指標となった。30 週までの分娩に対する positive/negative predictive value (妊娠 24 週) は 26%、99%であった (尤度比は 15、0.35)。</p> <p>治療後 3 週後の膣フィブロンネクチン試験で、メトロニダゾール投与群の 48% (20/42)、プラセボ投与群の 50% (19/38) が陰性であった。</p> <p>プラセボ投与群で膣フィブロンネクチン陽性の 5 例 (11%) とメトロニダゾール投与群の 8 例 (16%) が細菌性膣症陽性であり、24~27 週の細菌性膣症テスト結果に変化がなかった。メトロニダゾール投与群の方が出産前の入院が多かったが、入院期間は同等であった。</p> <p>プラセボ投与群に比べてメトロニダゾール投与群は 30 週以前の早産リスクに有意な差は認められなかった (21% vs. 11%、リスク比 1.9、CI 0.72-5.09、P=0.18) が、メトロニダゾール投与群はより早期の分娩が起こった (P=0.024、log-rank 検定、37 週以降を no event とする)。</p>
文献番号	14
表題名	Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth?
著者名	Carey J Christopher, Klebanoff Mark A
公表文献	Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192, 1341-1347
目的	膣内細菌叢の変化が早産リスクの増加に関連しているか、32 週未満のメトロニダゾール治療が早産リスクを増加させるかを調べる。
対象	妊娠 23~16 週の低リスク妊婦
治験デザイン	多施設
用法・用量	不明
有効性評価	妊娠 23-26 週と分娩時の膣分泌物培養を比較する。
症例数	メトロニダゾール治療群 514 例 (32 週未満の治療は 229 例) メトロニダゾール未治療群 13079 例
結果	膣内の <i>E coli.</i> や <i>K pneumoniae</i> の増加は早産の独立危険因子である。クリンダ

	<p>マイシン腔内投与又はメトロニダゾール経口投与による治療での早産リスクの増加は腔内細菌叢の変化で説明できる。</p> <p>未調整モデルでは 32 週未満のメトロニダゾール治療は早産リスクの増加と関連した（オッズ比（以下、OR という。） 1.5、95%CI 1.05-2.1）。</p> <p>トリコモナスキャリア又は細菌性陰症でない女性に対して、32 週未満のメトロニダゾール治療は早産リスク増加と関連することが明らかになった。<i>E.coli</i> 又は <i>K. pneumoniae</i> の増殖が早産と強く関連した。メトロニダゾール治療は腔内細菌叢中の <i>E.coli</i> 又は <i>K.pneumoniae</i> を増殖させることによって早産リスクを増加させると考えられる。</p>
文献番号	15
表題名	Preterm labour--is bacterial vaginosis involved?
著者名	Odendaal H J, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D
公表文献	South African medical journal 2002; 92: 231-234
目的	メトロニダゾールによる細菌性陰症の治療が早産を減少させるか評価する。
対象	初産婦、ハイリスク経産婦（妊娠中期の流産又は早産の既往）
治験デザイン	無作為化試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール経口投与 400mg×1 日 2 回×2 日間
有効性評価	早産、出生児体重
症例数	<p>(1) メトロニダゾール投与群：初産婦 66 例、経産婦 70 例</p> <p>(2) プラセボ群（ビタミン C 経口投与 100mg×1 日 2 回×2 日間）：初産婦 82 例、経産婦 51 例</p> <p>(3) 細菌性陰症陰性群：初産婦 311 例、経産婦 351 例</p>
結果	<p>経産婦では、妊娠期間は、細菌性陰症陰性群（以下、陰性群）で 37 週、プラセボ群で 37.4 週、メトロニダゾール群で 35.6 週であり、陰性群とメトロニダゾール群、プラセボ群とメトロニダゾール群の間で有意差が認められた。出生児の体重は、陰性群で 2,752g、プラセボ群で 2,759g、メトロニダゾール群で 2,475g であり、陰性群とメトロニダゾール群で有意差が認められた（P=0.0109）。37 週未満の出産は、陰性群で 29%、プラセボ群で 24%、メトロニダゾール群で 43%であり、陰性群とメトロニダゾール群（P=0.0231）、プラセボ群とメトロニダゾール群（P=0.0274）の間で有意差が認められた。28 週未満の早産率は、陰性群で 4%、メトロニダゾール群で 10%と有意差が認められた（P=0.0430）。</p> <p>初妊婦では、妊娠期間、出生児体重、及び 37 週未満の出産について、いずれの 3 群でも有意差は認められなかった。</p> <p>メトロニダゾールを妊娠 26 週未満の細菌性陰症治療に使用しても、早産率を低下させないと考えられる。</p>



文献番号	16
表題名	Metronidazole treatment of women with a positive fetal fibronectin test result.
著者名	Goldenberg R L, Klebanoff M, Carey J C, Macpherson C
公表文献	Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185: 485-486
目的	膣フィブロンネクチンテスト陽性の女性への抗生剤治療が早産を低下させるかどうかを調べる。
対象	膣フィブロンネクチンテスト陽性の妊婦（妊娠 19±2.5 週）
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール経口投与 2g、2 回（48 時間毎）
有効性評価	37 週未満の早産
症例数	全症例 89 例 細菌性膣症のみ：70 例 トリコモナス症のみ：12 例 細菌性膣症かつトリコモナス症：7 例 (1) メトロニダゾール群：48 例 (2) プラセボ群：41 例
結果	37 週未満の早産率は、プラセボ群 14.6%に対してメトロニダゾール群 8.3%と低下したが、有意差は認められなかった（P=0.503）。細菌性膣症のみの 70 例では、プラセボ群 16%に対してメトロニダゾール群は 8%であった（P=0.811）。対照群を 15%、メトロニダゾール群を 8%に設定し、有意に評価するためには、危険率 0.05、検出力 0.8 として 706 症例を必要とした。

  

文献番号	17
表題名	Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial.
著者名	Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P
公表文献	Int. J. Obstet. Gynaecology 2001; 108: 396-402
目的	妊娠第 1 期に中絶する女性の細菌性膣症罹患率を調べ、細菌性膣症の女性の骨盤内感染症リスク低下におけるメトロニダゾールの効果を評価する。
対象	中絶する細菌性膣症の女性
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール坐薬 2g
有効性評価	妊娠中絶 4 週間以内の上部生殖器感染の有無
症例数	(1) メトロニダゾール群 142 例 (2) プラセボ坐薬群 131 例

結果	術後の上部生殖器感染は、メトロニダゾール群 8.5%、プラセボ群 16.0%であり、その差は 7.6% (95% CI-15.4~+0.2%) で有意差はなかった (P=0.055)。治療後、経過観察を完了した女性に限定して解析した場合、予防効果は同様であった。再入院リスクに差はなく、自覚症状の報告率は同程度であった。
文献番号	18
表題名	Asymptomatic bacterial vaginosis: response to therapy.
著者名	Schwebke J R
公表文献	Am. J Obstet. Gynecol. 2000; 183, 1434-1439
目的	無症候の細菌性膣症女性における症状認識程度を調べる。
対象	無症候の細菌性膣症の非妊婦
方法	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
用法・用量	(1) メトロニダゾールゲル 5g (0.75%含有)、就寝時、5日間膣内投与
有効性評価	臨床パラメータの正常化、グラム染色及び自覚症状
症例数	(1) メトロニダゾール群 28 例 (2) プラセボゲル群 30 例
結果	<p>治療後 7 日の臨床パラメータ正常化は、プラセボ群 4%に対してメトロニダゾール群 35% (p=0.004) であり、グラム染色での細菌性膣症陽性は 78%に対して 23% (p&lt;0.001) であった。治療後 21 日では、細菌性膣症陽性はプラセボ群 81%に対してメトロニダゾール群では 52%であった。</p> <p>治療後 7 日の膣分泌物や臭いの改善は、プラセボ群 17%に対してメトロニダゾール群は 14%であり、治療後 21 日でも同様であった。試験中のカンジダ症を発症は、プラセボ群 0%に対してメトロニダゾール群 28%であった。</p> <p>臨床パラメータ and/or グラム染色が正常化した群と正常化しなかった群の間で症状を比較したところ、治療後 21 日の膣分泌物や臭いの改善は、非改善群 10%に対して正常化群 31% (P=0.08)、新たに膣分泌物や臭いを訴えたのは、非改善群 27%に対して正常化群 0% (P=0.05)。細菌性膣症が治癒した女性の多くは、治癒していない女性に比べて膣分泌物及び臭気の改善に気づいたが、有意ではなかった。これらの知見から、無症候の細菌性膣症を恒常的にルーチン治療することは奨められない。</p>
文献番号	19
表題名	Metronidazole to Prevent Preterm Delivery in Pregnant Women with Asymptomatic Bacterial Vaginosis
著者名	J Christopher Carey, John C Hauth, Sharon L Hillier, Elizabeth A Thom, J M Ernest et al

公表文献	N. Engl. J. Med 2000; 342: 534-540
目的	無症状の細菌性膣症の妊婦に対してメトロニダゾールが早産を予防するかどうかを調べる。
対象	妊娠 16-24 週で細菌性膣症の妊婦
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール経口投与 2g、48 時間おき 2 回
有効性評価	入院、早産、子宮収縮抑制剤使用、早期破水 (37 週未満で陣痛開始少なくとも 1 時間前)、羊水内感染、産褥子宮内膜炎、新生児敗血症
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与 953 例 (2) プラセボ経口投与 956 例
結果	メトロニダゾール治療は早産、羊膜内感染、分娩後感染、新生児敗血症、新生児 ICU 入院を低下させなかった。無症状の細菌性膣症を治療しても早産などの周産期の有害転帰を予防できなかった。 細菌性膣症治癒率 (メトロニダゾール投与群 77.8% vs. プラセボ投与群 37.4%)、早産 [12.2% vs. 12.5% (相対リスク 1.0、95% CI : 0.8-1.2)]、自然分娩 (5.1% vs. 5.7%)、自然破水 (4.2% vs. 3.7%) の結果から、治療は早産を予防せず、32 週未満の早産も予防しなかった (2.3% vs. 2.7%)。
文献番号	20
表題名	Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora ( <i>Gardnerella vaginalis</i> ) : a randomised, placebo control trial
著者名	McDonald H M, O'Loughlin J A, Vigneswaran R, Jolley P T, Harvey J A, Bof A et al
公表文献	Br. J. Obstet. Gynaecol.1997; 104: 1391-1397
目的	妊娠中期に <i>Gardnerella vaginalis</i> の増殖がみられる女性へのメトロニダゾール治療は早産リスクを軽減するかどうかを確認する。
対象	単胎児の妊娠 19 週で <i>G.vaginalis</i> 増殖又は細菌性膣症を示すグラム染色の女性 879 例
治験デザイン	プラセボ対照無作為化試験、多施設
用法・用量	(1) メトロニダゾール 400 mg×1 日 2 回×2 日間経口投与 (妊娠 24 週、治療 4 週後に <i>G.vaginalis</i> が認められる場合は 29 週)
有効性評価	37 週以下の早産
症例数	(1) メトロニダゾール投与群 429 例 (2) プラセボ投与群 428 例
結果	ITT 解析でメトロニダゾール投与群とプラセボ投与群に早産の差は認められなかった (Overall: 7.2% vs 7.5%、自然早産: 4.7% vs 5.6%)。細菌性膣症 480 例のうち、治療は自然早産に影響を及ぼさなかった (4.5% vs 6.3%)。早産既往

	48 例のうち、メトロニダゾール群は早産が有意に減少した (9.1% vs 41.7%、OR 0.14、95%CI 0.01-0.84)。治療効果は早産既往かつ細菌性膣症の 31 例にも認められた (0% vs 35.3%、OR 0.0、95%CI 0.0-0.94)。G.vaginalis 増殖又は細菌性膣症の女性へのメトロニダゾール治療は早産率を低下させなかった。早産既往の女性では治療が早産リスクを軽減した。これらの知見の確認にはさらなる検討が必要である。
文献番号	21
表題名	Effect of metronidazole in patient with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis
著者名	Walter J Morales, Steve Schorr, John Albrittom
公表文献	Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171: 345-347
目的	メトロニダゾールによる細菌性膣症の治療が早産リスクを軽減するかどうかを調べる
対象	特発性早産又は早期破水の経験がある妊娠 13-20 週の妊婦、細菌性膣症スクリーニング陽性
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール経口投与 250mg×1 日 3 回×7 日間
有効性評価	早産のための入院
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与 44 例 (2) プラセボ経口投与 36 例
結果	<p>メトロニダゾールによる細菌性膣症治療は早産既往の患者の早産の低下に有効であった。メトロニダゾール投与群はプラセボ投与群と比較して早産の入院、前期破水、早産、低体重児の発生率を有意に低下させた。</p> <p>早産の入院 : 27% vs. 78%、<math>p &lt; 0.05</math>  34 週未満の早産 : 5% vs. 11%、NS  37 週未満の早産 : 18% vs. 39%、<math>p &lt; 0.05</math>  2500 g 未満の未熟児 : 14% vs. 33%、<math>p &lt; 0.05</math>  早期破水 : 5% vs. 33%、<math>p &lt; 0.05</math></p> <p>プラセボ投与群では、14%は分娩時に細菌性膣症はなく、1 例のみが 37 週未満で分娩した。メトロニダゾール投与群では、11%は分娩時に細菌性膣症と診断され、2 例が 37 週未満で分娩した。早産既往妊婦が属する高リスク群では、妊娠第 2 期の細菌性膣症と膣内 pH 上昇の治療によって特発性早産や前期破水からの早産再発を低下させると考えられた。</p>
文献番号	22

表題名	Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial
著者名	McDonald H M, O'Loughlin J A, Vigneswaran R, Jolley P T, McDonald P J
公表文献	Obstet. Gynecol. 1994; 84: 343-348
目的	細菌性膣症の長期抑制に対するメトロニダゾールの短期経口投与治療の効果を評価する。
対象	細菌性膣症（グラム染色） and/or Gardnerella vaginalis 増殖の妊婦
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	(1) メトロニダゾール経口投与 400mg×1日2回×2日間 1コース：妊娠24週 2コース：妊娠29週（経過観察で陽性の場合）
有効性評価	細菌性膣症の治療の有効率
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与 30例（1コース12例、2コース18例） (2) プラセボ経口投与 36例
結果	プラセボ投与群の細菌性膣症は、妊娠28週で72%が、32週で57%が継続していた。メトロニダゾール投与群及びプラセボ投与群は、1コースの4週後（妊娠28週）で76%及び28%、2コースの4週後（妊娠33週）で87%及び44%、細菌性膣症を抑制した（2コースの4週後:OR 0.12、95%CI 0.03-0.5）。 メトロニダゾールの短期経口投与治療によって、妊娠中期の女性87%に対し、細菌性膣症に起因する細菌叢を2～3カ月の長期間抑制することができた。
文献番号	23
表題名	Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study.
著者名	Larsson P G, Platz-Christensen J J, Thejls H, Forsum U, Pahlson C
公表文献	Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 100-103
目的	妊娠第1期における人工妊娠中絶後の術後骨盤感染症発生率に対するメトロニダゾール治療の効果を評価する。
対象	妊娠第1期に人工妊娠中絶した細菌性膣症の女性
方法	プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
用法・用量	手術1週間前の外来時にスタート (1) メトロニダゾール 500mg×1日3回×10日間経口投与
有効性評価	骨盤感染症発生率
症例数	(1) メトロニダゾール経口投与 84例 (2) プラセボ経口投与 90例

結果	174 例のうち中絶後骨盤感染症となったのは 14 例であった。プラセボ群 11 例 (12.2%) に比べて、治療群では 3 例 (3.8%) であった ( $p<0.05$ )。メトロニダゾール治療は術後の骨盤内炎症性疾患発生率を低下させたので、妊娠第 1 期における人工妊娠中絶と並行して細菌性膣症治療すべきである。
----	---

また、上記文献検索結果とは別に、発がん性及び催奇形性に関する疫学的調査の論文検索で得られた結果を以下に示した。

文献番号	24																																														
公表文献	Cancer 1998; 83: 1461-1468																																														
表題名	Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer																																														
著者名	Purshottam B Thapa, James A Whitlock, Kelly G Brockman Worrell, Patricia Gideon, Edward f Mitchel Jr, Paula Roberson, et al																																														
目的	メトロニダゾールの子宮内胎児への曝露と癌のリスクを評価する。																																														
試験デザイン	5 歳未満小児のレトロスペクティブ調査																																														
対象	Tennessee Medicaid で生まれた 5 歳未満の小児 328846 (1975 年 1 月 1 日-1992 年 12 月 31 日)																																														
症例数	1172696 人・年																																														
結果	<p>コホート 1172696 人・年のうち、メトロニダゾールの子宮内曝露を受けた例が 8.1%、受けていない例が 91.9%であった。癌データベース中の 5 歳未満の小児 952 例のうち、175 例が適合し、42 例が白血病、30 例が中枢神経系腫瘍、28 例が神経芽細胞腫、75 例が他の癌であった。子宮内でメトロニダゾール曝露を受けた小児に、すべての癌について adjusted relative risk の増加は認められなかった (RR: 0.81; 95%CI:0.41-1.59)。メトロニダゾールの子宮への曝露と関連した癌に対するリスクの増加は認められなかったが、神経芽細胞腫のリスクは増加した (有意差なし)。</p> <p style="text-align: center;">子宮内胎児期のメトロニダゾール暴露と癌の相対リスク</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">癌</th> <th colspan="2">メトロニダゾール曝露あり (79716 人・年)</th> <th colspan="2">メトロニダゾール曝露なし (1092980 人・年)</th> <th rowspan="2">Adjusted RR</th> <th rowspan="2">95%CI</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>率/10 万人</th> <th>例数</th> <th>率/10 万人</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血病</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>42</td> <td>3.8</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系腫瘍</td> <td>2</td> <td>2.5</td> <td>28</td> <td>2.6</td> <td>1.23</td> <td>0.29-5.21</td> </tr> <tr> <td>神経芽細胞腫</td> <td>4</td> <td>5.0</td> <td>24</td> <td>2.2</td> <td>2.60</td> <td>0.89-7.59</td> </tr> <tr> <td>その他の癌</td> <td>3</td> <td>3.8</td> <td>72</td> <td>6.6</td> <td>0.57</td> <td>0.18-1.82</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>9</td> <td>11.3</td> <td>166</td> <td>15.2</td> <td>0.81</td> <td>0.41-1.59</td> </tr> </tbody> </table>	癌	メトロニダゾール曝露あり (79716 人・年)		メトロニダゾール曝露なし (1092980 人・年)		Adjusted RR	95%CI	例数	率/10 万人	例数	率/10 万人	白血病	0	0.0	42	3.8	—	—	中枢神経系腫瘍	2	2.5	28	2.6	1.23	0.29-5.21	神経芽細胞腫	4	5.0	24	2.2	2.60	0.89-7.59	その他の癌	3	3.8	72	6.6	0.57	0.18-1.82	計	9	11.3	166	15.2	0.81	0.41-1.59
癌	メトロニダゾール曝露あり (79716 人・年)		メトロニダゾール曝露なし (1092980 人・年)		Adjusted RR	95%CI																																									
	例数	率/10 万人	例数	率/10 万人																																											
白血病	0	0.0	42	3.8	—	—																																									
中枢神経系腫瘍	2	2.5	28	2.6	1.23	0.29-5.21																																									
神経芽細胞腫	4	5.0	24	2.2	2.60	0.89-7.59																																									
その他の癌	3	3.8	72	6.6	0.57	0.18-1.82																																									
計	9	11.3	166	15.2	0.81	0.41-1.59																																									

文献番号	25
公表文献	Clinical Infectious Diseases 1998; 26: 384-388
表題名	Late incidence of cancer after metronidazole use: A matched metronidazole user/nonuser study
著者名	Matthew E Falagas, Alexander M Walker, Hershel Jick, Robin Ruthazer, John Griffith, David R Snyderman
目的	メトロニダゾール曝露と発癌率の関係を調べる。
対象	1978-1983年における Group Health Cooperative of Puget Sound (シアトル) の患者
症例数	5222組 (年齢、性別、登録年でメトロニダゾール服用/未服用者を1組とした)
結果	<p>経過観察期間の中央値は 12.6 年であった。メトロニダゾール服用者の 49%、39.2%、9.8%及び 2%が、それぞれ 1、2-4、5-9、10 回以上のメトロニダゾール処方を受けた。</p> <p>最初の 7 年間の経過観察では、発癌率は服用者群及び非服用者群でほとんど同一であった (652 vs. 662/10 万人・年、RR 0.98; 95%CI 0.80-1.20; P=0.88)。癌のタイプ別でも差はなかった:胸部(168 vs. 662/10 万人・年、RR 1.04; 95%CI 0.69-1.57; P=0.83)、大腸 and/or 直腸 (69 vs. 70/10 万人・年、RR 0.98; 95%CI 0.52-1.83; P=0.96)、肺 (48 vs. 49/10 万人・年、RR 0.99; 95%CI 0.47-2.07; P=0.97)、前立腺 (45 vs. 52/10 万人・年、RR 0.85; 95%CI 0.40-1.80; P=0.88)。年齢-性別で階層化してもメトロニダゾールの使用と癌との関連性は認められなかった。</p> <p>経過観察 12 年 (2069 組、936 vs. 653/10 万人・年、RR 1.43; 95%CI 0.92-2.20; P=0.11) 及び 15 年 (608 組、1,336 vs. 564/10 万人・年、RR 2.38; 95%CI 0.82-6.12; P=0.11) でも、発癌率は服用者群及び非服用者群で有意差は認められなかった。</p> <p>本研究結果より、短期間のメトロニダゾール曝露と癌の関係はないことが支持され、発癌性の懸念は低下した。これらのデータからクローン病患者のようなメトロニダゾールを長期使用する患者について推定することはできず、さらなる疫学的調査が必要である。</p>
文献番号	26
公表文献	Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179-182
表題名	Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis
著者名	Tomas Caro-Paton, Alfonso Carvajal, Isaac Martin de Diego, Luis H Martin-Arias, Ana Alvarez Requejo, Elvira Rodriguez Pinilla, et al
目的	妊娠中のメトロニダゾール使用が先天奇形のハイリスクと関連するかどうかを評価するため、メタ・アナリシスを実施
試験デザイン	妊娠初期のメトロニダゾール曝露後の先天奇形のリスクを評価した疫学研究

ン	を対象にメタ・アナリシスを行った。OR を求めるために Mantel-Haenszel 法を用いた。試験間の一貫性の有無を確認する検討も行った。
対象	1966-1996 年にメトロニダゾール使用と関連した先天奇形リスクを扱った文献のうち選択基準を満たした 4 つと、1976-1993 年の ECEMC (スペイン) による出産データ。
症例数	1977 年 前向きコホート研究: 50,282 例 1979 年 前向きコホート研究: 350 例 1987 年 前向きコホート研究: 104,229 例 1993 年 前向きコホート研究: 2,618 例 1994 年 ケース・コントロール研究: 41,862 例
結果	未公表の 1 ケース・コントロール研究と公表済の 4 コホート研究が組入基準を満たし、得られた集団は統計学的に heterogeneous な傾向は認められなかった。妊娠第一期のメトロニダゾール曝露に対して先天奇形の OR を計算したところ、OR は 1.08 (95%CI : 0.90-1.29) であり、heterogeneity test : $\chi^2=4.72$ 、 $P=0.32$ であった。 メタ・アナリシスの結果、妊娠第一期中のメトロニダゾール曝露と先天奇形に関連性は認められなかった。
文献番号	27
公表文献	Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 1997; 5: 326-335
表題名	Metronidazole appears not to be a human teratogen: Review of literature
著者名	Barbara J. Struthers
目的	メトロニダゾールのヒト催奇形性を調べたヒトデータ及び非臨床研究をレビューする。
対象	妊娠中にメトロニダゾール投与を受けた女性
症例数	37 試験 5,333 例 (新生児 5,369 例) 上記のうちコントロール群 (妊婦 166,192 例、新生児 166,201 例) あり : 3,765 例 (新生児 3,788 例)
結果	メトロニダゾール投与例における先天奇形 (遺伝性疾患を含む) は 3.93%、流産/死産/出産後早期死亡は 3.52% (アメーバ性、発熱性、肝膿瘍の妊婦からの新生児 3 例、母体死亡 2 例を含む)。 コントロール群ありの治験では、メトロニダゾール投与例で先天奇形 4.77%、コントロール群は 6.06% で、リスクは同等であった。 マウスとラットでがん原性あり、細菌で変異原性あり、 <i>in vitro</i> で胎児毒性あり、というデータをヒトに関連付けるのは疑問である。ラット/マウス/ウサギの対照試験では催奇形性を示さなかった。マウスにおける催奇形性及び胎児毒性を示さなかった試験も報告されている。



この 40 年の公表文献をレビューすると、妊娠期にかかわらず、メトロニダゾールの使用に催奇形性はないことが示される。  
 慎重を期すため、ベネフィットとリスクを考慮してメトロニダゾールや他の薬物の妊娠中の使用は最小有効量とすべきであるとされている。これまでに収集されたデータでは、メトロニダゾールが動物やヒトに催奇形性リスクをもつことは示されていない。

文献番号	28
公表文献	American Journal of Obstetrics and Gynaecology 1995; 172: 525-529
表題名	Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis
著者名	Psacale Burtin, Anna Taddio, Omer Ariburnu, Thomas R Einarson, Gideon Koren
目的	妊娠第 1 期の胎児へのメトロニダゾール子宮内曝露と催奇形性リスク増加との関連性を公表データから調べる。
対象	妊娠第 1 期にメトロニダゾールを投与された妊婦から出生した児
選択基準	メトロニダゾール曝露 10 人以上の試験
症例数	6 試験はプロスペクティブで妊娠第 1 期のメトロニダゾール曝露が 253 例、1 試験はレトロスペクティブで妊娠第 1 期のメトロニダゾール曝露が 1083 例
評価項目	出生児の先天異常発生率
結果	メトロニダゾールと催奇形性リスク増加との関連性は認められなかった。 32 試験のうち 7 試験がメタ・アナリシス組み入れ基準を満たした。 7 試験のメタ・アナリシスで算出した妊娠第 1 期の曝露あり vs 曝露なし（曝露なし又は妊娠第 3 期にメトロニダゾール曝露あり）の Overall weighted OR は 0.93 (95%CI 0.73-1.18) であった。レトロスペクティブな 1 試験を除外し、プロスペクティブな 6 試験から算出した OR は 1.02 (95%CI 0.48-2.18) であった。 いずれの結果からも、第 1 期のメトロニダゾール曝露後に催奇形性リスクは増加しなかった。30 年の使用経験の分析に基づき、メトロニダゾールは催奇形性リスク増加との関連性は認められなかった。

## 2) 国内文献

国内文献に関しては、医中誌のデータベースを用いて以下の条件で検索した（2010 年 5 月 19 日時点）。

メトロニダゾール	1,767
+ 細菌性膣症	44
+ 流産	6
+ 早産	21
+ 産褥子宮内膜炎	1
+ 帝王切開	0

以上の検索結果のうち、無作為化比較試験に関する文献はなかった。  
 そこで、上記検索結果のうち原著論文で絞り込んだ結果を下記に示した。

メトロニダゾール	594
+ 細菌性膣症	6 (うち2件は海外誌)
+ 流産	2……………a)
+ 早産	4 (うち1件は海外誌) ……b)
+ 産褥子宮内膜炎	0
+ 帝王切開	0

検索の結果、結果 a) は結果 b) と重複しており、結果 b) のうち国内誌の3件を以下に示した。

文献番号	29
表題名	細菌性膣症の検査・治療における早産予防意義の検討
著者名	内藤 博之, 山本 雅子, 向井 哲司, 澤崎 隆, 藤本 英夫, 白井 和美ら
公表文献	産婦人科の実際 2006; 55: 1285-1290
目的	妊娠中期の細菌性膣症スクリーニング検査・治療による早産予防効果の検討
対象	合併症を持たない単胎正常妊婦
方法	妊娠16～26週の妊婦を Nugent score による細菌性膣症のスクリーニング検査の有無により、細菌性膣症検査群 (1,491例) 及び細菌性膣症未検査群 (1,513例) に分けた。さらに、細菌性膣症検査群をスクリーニングした結果により正常群 (1,053例)、中間群 (200例)、細菌性膣症群 (238例) に分類し、中間群及び細菌性膣症群に対して治療した。
用法・用量	膣内洗浄後にメトロニダゾール膣内投与。中間群は3日間投与、細菌性膣症群は5日間投与 (用量についての記載なし)。
有効性評価	早産率
結果	37週未満の早産率は、細菌性膣症検査群 2.3% (34/1,491例)、細菌性膣症未検査群 3.4% (52/1,513例) であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.056) が、早産の発生は減少傾向を示した。さらに細菌性膣症検査群のうち、37週未満の早産率は、細菌性膣症群+中間群で 1.8% (8/438例、ただし治療開始前に流産した1例を除く)、正常群では 2.4% (25/1,053例) であった。

文献番号	30
表題名	当科の早産防止対策の有用性について
著者名	川田 清弥, 西口 園恵, 林 良宣, 斉藤 央, 米澤 優
公表文献	日本産婦人科中国四国合同地方部会雑誌 2006; 55: 33-37
目的	膣分泌物検査、頸管長の計測、子宮収縮曲線の記録による、切迫早産の早期発見、及び早期治療による早産予防効果の検討

対象	妊婦検診し分娩した妊婦
方法	早産防止対策実施群（A 群；1,754 例）と早産防止対策未実施群（B 群；1,503 例）に分けた。膣分泌物検査、頸管長の計測、子宮収縮曲線の結果により、それぞれ治療した。
用法・用量	細菌性膣症と診断された妊婦に対し、ポビドンヨードで膣洗浄後、メトロニダゾール投与（剤形、用量、投与期間の記載なし）。
有効性評価	早産率
結果	早産数は、A 群 109/1754 例（6.2%）、B 群 94/1503 例（6.3%）で有意差は認められなかった。しかし、早産の週数は、A 群 34.2±1.2 週、B 群 33.1±3.0 週であり、A 群で有意に延長した（ $p<0.003$ ）。単胎の極低出生体重児は、A 群 9 例、B 群 22 例であり、A 群で有意に減少した（ $p<0.009$ ）。早産出生児体重は、A 群 2126±475.9g、B 群 1932.7±581.1g であり、A 群で有意に増加した（ $p<0.002$ ）。
文献番号	31
表題名	Nugent scoring による妊娠初期の膣内異常細菌叢のスクリーニングの意義について
著者名	奥田 靖彦、星 和彦
公表文献	産婦人科の実際 2006; 55: 1431-1437
目的	妊娠初期の細菌性膣症スクリーニング及び治療による早産予防効果の検討
対象	妊娠初期から妊娠及び分娩管理した単胎妊娠の妊婦
方法	妊娠 12 週までに Nugent score による細菌性膣症のスクリーニング検査を行い（306 例）、正常群（251 例）、中等度異常細菌群（42 例）、細菌性膣症群（13 例）に分類した。治療後に再検査して治療効果を判定した。
用法・用量	膣内細菌異常群に対し、膣内洗浄後、メトロニダゾールを 2 週間毎 2 回膣内投与（用量についての記載なし）。
有効性評価	切迫早産入院率、preterm（37 週未満）PROM（premature rupture of the membrane：前期破水）率、35 週未満自然早産率、自然早産率、各種膣内細菌の保菌率など
結果	切迫早産入院率、分娩週数、preterm PROM、35 週未満自然早産率、自然早産率において、膣内細菌異常群と正常群の 2 群間に有意差は認められなかった。膣内細菌異常群の Nugent score は治療前 5.1±1.5、治療後 2.0±1.0 であり、治療前後で有意に減少した。本治療プロトコール導入以前の単胎妊娠 1094 例と比較すると、分娩週数、緊急子宮頸管縫縮術施行率、自然早産率、preterm PROM 率、term の PROM 率はプロトコール前後で有意差はなかったが、35 週未満の自然早産率は 2.0%から 0.3%と有意に減少した。 膣内細菌異常群の Nugent score は、治療前 5.1±1.5、治療後 2.0±1.0 で有意に減少し、94.5%（52/55 例）で Nugent score は正常化した。膣内細菌の培養結果は、

	<i>Lactobacillus</i> の保菌率は治療前後で 45.5%から 95.2%と有意に上昇した。また、 <i>G.Vaginalis</i> の保菌率は 87.3%から 25.6%、 <i>Mobiluncus</i> の保菌率は 29.1%から 0.0%と有意に減少した。
--	---

上記医中誌による国内文献検索では抽出された論文が少なかったため、さらに文献を検索した。医中誌で「メトロニダゾール or Flagyl」の条件で検索したところ 1,801 件が該当し、そのうち症例報告を除く原著論文又は会議録は 639 件であった（2010 年 7 月 10 日時点）。この検索結果のうち、細菌性膣症に対して Flagyl を用いた論文を以下に示した。

文献番号	32
公表文献	日本性感染症学会誌 1995; 6 (1) : 96-100
表題名	妊娠初診時における細菌性膣症とその治療効果
著者名	島野 敏司、小前 由雄
目的	妊娠初診時の膣内感染症の治療が妊娠予後に影響を与えるかを調べる。
対象	留萌市立病院及び小樽協会病院で妊娠初診した妊婦
症例数	(1) 未治療群 (1989 年 1 月-1992 年 4 月受診) : 659 例 (2) 治療群 (1992 年 5 月-1994 年 3 月受診) : 492 例
用法・用量	膣洗浄後メトロニダゾール 250mg 1 日 1 回 5~7 日膣内投与
結果	両病院における妊娠初診時 1,264 例を調査した結果、細菌性膣症感染率 13.6%、モビルンカス感染率 2.5%、クラミジア感染率 5.3%、トリコモナス感染率 1.0%であった。小樽協会病院で妊娠初診時に上記感染症を全例治療開始した 1992 年 5 月より前期 (1989.1-1992.4) と後期 (1992.5-1994.3) を比較すると、流早産は 4.2% (28/659 例) から 3.3% (16/492 例) に減少した。頸管縫縮術は 2.7% (18/659 例) から 0.4% (2/492 例) に有意に減少した (P<0.01)。

文献番号	33
公表文献	岐阜大学医学部紀要 1996; 44: 151-176
表題名	細菌性膣症に関する基礎的及び臨床的検討
著者名	和泉孝治、三嶋廣繁、玉舎輝彦
目的	細菌性膣症の存在と羊水感染、子宮内膜炎、子宮付属器炎との関係について検討し、細菌性膣症の臨床的意義を明らかにする。
対象	岐阜大学医学部産科婦人科及び関連病院を 1990 年 4 月-1995 年 6 月に受診した患者 1. WHO の細菌性膣症診断基準を満たした 225 症例 2. 上記 1 から分離された 499 菌株 3. 1 の 225 症例 4-A. 妊婦 212 例のうち、細菌性膣症と診断され、後に羊水感染症/前期破水を

	<p>きたした 20 例</p> <p>4-B. 子宮内膜炎と診断された 57 例のうち、WHO の細菌性膣症診断基準を満たした 50 例</p> <p>4-C. 子宮付属器炎と診断された 52 例のうち、WHO の細菌性膣症診断基準を満たした 40 例</p> <p>5. 上記 1 と同じ 225 例</p> <p>5- (1) メトロニダゾール経膣投与群：50 例</p> <p>5- (2) -a) メトロニダゾール 7 日間経口投与群：50 例</p> <p>5- (2) -b) メトロニダゾール 10 日間経口投与群：10 例</p> <p>5- (2) -c) メトロニダゾール単回経口投与群：5 例</p> <p>5- (3) クリンダマイシン経膣投与群：50 例</p> <p>5- (4) クリンダマイシン経口投与群：5 例</p> <p>5- (5) セフジニル経口投与群：5 例</p> <p>5- (6) アンピシリン経口投与群：5 例</p>
患者背景要約	<p>1. 16-53 歳、検体採取前の抗菌剤投与なし</p> <p>4-A. 22-37 歳、診断前の抗菌剤投与なし</p> <p>4-B. 23-45 歳、検体採取前の抗菌剤投与なし</p> <p>4-C. 22-44 歳、検体採取前の抗菌剤投与なし</p> <p>5. 18-56 歳、3 週間以内に抗菌薬治療歴なし</p>
用法・用量	<p>5- (1) メトロニダゾール膣錠 250mg/日、7 日間経膣投与</p> <p>5- (2) -a) メトロニダゾール 500mg/日、分 2、7 日間経口投与</p> <p>5- (2) -b) メトロニダゾール 500mg/日、分 2、10 日間経口投与</p> <p>5- (2) -c) メトロニダゾール 2000mg 単回経口投与</p> <p>5- (3) 2%クリンダマイシンクリーム 5g/日、7 日間経膣投与</p> <p>5- (4) クリンダマイシン 450mg/日、分 3、7 日間経口投与</p> <p>5- (5) セフジニル 300mg/日、分 3、7 日間経口投与</p> <p>5- (6) アンピシリン 750mg/日、分 3、7 日間経口投与</p>
症例数	対象の項参照
評価項目	5. 細菌性膣症臨床症状のスコア、細菌性膣症細菌叢の細菌同定、副作用
結果	<p>1. 細菌性膣症の膣内細菌叢の検討</p> <p>検出菌 801 株のうち嫌気性菌は 353 株で、好気性菌と嫌気性菌の両方が検出されたのは 215/225 例 (95.6%) であった。</p> <p>2. 細菌性膣症における臨床分離株の薬剤感受性</p> <p><i>G. vaginalis</i>、<i>B. fragilis</i>、<i>Precotella</i> 属、<i>Mobiluncus</i> 属に対してはメトロニダゾール及びクリンダマイシンともに良好な抗菌力を示した。<i>S. agalactiae</i>、<i>Peptostreptococcus</i> 属に対しては、メトロニダゾールの抗菌力はクリンダマイシンに比べて劣っていた。細菌性膣症で分離頻度の高い <i>E. coli</i> に対して</p>

	<p>は両剤とも抗菌力を有していなかった。</p> <p>3. 細菌性膣症の臨床症状に関する検討 膣分泌物の患者の主観的所見、客観的所見、悪臭、pH、アミンテスト、clue cell の存在の 6 項目におけるスコアリングは、細菌性膣症診断と治療効果の判定に有用性が高い。</p> <p>4. 細菌性膣症の膣内細菌叢の臨床的意義</p> <p>4-A. 妊娠 8 カ月に細菌性膣症であった患者の膣内細菌叢と羊水感染症/前期破水の発症との関係 妊婦 212 例のうち 25.0%が細菌性膣症と診断され、その中で後に羊水感染症/前期破水をきたしたのは 43.4%であった。全例が好気性菌と嫌気性菌の混合感染であり、膣内容物からは、好気性菌では <i>Streptococcus haemolyticus</i>、<i>S. agalactiae</i>、<i>E. faecalis</i>、<i>G. vaginalis</i>、<i>E. coli</i>、嫌気性菌では <i>Fusobacterium nucleatum</i>、<i>P. bivia</i>、<i>Mobiluncus</i> 属の分離頻度が高かった。羊水中の細菌叢も類似していたが、<i>Mobiluncus</i> 属は検出されなかった。</p> <p>4-B. 細菌性膣症の膣内細菌叢と子宮内膜炎の発症との関係 細菌性膣症患者の 90.9%に子宮内膜炎が発症した。全例が好気性菌と嫌気性菌の混合感染であり、膣内容物からは、好気性菌では <i>S. epidermidis</i>、<i>S. haemolyticus</i>、<i>S. agalactiae</i>、<i>E. faecalis</i>、<i>G. vaginalis</i>、<i>E. coli</i>、<i>Klebsiella pneumoniae</i>、嫌気性菌では <i>B. fragilis</i>、<i>P. bivia</i>、<i>Mobiluncus</i> 属、<i>Peptostreptococcus</i> 属の分離頻度が高かった。子宮内容物からの分離菌も類似していたが、<i>G. vaginalis</i> や <i>Mobiluncus</i> 属は検出されなかった。</p> <p>4-C. 細菌性膣症の膣内細菌叢と子宮付属器炎の発症との関係 細菌性膣症患者の 76.9%に子宮付属器炎が発症した。全例が好気性菌と嫌気性菌の混合感染であり、膣内容物からは、好気性菌では <i>S. epidermidis</i>、<i>S. aureus</i>、<i>S. haemolyticus</i>、<i>S. agalactiae</i>、<i>E. faecalis</i>、<i>G. vaginalis</i>、<i>E. coli</i>、嫌気性菌では <i>B. fragilis</i>、<i>P. bivia</i>、<i>P. disiens</i>、<i>Mobiluncus</i> 属、<i>Peptostreptococcus</i> 属の分離頻度が高かった。腹水からの分離菌も類似していたが、<i>G. vaginalis</i> や <i>Mobiluncus</i> 属は検出されなかった。 羊水感染症/前期破水、子宮内膜炎、子宮付属器炎をきたしやすい場合には、膣内細菌叢が変化し、細菌数、細菌種類の増加が認められると考えられる。無症候性細菌性膣症の治療は必要ないが、有症候性のは上行性感染防止のためにも治療が必要になる。</p> <p>5. 細菌性膣症の治療法の検討 メトロニダゾール投与群では好気性菌 <i>G. vaginalis</i> 及び <i>Peptostreptococcus</i> 属を除く <i>Mobiluncus</i> 属、<i>B. fragilis</i>、<i>P. bivia</i> などの嫌気性菌に対して優れた除菌効果が得られたが、好気性菌 <i>S. agalactiae</i>、<i>E. coli</i>、<i>E. faecalis</i>、<i>K. pneumoniae</i>、嫌気性菌 <i>Peptostreptococcus</i> 属では効果が認められず、これは</p>
--	--

薬剤感受性成績に一致していた。

メトロニダゾール治療群（臨床効果：7日間経膣投与84%、7日間経口投与84%、10日間経口投与90%、単回投与80%）とクリンダマイシン治療群（臨床効果88%）との間に有意差は認めないが、10日間経口投与を除いてクリンダマイシン治療群の値が高いのは、細菌学的には好気性菌 *S. agalactiae* 及び嫌気性菌 *Peptostreptococcus* 属に対する有効性の違いが現れているものと考えられる。

メトロニダゾール治療群では、経口/経膣及び投与方法にかかわらず、膣分泌物の患者の主観的所見改善率40-80%、客観的所見改善率60-80%とばらつきが認められたが、悪臭改善率70-90%、pH改善率80-90%、アミンテスト改善率80-84%、clue cells改善率80-90%であった。クリンダマイシン投与群はばらつきが少なく、メトロニダゾール投与群と同等の結果であった。

妊娠中も比較的安全性の高いペニシリン系薬剤アンピシリン及びセフェム系薬剤セフジニルの有効性はいずれも40%と低かった。

各治療群において投与終了後に自他覚所見により検討した結果、メトロニダゾール500mg/日7日間経口投与群で4%に、メトロニダゾール2,000mg単回経口投与群で40%に、クリンダマイシン450mg/日7日間経口投与群で8%に、下痢・軟便などの消化器症状が認められた。その他の治療群において副作用は認められなかった。

妊娠中の細菌性膣症に対してはクリンダマイシン膣クリームが有用と考えられる。

メトロニダゾール投与群の臨床症状に関するスコアリングシステムによる検討結果を以下に示す。

メトロニダゾール250mg/日7日間膣内投与 (n=50)

Tested factors	Codes	Before		After	
		mean code	%abnormal	mean code	%abnormal
Subjective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.30	100	0.65	20
Objective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.30	100	0.50	20
Genital malodor <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.40	100	0.45	20
pH of vaginal discharge <sup>2)</sup>	≥2 (0-3)	2.45	82	0.75	16
Amnine test <sup>1)</sup>	≥2 (0-2)	1.95	82	0.60	16
Clue cells in wet-mount preparations <sup>3)</sup>	≥2 (0-3)	2.25	84	0.65	16
Overall clinical code	≥8 (0-15)	13.65	100	3.60	16

メトロニダゾール 500mg/日 7日間経口投与 (n=50)

Tested factors	Codes	Before		After	
		mean code	%abnormal	mean code	%abnormal
Subjective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.8	100	0.7	35
Objective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.4	100	0.6	30
Genital malodor <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.4	100	0.3	30
pH of vaginal discharge <sup>2)</sup>	≥2 (0-3)	2.3	84	0.7	16
Arnine test <sup>1)</sup>	≥2 (0-2)	.8	84	0.7	16
Clue cells in wet- mount preparations <sup>3)</sup>	≥2 (0-3)	2.4	80	0.8	16
Overall clinical code	≥8 (0-15)	14.1	100	3.9	16

メトロニダゾール 500mg/日 10日間経口投与 (n=10)

Tested factors	Codes	Before		After	
		mean code	%abnormal	mean code	%abnormal
Subjective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.0	100	0.7	60
Objective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.0	100	0.5	40
Genital malodor <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.8	100	0.1	10
pH of vaginal discharge <sup>2)</sup>	≥2 (0-3)	2.3	100	0.9	10
Arnine test <sup>1)</sup>	≥2 (0-2)	1.4	100	0.4	20
Clue cells in wet- mount preparations <sup>3)</sup>	≥2 (0-3)	2.2	90	0.5	10
Overall clinical code	≥8 (0-15)	12.7	100	3.1	10

メトロニダゾール 2,000mg 単回経口投与 (n=5)

Tested factors	Codes	Before		After	
		mean code	%abnormal	mean code	%abnormal
Subjective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.4	10	1.0	40
Objective abnormal vaginal discharge <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	2.4	100	1.0	20



Genital malodor <sup>1)</sup>	≥1 (0-3)	3.0	100	0.6	20
pH of vaginal discharge <sup>2)</sup>	≥2 (0-3)	2.2	100	1.2	20
Amnine test <sup>1)</sup>	≥2 (0-2)	2.2	100	0.4	20
Clue cells in wet- mount preparations <sup>3)</sup>	≥2 (0-3)	2.	100	1.0	20
Overall clinical code	≥8 (0-15)	14.8	100	5.2	20

Code considered to be abnormal; range in parentheses.  
1) 0, Normal or absent; 1, minimal; 2, detectably abnormal; 3, distinctly abnormal.  
2) 0, Not detected; 1, pH≤4.5; 2, pH 4.6-5.0; 3, pH≥5.1  
3) 0, Not detected; 1, clue cells<20; 2, clue cells 21-30; 3, clue cells>30 (% of total cells)

文献番号	34
公表文献	臨床婦人科産科, 1994, 48, 803-806
表題名	細菌性膣症の臨床
著者名	島野敏司、福中規功、西川鑑、他
目的	妊娠時以外、IUD（子宮内避妊用具）挿入者以外の全細菌性膣症患者に対し、問診にてその臨床像を調査した。また、IUD 挿入と細菌性膣症の関係について妊娠時と比較した。
対象	1991年4月～1992年2月に細菌性膣症と診断された妊娠時以外、IUD 挿入者以外の全婦人 176 例
試験デザイン	細菌性膣症の診断は Amsel らの提唱した 4 つの診断基準（Am J Med. 1983;74:14）に従って行い、モビルンカスの診断は帯下のグラム染色標本にて行った。臨床症状の問診は、①帯下の増加、②帯下の悪臭、③外陰異常感、④下腹痛、⑤不正膣出血の 5 症状について行った。また、他の訴え例えば子宮癌検診、不妊症、腰痛症などの受診の状況についてもまとめた。治癒の判定は、服用終了 1 週間後に乳酸菌の出現を治癒とした。
用法・用量	1 クール：初回に膣洗浄+フラジール膣錠 250mg 投与、その後フラジール 500mg/日 分 2×7 日間服用
結果	細菌性膣症の治療後 176 例中 98 例が再受診しており、1 クール服用終了後 1 週間目の治癒率は 69.4%（68/98）であった。1 クール目で治癒しなかった患者に対して 2 クール目を服用してもらい 1 週間後の治癒率は 36.7%（11/30）であった。

文献番号	35
公表文献	日本産科婦人科学会雑誌 2007; 59: 545 （第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会抄録 P1-589）
表題名	妊娠初期の膣内異常細菌叢症例に対する膣内洗浄及びメトロニダゾール膣錠による治療の効果について

著者名	奥田靖彦、須波 玲、小笠原英理子、小室真祐子、薬袋牧子、端 晶彦ら
目的	早産に関連する腔内異常細菌叢に対して、妊娠初期に治療することにより妊娠 35 週未満の早産を減少させるかについて検討する。
方法	2003 年～2006 年に妊娠初期より妊娠分娩管理した合併症のない単胎妊娠 630 例を対象とした。妊娠 14 週までに腔分泌物のグラム染色標本を作製し、Nugent scoring 4 点以上を腔内細菌異常群と定義した。妊娠 16 週までにポピドンヨード 1,000mg を含有する生理食塩水 500mL にて腔内を洗浄し、メトロニダゾール錠による治療を 2 週間毎に計 2 回施行した。腔内細菌異常群と正常群の妊娠分娩予後を比較検討し、さらに本プロトコル症例 630 例とプロトコル導入以前の症例 1,094 例との自然早産率（35 週未満、33 週未満、30 週未満）を比較した。
用法・用量	メトロニダゾール錠による治療を 2 週間毎に計 2 回施行
成績	腔内細菌異常群は 20.0%（127/630 例）であった。本治療により腔内細菌異常群では 35 週未満の自然早産率は正常群と有意差を認めなかった。さらに、プロトコル導入以前に比して 35 週未満の自然早産を 2.0%から 0.6%へ、33 週未満の自然早産を 1.2%から 0.3%へ有意に減少させた（ $p<0.05$ ）。30 週未満の自然早産率は有意差を認めなかった。
結論	妊娠初期の腔内異常細菌叢に対する腔内洗浄とメトロニダゾール錠による治療は 35 週未満のみならず、33 週未満の自然早産を減少させることが示唆された。

文献番号	36
公表文献	日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1032-1033
表題名	当院での妊婦細菌性腔症への治療に関する検討
著者名	小野瀬みどり、野田芳人、吉原一、大野勉、望月愛郎、内野直樹
目的	妊娠時における細菌性腔症に対して積極的に治療を行い、早産予防への効果を検討する。
対象	2007 年 4 月～2008 年 3 月の妊婦健診例で 12 週～24 週に細菌性腔症のスコア診断を行った初産 542 例、経産婦 502 例の単胎 1044 例
方法	スコア診断 7 点以上を細菌性腔症として、治療を行い、その分娩予後を治療導入前の 350 例と比較検討した。なお、妊娠 36 週未満の早産例を検討の対象とした。細菌性腔症の診断は Nugent らの腔内分泌物のグラム染色によるスコア診断基準を用いた。
用法・用量	メトロニダゾール錠を 1 錠 5 日間連続投与
結果	臨床症状より腔症を疑わせる症例はなかったが、グラム染色標本によるスコア診断では正常群 786 例（75.3%）、中間群 97 例（9.3%）で、161 例 15.4%の

頻度で細菌性膣症を認めた。クラミジア頸管炎は 15 例 (1.4%) であり、10 例 (66.6%) が細菌性膣症を合併していた。早産 (36 週未満) は 23 例 (2.2%) であった。早産の分娩週数は 26 週から 35 週にわたり、30 週未満の症例は 6 例で 20 例が細菌性膣症ではなかった。

早産率を治療導入前の成績と比較すると、治療導入前と導入後では全体の早産率は 10/350 例 (2.9%) から 23/1,044 例 (2.2%) と若干の減少を認めたが有意な差ではなかった。しかし、細菌性膣症を認める群では積極的治療を行った結果、早産率は 4/44 例 (9.0%) から 3/161 例 (1.9%) と有意な減少を示した。細菌性膣症への治療は早産を減少させる可能性が示唆された。

文献番号	37
公表文献	東海産婦人科学会雑誌 2009; 46: 191-199
表題名	感染性流・早産既往歴を持つ妊婦に対する新しい予防法の確立 ～早産予防プロトコールによるコホート研究～
著者名	高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎
目的	リスク症例に対する切迫早産予防に主眼をおいた治療法の検討
対象	2007 年 4 月から 27 カ月間に分娩した 31 例
方法	子宮内感染による後期流産や PROM 既往を持つ妊婦でインフォームド・コンセントを得た症例に対して、早産予防治療を行った。切迫流早産の症状により適宜入院期間の延長、一般的な切迫流早産治療法を追加した。
用法・用量	約 2 週間の入院期間に、膣洗浄、ウリナスタチン膣錠、メトロニダゾール膣錠を毎日投与。1 週目はセフメタゾン (点滴) 3 日間、2 週目はアジスロマイシン 500mg 3 日間 (経口) 投与。
結果	既往歴の背景は前回感染性流産 14 例、早産・感染による新生児死亡 8 例、二回感染性流産例が 5 例など (重複有り) であった。平均入院週数 10.3±2.5 週で、切迫流早産による早産入院期間は median (range) 69 (0-191) 日であった。今回の平均出産週数は 37.4±3.2 週、全体では 30/31 例 (96.7%) で生児を得た。特に前回生児を得られなかった 18/19 例 (94.7%) で生児を得た。またすべての生児において現在後遺症を認めていない。唯一カンジダ感染による後期流産 1 例が予防できなかった。
	本邦の高次医療機関における自然早産率 5-6% に対し、前回 preterm PROM 例及び早産例の次回 preterm PROM 率及び早産率のリスク上昇を加味すると、本研究の症例群は少なくとも本邦の自然早産率の十数倍の発症リスクが想像されるが、本プロトコール治療による早産率は 6.6% (2/30 例) であった。コホート研究において感染性流・早産既往というリスク症例に対する早産予防の一定の効果が示唆された。

文献番号	38
公表文献	医学検査 2005; 54: 912-915
表題名	膣分泌物のグラム染色標本による妊娠時細菌性膣症スコアと早死産例の比較
著者名	福田千恵美、平内美仁、亀山妙子、今田和子、鏡原博文
目的	妊婦と早死産症例の細菌性膣症率、グラム陽性球菌や酵母様真菌の出現率、治療による細菌性膣症スコアの変動、細菌性膣症治療による早産例の変移に関して調査すること
対象	2002年1～2004年2月に対象施設の産婦人科を受診した妊婦 1136例
症例数	早死産症例 60例のうち、膣分泌物標本の鏡検結果のある 54例
用法・用量	膣洗浄とメトロニダゾール膣錠、難治例ではクロラムフェニコール膣錠の併用治療（用量、投与期間の記載なし）
結果	<p>当院では 2002 年より妊婦検診時に膣分泌物塗抹標本をグラム染色し、Nugent らの方法にて細菌性膣症スクリーニングを実施している。細菌性膣症スコアが Normal でグラム陽性球菌や酵母様真菌が観察されない症例以外では、イソジンによる膣洗浄を行い、さらに細菌性膣症例では膣洗浄とメトロニダゾール膣錠、難治例ではクロラムフェニコール膣錠の併用治療を行っている。</p> <p>早死産症例群（54 例）は、初診時細菌性膣症スコアで細菌性膣症は 31.5%、Intermediate type は 27.8%、Normal は 40.7%であった。初診時と最終経過観察時との細菌性膣症スコアの変動は、細菌性膣症から Intermediate type 又は Normal へは 3.1%、Intermediate type 又は Normal から細菌性膣症へは 3.7%であった。経過観察中の細菌性膣症スコアの改善率は早死産症例の方が高かったにもかかわらず早産を起こしており、初期治療の重要性を示していると考えられる。総分娩数に対する 35 週未満の割合は、未治療の 3 年間の平均 4.3%から、早期治療の有無が混在している 2002 年が 3.8%、早期治療を完全実施した 2003 年が 2.9%と減少しており、周数による早死産数の改善が認められる。また、1,500g 未満の超未熟児の減少もみられ、細菌性膣症の早期診断による早期治療の効果と思われる。</p>
文献番号	39
公表文献	日本産科婦人科学会雑誌 2009; 61: 1555-1557
表題名	早産予防ガイドライン作業のための基礎調査小委員会
著者名	早産予防ガイドライン作成のための基礎調査に関する小委員会 （齋藤滋、朝倉啓文、海野信也、金山尚裕、松田義雄）
目的	早産率が増加しており、NICU 病床数が不足している現状において早産を予知・予防することは喫緊の課題である。そこで医療機関における早産率の現状と具体的な早産予防対策と、各施設における早産率につきアンケート調査

	を行い、ガイドライン作成の基礎資料をつくることを目的とした。																								
方法	全国の大学病院、周産期センター、ならびに日本周産期・新生児医学会評議員にアンケートを送付しデータを解析した。早産予防対策についての調査は122施設から得た情報を元に解析し、早産予防対策別の早産率の検討は92施設から回答のあった情報を解析した。																								
結果	<p>112/122 (91.8%) の施設が何らかの早産予防措置を取っていることが判明した。具体的な早産予防対策は、細菌性膣症のスクリーニングはグラム染色が15.6%、細菌培養が44.3%であり細菌性膣症に対する抗生剤治療も半数の施設で行われていた。また細菌性膣症の診断方法はラクトバチルス<sup>1</sup>の消失が最も高頻度 (43.4%) で次いで Nugent 分類であった。なお細菌性膣症に対しての抗生剤使用についてはメトロニダゾールが44.3%と多く、次いでクリンダマイシンが8.2%であり、その他の抗生剤の使用頻度は5%以下であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>具体的な対策</th> <th>施設数 /122</th> <th>実施率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>細菌性膣症の検査</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gram染色</td> <td>19</td> <td>15.6%</td> </tr> <tr> <td>細菌培養</td> <td>54</td> <td>44.3%</td> </tr> <tr> <td>抗生剤</td> <td>61</td> <td>50.0%</td> </tr> <tr> <td>頸管長測定</td> <td>106</td> <td>86.9%</td> </tr> <tr> <td>リスクの高い人の予防入院</td> <td>55</td> <td>45.1%</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>12</td> <td>9.8%</td> </tr> </tbody> </table>	具体的な対策	施設数 /122	実施率	細菌性膣症の検査			Gram染色	19	15.6%	細菌培養	54	44.3%	抗生剤	61	50.0%	頸管長測定	106	86.9%	リスクの高い人の予防入院	55	45.1%	その他	12	9.8%
具体的な対策	施設数 /122	実施率																							
細菌性膣症の検査																									
Gram染色	19	15.6%																							
細菌培養	54	44.3%																							
抗生剤	61	50.0%																							
頸管長測定	106	86.9%																							
リスクの高い人の予防入院	55	45.1%																							
その他	12	9.8%																							

文献番号	40
公表文献	日本産科婦人科学会雑誌 2007; 59: 543 (第59回日本産科婦人科学会学術講演会抄録 P1-584)
表題名	細菌性膣症に対する薬物療法に関する基礎的検討
著者名	酒井正利、米澤理可、伊藤実香、岡田俊則、塩崎有宏、斎藤 滋
目的	細菌性膣症に対する理想的な治療法としては、病原性嫌気性菌に効果があり、かつ <i>Lactobacillus</i> 属には殺菌能がない薬剤が望まれる。今回、細菌性膣症の治療薬として使用されている各種薬剤の嫌気性菌及び <i>Lactobacillus</i> 属に対する殺菌効果につき <i>in vitro</i> で検討した。
方法	<i>Lactobacillus</i> 属 (5株)、 <i>Peptostreptococcus</i> 属、 <i>Fusobacterium</i> 属、 <i>Prevotella</i> 属、 <i>Bacteroides</i> 属に対し、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、クリンダマイシン、エリスロマイシン、ポビドンヨードの5剤それぞれで各種菌株に対する最小発育阻止高度 (MIC) を測定した。細菌性膣症治療に用いられている各薬剤の投与量 (クロラムフェニコール: 100mg、メトロニダゾール: 250mg、

	クリンダマイシン：300mg、エリスロマイシン：1000mg、ポビドンヨード：10%)による腔組織移行濃度に比し、測定したMICが低い場合を殺菌効果ありと判断した。MICの測定には微量液体希釈法を用いた。
成績	メトロニダゾールの病原嫌気性菌に対するMICは0.05-3.2µg/mLと腔組織移行濃度10-20µg/mLより低く、4種すべてに対して強い殺菌能を認めた。一方、メトロニダゾールの <i>Lactobacillus</i> 属5株に対するMICはいずれも>100µg/mLと高いことより、メトロニダゾールは <i>Lactobacillus</i> 属に対する殺菌能を有しなかった。 10%ポビドンヨード液では <i>Bacteroides</i> 属以外の病原嫌気性菌のみならず、 <i>Lactobacillus</i> 属に対しても殺菌能を認めた。1%ポビドンヨード液では <i>Lactobacillus</i> 属に対する殺菌能を認めなかったが、殺菌能を認めた菌株は <i>Peptostreptococcus</i> 属、 <i>Prevotella</i> 属のみであった。 クロラムフェニコール、クリンダマイシン、エリスロマイシンの3剤はいずれも <i>Lactobacillus</i> 属とすべての病原嫌気性菌に対し殺菌能を有していた。
結論	<i>Lactobacillus</i> 属と病原嫌気性菌が混在した細菌性膣症の治療にはメトロニダゾールが第一選択薬として推奨される。

文献番号	41																
公表文献	社内資料																
目的	メトロニダゾールの <i>B. fragilis</i> に対する感受性を調べる。																
方法	<i>B. fragilis</i> の2000年収集の臨床分離株41株を対象にMICを測定した。																
成績	<p style="text-align: center;"><i>B. fragilis</i>に対するメトロニダゾールの抗菌活性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">2000年41株、MIC (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Range</th> <th style="text-align: center;">50%</th> <th style="text-align: center;">90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">メトロニダゾール</td> <td style="text-align: center;">0.25~2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">クリンダマイシン</td> <td style="text-align: center;">0.25~&gt;64</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">&gt;64</td> </tr> </tbody> </table>	2000年41株、MIC (µg/mL)					Range	50%	90%	メトロニダゾール	0.25~2	1	1	クリンダマイシン	0.25~>64	2	>64
2000年41株、MIC (µg/mL)																	
	Range	50%	90%														
メトロニダゾール	0.25~2	1	1														
クリンダマイシン	0.25~>64	2	>64														

医中誌での国内文献の抽出数が少なかったため、PubMedを用いて以下の検索を行った(2010年6月7日時点)。

Metronidazole + bacterial vaginosis (細菌性膣症) 395  
+ bacterial vaginitis (細菌性膣炎) 470

このうち日本人の細菌性膣症に対するメトロニダゾール使用成績に関する論文は以下の3件であった。

文献番号	42
表題名	In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis-associated

	anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women																																									
著者名	Supaporn Puapermpoonsiri, Kunitomo Watanabe, Naoki Kato, Kazue Ueno																																									
公表文献	Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41, 2297-2299																																									
目的	日本及びタイの女性から分離した細菌性膣症由来の嫌気性菌に対し、抗生剤の <i>in vitro</i> 感受性を調べる。																																									
対象	妊娠している日本人とタイ人																																									
症例数	(記載なし)																																									
	<p>日本及びタイの細菌性膣症の妊婦の膣内から 159 の嫌気性菌を単離した。クリンダマイシン、イミペネム、セフメタゾールはすべての分離菌に対する抗菌活性が高く、MIC<sub>90</sub> は各々 ≤0.06-0.5、≤0.06-1, 0.125-4μg/mL であった。アモキシシリンも <i>P. bivia</i> 以外のすべての分離菌に抗菌活性を有し、MIC<sub>90</sub> は ≤0.06-0.5μg/mL であった。アモキシシリン-クラブラン酸合剤のすべての分離菌に対する抗菌活性は、クリンダマイシン、セフメタゾール、イミペネムと同等であった。メトロニダゾールは 98%以上の分離菌 (<i>Mobiluncus</i> spp.以外) に抗菌活性を有し、MIC<sub>90</sub> は 0.5-4μg/mL であった。</p> <p>メトロニダゾールの <i>in vitro</i> 活性を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="379 1041 1396 1451"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Microorganism</th> <th colspan="3">MIC</th> <th rowspan="2">% Susceptible</th> </tr> <tr> <th>Range</th> <th>50%</th> <th>90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>P. bivia</i></td> <td>0.125-2</td> <td>0.25</td> <td>0.5</td> <td>100, 100, 100</td> </tr> <tr> <td><i>P. asaccharolytica</i></td> <td>≤0.06-4</td> <td>≤0.06</td> <td>4</td> <td>84, 100, 199</td> </tr> <tr> <td><i>P. asaccharolyticus</i></td> <td>0.25-1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>100, 100, 100</td> </tr> <tr> <td><i>P. magnus</i></td> <td>0.125-2</td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>100, 100, 100</td> </tr> <tr> <td><i>P. anaerobius</i></td> <td>0.125-0.5</td> <td>0.25</td> <td>0.5</td> <td>100, 100, 100</td> </tr> <tr> <td><i>Mobiluncus</i> spp.</td> <td>16-&gt;128</td> <td>32</td> <td>&gt;128</td> <td>0, 0, 69</td> </tr> </tbody> </table> <p>細菌性膣症治療に最も有効なのはメトロニダゾールであり、多くの嫌気性菌に優れた活性をもつ。しかし、メトロニダゾールの変異原性やがん原性が特に妊娠中に懸念となる。さらに、細菌性膣症との関連性が高い <i>Mobiluncus</i> spp.はメトロニダゾールに耐性を示す。<i>Mobiluncus</i> spp.以外の分離菌はメトロニダゾールに耐性を示さなかったが、MIC は日本よりタイの妊婦から分離した菌の方がわずかに高かった (タイ vs.日本の <i>P. asaccharolytica</i> 及び <i>P. magnus</i> の MIC<sub>range</sub> が ≤0.06-4 vs. ≤0.06μg/mL 及び 0.125-2 vs. 0.25μg/mL)。これは、日本では嫌気性菌感染症の治療にメトロニダゾールが禁止されていたため、使用頻度の差異が影響したと思われる。</p> <p>イミペネム、セフメタゾール、アモキシシリン-クラブラン酸合剤はすべての分</p>				Microorganism	MIC			% Susceptible	Range	50%	90%	<i>P. bivia</i>	0.125-2	0.25	0.5	100, 100, 100	<i>P. asaccharolytica</i>	≤0.06-4	≤0.06	4	84, 100, 199	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.25-1	1	1	100, 100, 100	<i>P. magnus</i>	0.125-2	0.5	1	100, 100, 100	<i>P. anaerobius</i>	0.125-0.5	0.25	0.5	100, 100, 100	<i>Mobiluncus</i> spp.	16->128	32	>128	0, 0, 69
Microorganism	MIC			% Susceptible																																						
	Range	50%	90%																																							
<i>P. bivia</i>	0.125-2	0.25	0.5	100, 100, 100																																						
<i>P. asaccharolytica</i>	≤0.06-4	≤0.06	4	84, 100, 199																																						
<i>P. asaccharolyticus</i>	0.25-1	1	1	100, 100, 100																																						
<i>P. magnus</i>	0.125-2	0.5	1	100, 100, 100																																						
<i>P. anaerobius</i>	0.125-0.5	0.25	0.5	100, 100, 100																																						
<i>Mobiluncus</i> spp.	16->128	32	>128	0, 0, 69																																						

	<p>離菌に高活性をもち、妊娠中の細菌性膣症治療に有効であると思われる。細菌性膣症は chorioamnionic infection や早産のリスク低下のため、妊娠初期に診断・治療すべきである。</p>																													
文献番号	43																													
表題名	Bacteriological epidemiology and treatment of bacterial vaginosis																													
著者名	Hiroshige Mikamo, Kyoko Kawazoe, Koji Izumi, Kunihiro Ito, Naoki Katoh, Kunitomo Watanabe et al																													
公表文献	Chemotherapy 1996; 42, 78-84																													
目的	細菌性膣症の細菌学的疫学と抗生剤の経口又は膣内投与の治療有効性を調べる																													
対象	症状のある細菌性膣症の日本人女性																													
用法・用量	(1) メトロニダゾール 500mg、1日2回、7日間経口投与 (2) 2%クリンダマイシンクリーム 5g、1日1回、7日間膣内投与																													
症例数	(1) メトロニダゾール投与群：50例 (2) クリンダマイシンクリーム投与群：50例																													
結果	<p>治療前に膣分泌液から分離した主な菌は <i>Streptococcus agalactiae</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Gardnerella vaginalis</i>、<i>Peptostreptococcus</i> species、<i>Bacteroides</i> species、<i>Prevotella</i> species、<i>Mobiluncus</i> species、日和見病原体 (<i>Staphylococcus epidermidis</i>、<i>Enterococcus faecalis</i>) であった。</p> <p>治療前後の膣分泌液中には好気性菌及び嫌気性菌ともに検出され、メトロニダゾール治療後及びクリンダマイシン治療後の菌の残存率は、好気性菌は85%及び66%であり、嫌気性菌は23%及び14%であった。メトロニダゾール及びクリンダマイシンは嫌気性菌の残存率を顕著に低下させて細菌性膣症の改善に有効となることから、細菌性膣症の原因菌は嫌気性菌であることが示唆される。</p> <p>メトロニダゾール及びクリンダマイシンの MIC は下表の通りである。in vitro 活性は両者に幾分差がある：<i>Streptococcus agalactiae</i> 及び <i>Peptostreptococcus</i> はメトロニダゾールに、<i>E. coli</i> は両者に耐性を示した。この結果からはクリンダマイシン膣内投与の方がメトロニダゾール経口投与よりも優れていると思われる。</p> <table border="1" data-bbox="379 1697 1396 1998"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Organism (No. of strains)</th> <th rowspan="2">Antimicrobial agents</th> <th colspan="3">MIC (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th>range</th> <th>50%</th> <th>90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><i>Streptococcus agalactiae</i> (32)</td> <td>Clindamycin</td> <td>0.05-1.56</td> <td>0.20</td> <td>0.78</td> </tr> <tr> <td>Metronidazole</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>Gardnerella vaginalis</i> (36)</td> <td>Clindamycin</td> <td>≤0.025-3.13</td> <td>1.56</td> <td>3.13</td> </tr> <tr> <td>Metronidazole</td> <td>≤0.025-3.13</td> <td>1.56</td> <td>3.13</td> </tr> </tbody> </table>				Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC (µg/mL)			range	50%	90%	<i>Streptococcus agalactiae</i> (32)	Clindamycin	0.05-1.56	0.20	0.78	Metronidazole	>100	>100	>100	<i>Gardnerella vaginalis</i> (36)	Clindamycin	≤0.025-3.13	1.56	3.13	Metronidazole	≤0.025-3.13	1.56	3.13
Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC (µg/mL)																												
		range	50%	90%																										
<i>Streptococcus agalactiae</i> (32)	Clindamycin	0.05-1.56	0.20	0.78																										
	Metronidazole	>100	>100	>100																										
<i>Gardnerella vaginalis</i> (36)	Clindamycin	≤0.025-3.13	1.56	3.13																										
	Metronidazole	≤0.025-3.13	1.56	3.13																										



	<i>Escherichia coli</i> (34)	Clindamycin	100-100	>100	>100
		Metronidazole	>100	>100	>100
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (53)	Clindamycin	0.025-6.25	0.05	1.56
		Metronidazole	2.5-100	50	50
	<i>Bacteroides fragilis</i> (18)	Clindamycin	≤0.025-25	0.20	3.13
		Metronidazole	≤0.025-25	0.20	3.13
	<i>Prevotella bivia</i> (28)	Clindamycin	≤0.025-12.5	0.78	3.13
		Metronidazole	≤0.025-12.5	0.78	3.13
	<i>Mobiluncus</i> spp. (53)	Clindamycin	≤0.025-0.78	0.20	0.39
		Metronidazole	≤0.025-0.78	0.20	0.39

文献番号	44
表題名	Studies on treatment of bacterial vaginosis with oral administration of metronidazole or cefdinir
著者名	Hiroshige Mikamo, Koji Izumi, Kunihiko Ito, Naoki Katoh, Kunitomo Watanabe, Kazue Ueno et al
公表文献	Chemotherapy 1994; 40, 362-368
目的	細菌性膣症に対する細菌学的及び臨床的有効性について、メトロニダゾールとセフジニルを比較する。
対象	症状のある細菌性膣症の日本人女性
用法・用量	(1) メトロニダゾール 500mg、1日2回、10日間経口投与 (2) セフジニル 300mg、1日3回、10日間経口投与
症例数	(1) メトロニダゾール投与群：10例 (2) セフジニル投与群：5例
結果	メトロニダゾール治療では、膣分泌物主観的異常は60%、客観的異常は40%、アミンテスト陽性は20%、悪臭とpH異常は10%、clue cell存在は10%に減少した。セフジニル治療ではこれらのファクターは改善しなかった。 臨床分離菌について、 <i>Gardnerella vaginalis</i> 以外の菌に対する抗菌活性は、メトロニダゾールよりセフジニルの方が高い。一方、メトロニダゾールは <i>Peptostreptococcus</i> spp.以外の嫌気性菌に対する抗菌活性を有し、好気性菌には活性を有していない。メトロニダゾールの方がセフジニルよりも細菌性膣症治療により有効であることが示されたため、嫌気性菌が細菌性膣症患者の臨床症状の原因であることが推定できる。 メトロニダゾールとセフジニルのMICは下表の通りである。

Organism	MIC (µg/mL)	
	Metronidazole	Cefdinir
<i>Streptococcus agalactiae</i>	>100	0.10
	>100	0.20
	>100	0.05
	>100	0.39
<i>Escherichia coli</i>	>100	0.20
	>100	0.20
	>100	0.20
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1.56	3.13
	0.78	1.56
	1.56	6.25
	1.56	3.13
	6.25	3.13
	1.56	6.25
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	50	1.56
	50	1.56
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	25	0.78
<i>Mobiluncus curtsii</i> subsp. <i>curtsii</i>	0.78	3.13
	0.78	3.13
	0.78	3.13
<i>Mobiluncus curtsii</i> subsp. <i>holmesii</i>	0.78	3.13
	0.78	3.13
	0.78	3.13
	0.78	3.13
<i>Mobiluncus mulieris</i>	0.78	3.13
	0.78	3.13
<i>Prevotella bivia</i>	0.78	3.13
	0.78	3.13

メトロニダゾールは細菌性膣症関連の嫌気性菌に抗菌活性を有することから、臨床的に有効であると考えられる。*Peptostreptococcus spp.*以外の嫌気性菌に対する *in vitro* 及び *in vivo* の活性に基づくと、メトロニダゾールはセフジニルよりも有用である。細菌性膣症治療では、最初に嫌気性菌を、次に好気性菌を治療すべきである。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

The Cochrane Review のうち、細菌性膣症の抗生剤治療に関する 2 件を以下に示した。

文献番号	45
表題名	The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women (Review)
著者名	Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT
公表文献	The Cochrane Library 2009; 3: 1-77
目的	非妊婦における細菌性膣症に対する抗生剤の効果を評価すること
対象	臨床的又はグラム染色により診断された細菌性膣症の非妊婦
有効性評価	治療失敗：治療後 7 日、1-2 カ月後の経過観察期、又は症状のある女性の経過観察期のいずれかの時点で Amsel Criteria の少なくとも 3 項目に該当すること
結果	<p>対象は、臨床的又はグラム染色により診断された細菌性膣症の非妊婦 4,422 例、24 試験であった。</p> <p>メトロニダゾール（経膣投与）とプラセボとの比較（2 試験）では、プラセボと比較してメトロニダゾールは治療失敗率が低かった [RR (Risk Ratio) 0.58 ; 95%CI 0.44-0.78]。</p> <p>メトロニダゾールとクリンダマイシンとの比較（6 試験）では、クリンダマイシンとメトロニダゾールは処方にかかわらず、治療失敗率は 2 週の経過観察で RR 1.01 (95%CI 0.69-1.46)、4 週の経過観察で RR 0.91 (95%CI 0.70-1.18) と、同等であった。クリンダマイシンは有害事象の発生率は低い傾向にあった (RR 0.75; 95%CI 0.56-1.02) ; 金属味、悪心、嘔吐はメトロニダゾールに多かった (RR 0.08; 95%CI 0.1-0.59, RR 0.23; 95%CI 0.10-0.51)。</p>
文献番号	46
表題名	Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review)
著者名	McDonald HM, Brochlehurst P, Gordon A
公表文献	The Cochrane Library 2007; 1: 1-31
目的	妊娠時の細菌性膣症に対する抗生剤治療の効果を評価すること。
対象	細菌性膣症と診断された妊婦
有効性評価	母体症状、新生児転帰、母体の副作用
結果	<p>対象は、細菌性膣症と診断された妊婦 5,888 例、15 試験であった。</p> <p>抗生剤治療とプラセボ/無治療との比較（10 試験、4,357 例）では、妊娠中の細菌性膣症の治療に抗菌薬治療は細菌の増殖を減少させたが、[Peto OR (odds ratio) 0.17 ; 95%CI 0.15-0.20] 37 週未満の早産リスク (Peto OR 0.91 ; 95%CI 0.78-1.06 ; 15 試験、5,888 例)、早期破水 (Peto OR 0.88 ; 95%CI 0.61-1.28 ; 4 試</p>

	<p>験、2,579 例)、低出生体重児 (Peto OR 0.95 ; 95%CI 0.77-1.17 ; 7 試験、4,107 例) を低下させなかった。しかし、20 週未満の治療は、37 週未満の早産リスクを低下させた (Peto OR 0.72 ; 95%CI 0.55-0.95 ; 5 試験、2,387 例)。</p> <p>早産既往の女性 (2 試験、114 例) では、37 週未満の早産のリスクに影響しなかった (Peto OR 0.83 ; 95%CI 0.59-1.17 ; 5 試験、622 例) が、早期破水 (Peto OR 0.14 ; 95%CI 0.05-0.38)、低体重児 (Peto OR 0.31 ; 95%CI 0.13 0.75) のリスクを低下させた。</p> <p>腔内細菌叢異常 (細菌性膣症を含む) の女性では、37 週未満の早産リスクを低下させた (Peto OR 0.51 ; 95%CI 0.32-0.81 ; 2 試験、894 例)。</p> <p>層別解析では、腔内抗菌薬投与は早産防止に効果はなかった : 37 週未満の早産 (Peto OR 0.88 ; 95%CI 0.64-1.21 ; 5 試験 1,921 例)、32 週未満の早産 (Peto OR 1.79 ; 95%CI 0.81-3.98 ; 1 試験 681 例)、低体重児 (Peto OR 1.14 ; 95%CI 0.75-1.74 ; 3 試験 1,181 例)。経口抗菌薬は 37 週未満の早産 (Peto OR 0.90 ; 95%CI 0.75-1.08 ; 8 試験 4,069 例)、早期破水 (Peto OR 0.80 ; 95%CI 0.54-1.19 ; 3 試験 2,479 例)、34 週未満の早産 (Peto OR 1.30 ; 95%CI 0.72-2.35 ; 3 試験 819 例)、32 週未満の早産 (Peto OR 0.98 ; 95%CI 0.61-1.55 ; 3 試験 2,844 例)、低体重児 (Peto OR 0.89 ; 95%CI 0.70-1.13 ; 4 試験 2,926 例)、に対する効果に関連性はなかった。</p>
--	--

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) Conn's Current Therapy 2010<sup>47)</sup>

細菌性膣症は骨盤内炎症性疾患、婦人科手術後感染、ヘルペスや HIV のような性感染症との関連があり、子宮摘出や中絶前に治療しておくことは術後感染率を減少させる。

妊娠中の無症状患者への細菌性膣症のスクリーニングを支持するデータはないが、症状のある患者では細菌性膣症の治療によって早期破水、早産、絨毛膜羊膜炎、低体重児のリスクが低下する。早産ハイリスクの女性は例外である。無症状の妊婦の細菌性膣症スクリーニング及び治療のベネフィットを示さない臨床試験もあるが、早産及び早期破水リスクを軽減することを示す臨床試験がいくつかある。

推奨療法として、CDC が推奨する治療法 [「5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照] が挙げられている。

#### 2) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010<sup>48)</sup> (以下、The Sanford Guide 2010)

第一選択薬：

メトロニダゾール (500mg 経口 1 日 2 回 7 日間) 又はメトロニダゾール膣ゲル [膣内塗布器 1 個 5g (メトロニダゾール 37.5mg 含有)] 1 日 1 回 5 日間<sup>注)</sup>

又はチニダゾール (2g 経口 1 日 1 回 2 日間又は 1g 経口 1 日 1 回 5 日間)

第二選択薬：

クリンダマイシン (300mg 経口 1 日 2 回 7 日間) 又は 2%クリンダマイシン膣クリーム (5g 就寝前膣内投与・7 日間) 又はクリンダマイシン膣坐剤 (100mg 就寝前膣内投与・3 日間)

妊婦：

経口メトロニダゾール<sup>注)</sup>又は経口クリンダマイシン 7 日間

<sup>注)</sup> The Sanford Guide 2009 年版では妊婦に対してメトロニダゾールの経口剤と膣ゲルの両方が推奨されていたが、下記文献 49 のように、妊婦の細菌性膣症治療に対する抗生剤の膣内投与は早産防止に効果が認められていないことから、2010 年版ではメトロニダゾールの内服錠のみの推奨に変更された。

文献番号	49
公表文献	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2008; 30: 702-708
表題名	Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy
著者名	Mark H. Yudin, Deborah M. Money
目的	妊婦の細菌性膣症スクリーニング及び管理に関するエビデンスをレビューして推奨方法を提供する。
方法	Medline、EMBASE、CINAHL、Cochrane データベースから、妊婦の細菌性膣症に関する公表論文 (英文 2007 年 6 月まで) を検索した。
要約	推奨方法

一般的な妊婦に対して早産などの有害転帰予防を目的に細菌性膣症のスクリーニング又は治療を実施することに関して、現在コンセンサスは得られていない。

1. 症候性妊婦における細菌性膣症の検査及び治療は、症状回復のために推奨する。
2. 経口又は膣内投与の抗生剤治療は、産科の有害転帰リスクの低い症候性細菌性膣症の妊婦における治療のために容認できる。
3. 無症候性の女性及び早産リスク要因のない女性は、細菌性膣症のルーチン的なスクリーニング又は治療を受けるべきではない。
4. 早産リスクの高い女性に対して、細菌性膣症のルーチン的なスクリーニング又は治療のベネフィットがある。
5. 妊娠の有害転帰予防のための治療を実施する場合、メトロニダゾール 500mg 1日2回7日間経口投与又はクリンダマイシン 300mg 1日2回7日間経口投与すべきである。局所（膣内）治療は推奨できない。
6. 治療を確認するために治療1カ月後に検査すべきである。

#### 投与経路及び早産予防（上記5について）

膣内投与薬剤は妊婦の細菌性膣症治療に効果があることが示されているが、早産予防には無効である。クリンダマイシン膣クリームがプラセボに対して妊娠13-20週の女性の早産を有意に低下させた（4% vs. 10%）というLamontらによる例外的な無作為化試験の報告がある。上述したように、経口投与による細菌性膣症治療を受けた女性の早産率が低下したことを示す試験がいくつか存在するが、早産歴のある女性に限られる。早産リスクの低い女性と高い女性における経口又は膣内治療の論文を調べたメタ・アナリシスでは、どちらの女性においても早産の有意な低下は認められなかった。しかし、早産歴があって7日間以上経口投与を受けたサブグループでは早産が有意に低下し（OR 0.42、95%CI 0.27-0.67）、膣内投与を受けた女性グループではベネフィットは認められなかった。

膣内治療が全身治療と同様の早産予防のベネフィットを示さない理由は明らかではない。下部及び上部生殖管両方からの細菌性膣症関連菌を除菌するには全身治療が必要であるという仮説が立てられている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) Workowski KA, Berman SM : Centers for Disease Control and Prevention ; Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.<sup>1)</sup> (以下、CDC の性感染症治療ガイドライン 2010)

症状のある女性に対して治療が薦められる。非妊婦に対する細菌性膣症治療の長所として、*C. trachomatis* や *N. gonorrhoeae*、HIV 及び他の性感染症の感染リスクの軽減が挙げられる。

症状のあるすべての妊婦に対して治療が薦められる。妊娠中の細菌性膣症は早期破水、早産、羊水内感染、産褥子宮内膜炎などの妊娠有害事象に関連がある。妊婦に対する治療の長所として、妊娠中の感染合併のリスク軽減、他の性感染症や HIV 感染リスクの軽減があげられる。潜在性の上部生殖器感染の可能性があるため、治療に用いる抗生剤の種類にかかわらず、経口治療が望ましい。無症状で早産リスクの高い妊婦（未熟児分娩経験がある）の治療は、複数の試験で結果が一貫しておらず、細菌性膣症スクリーニングの効果を評価するエビデンスも不十分である。同様に、無症状で早産リスクの低い妊婦に対する治療が妊娠有害事象を軽減させるかも明らかではない。

##### 推奨処方

メトロニダゾール 500mg 1 日 2 回 7 日間経口投与

メトロニダゾールゲル 0.75% 1 容器 (5g) 就寝時 7 日間膣内投与

クリンダマイシンクリーム 2% 1 容器 (5g) 就寝時 7 日間膣内投与

##### 代替処方

チニダゾール 2g 1 日 1 回 2 日間経口投与

チニダゾール 1g 1 日 1 回 5 日間経口投与

クリンダマイシン 300mg 1 日 2 回 7 日間経口投与

クリンダマイシン ovules 100mg 就寝時 1 回 3 日間膣内投与

データは限られているが、下記の処方も可能

メトロニダゾール徐放剤 750mg 1 日 1 回 7 日間経口投与

クリンダマイシン膣クリーム単回膣内投与

##### 妊婦への推奨処方

メトロニダゾール 500mg 1 日 2 回 7 日間経口投与

メトロニダゾール 250mg 1 日 3 回 7 日間経口投与

クリンダマイシン 300mg 1 日 2 回 7 日間経口投与

- 2) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会<sup>50)</sup>

細菌性膣症によって早産、流産のリスクが上昇するという疫学研究があり、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となることもあり、治療すべきとされている。一方で、多くの研究やメタ・アナリシスにおいて、細菌性膣症のスクリーニング検査及び抗菌薬（メトロニダゾール、クリンダマイシンの全身又は局所投与）治療により早産が減少するなどの有用性は示されていない。早産既往のようなハイリスク例では、スクリーニング検査と治療が早期破水と早産を減少させた報告がある一方、無効とする報告もなされている。細菌性膣症合併妊婦の早産予防に関してはさまざまな試験デザイン、相反する結果があり、

この分野でのエビデンスは混沌としている。細菌性膣症の症状のある妊婦には治療を行うことを推奨する。また、細菌性膣症治療の早産防止効果は証明されていないが、治療を考慮してもよいとされている。

本邦では通常、局所療法がなされており、クロラムフェニコール（クロロマイセチン<sup>®</sup>）膣錠（100mg 含有）、1日1回7～10日間投与が行われる。その他、保険適用はないがメトロニダゾール（フラジール<sup>®</sup>）膣錠（250mg 含有）1日1回7～10日間投与が行われている。

### 3) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008、日本性感染症学会<sup>51)</sup>

細菌性膣症の治療には、局所療法と内服療法があるが、局所療法が主役である。

#### 局所療法

クロラムフェニコール膣錠 [クロマイ膣錠<sup>®</sup>・クロロマイセチン膣錠<sup>®</sup>100mg、1錠分1（挿膣）、6日間]

メトロニダゾール膣錠（フラジール膣錠<sup>®</sup>） 250mg、1錠、分1（挿膣）、6日間（保険適応外）

#### 内服療法

全身療法としては、メトロニダゾール1回数500mg、1日2回、7日間内服させる方法（保険適応外）もある。妊娠中などには、ペニシリン薬であるアンピシリン（ABPC）又はアモキシシリン（AMPC）2,000mg、分4、7日間内服により治療効果が得られることもある。しかし、これらの方法は、確立されたものであるとは言い難い。

妊娠中の細菌性膣症は、流産・早産と関連することが明らかとなっているので、WHOの診断基準を満たした症例では膣錠を用いて積極的に治療する。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

細菌性膣症は、本疾患の診断が特異性膣炎（カンジダ膣炎、トリコモナス膣炎など）を除外することにより診断されていたため、以前は、非特異性細菌性膣炎（nonspecific bacterial vaginitis）と呼ばれていたが、1955年に非特異性膣炎の重要な起炎菌が *Gardnerella vaginalis* であることが報告された。1980年代はじめ、本疾患が *G. vaginalis* 単独ではなく複数の細菌が関与していること、炎症所見に乏しいこと等の知見が得られ、膣炎（vaginitis）よりも膣症（vaginosis）の方が妥当と考えられるようになり、細菌性膣症（Bacterial vaginosis）という用語が用いられることとなった。

塩野義製薬株式会社は1961年から抗トリコモナス剤として販売していたが、細菌性膣症の概念が成立した1980年代には、すでにメトロニダゾールの発売開始から20年以上経過していたため、細菌性膣症に対する開発は行わなかったと説明している。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

文献検索の結果、本邦での臨床試験成績に関する文献は、6報<sup>29)-31),42)-44)</sup>であった。文献



29～31 は早産防止に関する比較試験の文献である。文献 29 及び 31 は膈内投与、文献 30 は剤形が不明であった。いずれもメトロニダゾールの細菌性膈症の治療による早産率は統計学的有意差が認められなかったが、早産の減少傾向が認められた。早産率について有意差が得られなかった理由は、妊婦における早産率は高くないため、治療による早産率の減少を検出できるほどの症例数を確保できていなかったためと考えられる。また、文献 31 では、細菌性膈症の診断法の 1 つである Nugent score が治療前後で有意に減少していたことから、メトロニダゾールの細菌学的効果が示されている。

文献 42～44 は細菌性膈症の細菌学的効果に関する文献である。文献 42 は剤形不明、文献 43 は 500mg 1 日 2 回 7 日間経口投与、文献 44 は同 500mg 1 日 2 回 10 日間経口投与である。文献 42 では、細菌性膈症の妊婦（日本人及びタイ人）から分離された嫌気性菌に対する *in vitro* 活性が検討され、メトロニダゾールは 98% 以上の分離菌に対して抗菌活性を示した。文献 43 及び文献 44 では、細菌性膈症の女性（非妊婦を含む）を対象に細菌学的効果が検討された。文献 43 では、500mg 1 日 2 回 7 日間経口投与の結果、治療後の嫌気性菌残存率が低下した。文献 44 では、500mg 1 日 2 回 10 日間経口投与の結果、膈分泌物の主観的異常、客観的異常、アミンテスト陽性、悪臭、pH 異常、Clue cell について改善が認められており、臨床的有効性も示した。

なお、いずれの文献も安全性評価については特段の記載はなかった。

また、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症に関する文献は確認できなかった。

国内ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン産科編 2008<sup>50)</sup>、性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>）では、膈錠 1 日 1 回 6～10 日間、内服錠 500mg 1 日 2 回 7 日間が推奨されている。

また、社団法人 日本産科婦人科学会の協力の下、塩野義製薬株式会社がメトロニダゾールの使用実態調査（調査対象期間：2009 年 4 月～2010 年 3 月）を行い（以下、「メトロニダゾール使用実態調査」）、周産期登録医療機関の 102 施設から回答を得た。調査の結果、内服錠 358 件、膈錠 3,810 件の使用実態が集積された（表 1 及び表 2）。妊婦に対して膈錠の処方が多かったが、内服錠の使用実態も確認された。膈錠において最も多く使用されていた用法・用量は 250mg 1 日 1 回を 7～10 日間であった。内服錠では、250mg 1 日 2 回が 85.2%（305/358 件）で最も多く使用されており、次に 500mg 1 日 1 回が 3.9%（14/358 件）、250mg 1 日 3 回が 2.8%（10/358 件）であった。妊婦と非妊婦で用法・用量に差はなかった。妊婦における投与時期の内訳は、内服錠で妊娠 3 カ月以内 2.0%（2/101 例）、妊娠 4～7 カ月 51.5%（52/101 例）、妊娠 8 カ月以上 26.7%（27/101 例）で（不明 20 例）、膈錠で妊娠 3 カ月以内 5.2%（124/2,369 例）、妊娠 4～7 カ月 56.2%（1,332/2,369 例）、妊娠 8 カ月以上 27.2%（645/2,369 例）であり（不明 268 例）、内服錠、膈錠ともに妊娠 4～7 カ月において最も多く使用されていた。なお、膈錠は、内服錠の 10 倍以上の使用実態があり、本邦では膈内投与が多く選択されていた。

表 1 メトロニダゾール内服錠の細菌性膣症に対する使用実態（使用件数）

			妊婦										非妊婦										全体 (妊婦+非妊婦)	
			単回		6日以内		7日		8日以上		計		単回		6日以内		7日		8日以上		計			
剤形	用量 (mg/ 回)	回数 (回/日)	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%
内服錠	250	1	-	-	-	-	1	0.3	1	0.3	2	0.6	-	-	2	0.6	-	-	-	-	2	0.6	4	1.1
		2	-	-	7	2.0	46	12.8	17	4.7	70	19.6	-	-	102	28.5	65	18.2	68	19.0	235	65.6	305	85.2
		3	-	-	-	-	7	2.0	1	0.3	8	2.2	-	-	2	0.6	-	-	-	-	2	0.6	10	2.8
		4	-	-	3	0.8	-	-	-	-	3	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0.8
	500	1	-	-	1	0.3	12	3.4	1	0.3	14	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	3.9
		2	-	-	-	-	2	0.6	-	-	2	0.6	-	-	1	0.3	-	-	-	-	1	0.3	3	0.8
		3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3	3	0.8	3	0.8	7	2.0	7	2.0
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3	1	0.3	1	0.3	
	1,000	単回	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	2.0	-	-	-	-	-	-	7	2.0	7	2.0
	2,000	単回	2	0.6	-	-	-	-	-	-	2	0.6	1	0.3	-	-	-	-	-	-	1	0.3	3	0.8
不明	単回	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.3	-	-	-	-	-	-	1	0.3	1	0.3	
計 (件数)			2	0.6	11	3.1	68	19.0	20	5.6	101	28.2	9	2.5	108	30.2	68	19.0	72	20.1	257	71.8	358	100

表 2 メトロニダゾール膣錠の細菌性膣症に対する使用実態（使用件数）

			妊婦										非妊婦										全体 (妊婦+非妊婦)	
			単回		6日以内		7~10日		11日以上		計		単回		6日以内		7~10日		11日以上		計			
剤形	用量 (mg/ 回)	回数 (回/ 日)	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%	計	%
膣錠	250	1	-	-	668	17.5	826	21.7	303	8.0	1797	47.2	-	-	223	5.9	507	13.3	130	3.4	860	22.6	2657	69.7
		2	-	-	60	1.6	-	-	2	0.1	62	1.6	-	-	326	8.6	-	-	-	-	326	8.6	388	10.2
	単回	338	8.9	-	-	-	-	-	-	338	8.9	238	6.2	-	-	-	-	-	-	238	6.2	576	15.1	
	500	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-
不明	単回	172	4.5	-	-	-	-	-	-	172	4.5	16	0.4	-	-	-	-	-	-	16	0.4	188	4.9	
計 (件数)			510	13.4	728	19.1	826	21.7	305	8.0	2369	62.2	254	6.7	550	14.4	507	13.3	130	3.4	1441	37.8	3810	100

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

外国人における無作為化比較試験に関する論文は、13報<sup>11)-23)</sup>であった。これらの文献の有効性評価は、細菌性膣症の治癒<sup>11),12),18),22)</sup>、早産予防<sup>13)-16),19)-21)</sup>、骨盤内炎症性疾患（PID）の予防<sup>17),23)</sup>の3つに大別される。今回の要望である細菌性膣症の治癒及び早産予防に関しては、有効及び無効のエビデンスが混在していた。

#### メトロニダゾール内服錠

米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では、症状を有する細菌性膣症患者に対しては、妊娠の有無にかかわらず治療が推奨されており、メトロニダゾール 500mg 1日2回7日間経口投与、妊婦への推奨処方としてメトロニダゾール 500mg 1日2回7日間経口投与又はメトロニダゾール 250mg 1日3回7日間経口投与が挙げられている。投与経路に関しては、潜在性の上部生殖器感染の可能性があるため、抗菌薬の種類に関わらず、経口投与が望ましいとされている。海外の教科書では、メトロニダゾール 500mg 1日2回7日間が第一選択薬の1つとして記載されており（The Sanford Guide 2010<sup>48)</sup>）、推奨療法として CDC が推奨する治療法が挙げられている（Conn's Current Therapy 2010<sup>47)</sup>）。国内ガイドラインでは、メトロニダゾール 1回 500mg 1日2回7日間（性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>）が治療法として記載されている。

メタ・アナリシスとして、非妊婦と妊婦の細菌性膣症に対する抗菌薬の治療効果についての Cochrane Review<sup>45),46)</sup>があった。これによると、非妊婦では、メトロニダゾールはプラセボと比較して治療失敗率が低く、クリンダマイシンと比較しても治療効果は同程度であった。妊婦においては、メトロニダゾール治療はプラセボ/無治療と比較して治療は有効であった。しかし早産に関する一部の指標では有効性が示されたものの、多くの指標で有効性は認められなかった。

国内においては、細菌性膣症に対するメトロニダゾールの細菌学的効果は認められているものの<sup>43),44)</sup>、臨床的有効性についての文献が少なく、日本人での詳細な有効性を考察することは困難であったことから、メトロニダゾール使用実態調査が行われた。その結果、周産期登録医療機関の 102 施設で細菌性膣症に対してフラジール内服錠が 358 件の使用があり、有効性は調査していないものの細菌性膣症の治療の一つとして認知されていると考えられる。

以上より、国内外のガイドライン、教科書及びメタ・アナリシスの文献から、本薬の細菌性膣症の治療に対する効果は期待できると考える。また、細菌性膣症の治癒による 2 次的ベネフィットである流産・早産の予防については、性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>では、妊娠中の細菌性膣症は、流産・早産と関連することが明らかとなっているので、WHO の診断基準を満たした症例では膣錠を用いて積極的に治療する旨の記載がなされている。一方、米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では妊娠に対する

治療の長所として、妊娠中の感染合併のリスク軽減、他の性感染症リスクの軽減が挙げられているが、無症状で早産リスクの高い妊婦の治療は、複数の試験で結果が一致しておらず、同様に無症状で早産リスクの低い妊婦に対する治療が妊娠有害事象を軽減させるかも明らかではない旨が記載されており、その他のガイドライン、教科書でも患者背景（症状の有無、早産ハイリスク等）により得られる効果が異なっていると記載されていることから、今後更なる情報の集積が必要と考える。

#### メトロニダゾール膣錠

国内においては、産婦人科診療ガイドライン産科編 2008<sup>50)</sup>及び性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>において、各々「メトロニダゾール膣錠 250mg 1日1回7～10日間が行われている」との記載、及び「局所療法としてメトロニダゾール膣錠 250mg 1日1回6日間」との記載がなされている。なお、米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では、推奨処方として、剤形は異なるものの、メトロニダゾールゲル 0.75% 5g 7日間膣内投与が挙げられている。

国内文献では、細菌性膣症に対するメトロニダゾールの細菌学的効果は認められているものの<sup>31),42)</sup>、臨床的有効性については用法・用量を明記した文献が少なく、日本人の詳細な有効性を考察することは困難であったことから、メトロニダゾール使用実態調査が行われた。その結果、周産期登録医療機関の 102 施設で細菌性膣症に対して膣錠は 3,810 件の使用があり、有効性に関する情報は収集されていないものの、細菌性膣症の治療方法の一つとして認知されていると考えられる。

以上より、国内におけるガイドラインの記載、公表文献及びメトロニダゾール使用実態調査における使用実態を踏まえると、細菌性膣症の治療に対する効果は期待できると考える。また、メトロニダゾール内服錠と同様に、早産・流産の予防については、今後更なる情報の集積が必要と考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望されたメトロニダゾール内服錠及び膣錠について、以下の理由から日本人に対する安全性は忍容可能であると判断した。ただし、メトロニダゾール内服錠の高用量での使用において、国内外の副作用報告等では中枢神経障害の副作用の発現が認められていることから、製造販売後には中枢神経系障害の発現に注意すべきと考える。

#### メトロニダゾール内服錠

- メトロニダゾール内服錠については、トリコモナス症及びピロリ除菌の適応で承認されている用法・用量は1回 250mg 1日2回であり、安全性及び忍容性に関して十分な情報が得られていると考えられること

- ・ 国内副作用報告（期間：1993.5～2011.2）において、要望された用法・用量以上の投与量で認められた副作用（2件以上）の発現状況を確認したところ、報告された副作用は41例62件で、その内訳は、末梢神経障害10件、中枢神経障害10件、発熱3件、血小板減少、好中球減少症、四肢のしびれ感、皮疹、無菌性髄膜炎各2件等であった。なお、現行の添付文書には、末梢神経障害が、「重大な副作用」の項に記載され既承認用法・用量でも発現しており、中枢神経障害は「その他の副作用」の項に高用量投与における副作用として記載されている。また、四肢のしびれ感及び白血球減少については「その他の副作用」に記載されており、さらなる注意喚起の必要はないと考えること

#### メトロニダゾール膣錠

海外では、独国のみ膣錠（1日量100mg）が承認され、使用されている。国内では、トリコモナス膣炎に対して使用がなされており、今回の細菌性膣症に用いられる用法・用量は既承認用量の範囲内であることから、安全性について新たな懸念が生じる可能性は低いと考えられる。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下の理由から、メトロニダゾール内服錠及び膣錠の細菌性膣症の治療に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると考ええる。

#### メトロニダゾール内服錠

- ・ 米国CDCの性感染症治療ガイドライン2010<sup>1)</sup>ではメトロニダゾールが推奨療法として位置づけられ、海外で広く使用されていること
- ・ 国内では性感染症診断・治療ガイドライン2008<sup>51)</sup>で内服錠の使用は推奨されており、メトロニダゾール使用実態調査からは周産期登録医療機関の施設で内服錠が使用されていることが示されていること
- ・ 細菌性膣症の治療に対して海外文献報告で有効性が認められていること

#### メトロニダゾール膣錠

- ・ 国内においては産婦人科診療ガイドライン産科編2008<sup>50)</sup>及び性感染症診断・治療ガイドライン2008<sup>51)</sup>において膣錠の使用が推奨されていること
- ・ メトロニダゾール使用実態調査から周産期登録医療機関の多くの施設でメトロニダゾール膣錠の使用が確認されたこと

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

要望された効能・効果は「流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染の原因となる

細菌性膣症の治療」であったものの、効能・効果として下記の内容を追加することが適切であると考ええる。

**【追加する効能・効果】**

〈適応菌種〉 本剤に感性の gardnerella・vaginalis、bacteroides・fragilis、  
preobacterium・bivia、peptostreptococcus 属、mobiluncus 属  
〈適応症〉 細菌性膣症

〈主な設定根拠〉

[適応症について]

- ・ 文献調査の結果、細菌性膣症の治療に対する有効性は認められている。2 次的ベネフィットである流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の予防については、性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>では、妊娠中の細菌性膣症は、流産・早産と関連することが明らかとなっているので、WHO の診断基準を満たした症例では膣錠を用いて積極的に治療する旨の記載がなされている。一方、米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では妊娠に対する治療の長所として、妊娠中の感染合併のリスク軽減、他の性感染症リスクの軽減が挙げられているが、無症状で早産リスクの高い妊婦の治療は、複数の試験で結果が一致しておらず、同様に無症状で早産リスクの低い妊婦に対する治療が妊娠有害事象を軽減させるかも明らかではない旨が記載されており、その他相反する文献報告もあることから、現時点では明確なエビデンスは得られていないこと
- ・ 要望された効能・効果は妊娠女性が対象となっているが、米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では、妊娠女性に限らず、症状のあるすべての女性が治療対象とされていること
- ・ 本要望に関係する海外でのメトロニダゾールの承認効能・効果は、細菌性膣症、非特異性膣炎などであり、本邦における同種同効薬であるクロラムフェニコール膣錠の効能・効果が細菌性膣炎であること

[適応菌種について]

- ・ 適応菌種については、メトロニダゾールに対して感受性が確認されている菌種とすべきであり、有効菌種に関する文献<sup>33),40),42)-44)</sup>及び各種ガイドライン等<sup>1),50),51)</sup>の記載を踏まえると、メトロニダゾールの適応菌種は、gardnerella・vaginalis、bacteroides・fragilis、preobacterium・bivia、peptostreptococcus 属、mobiluncus 属とすることが適切であると考えること

(2) 用法・用量について

要望された用法・用量は、内服錠がメトロニダゾール 500mg 1 日 2 回 7 日間、メトロニダゾール 250mg 1 日 3 回 7 日間、膣錠がメトロニダゾール膣錠 (250mg 含有)、1 日 1 回 7

～10日間投与であった。

要望された用法・用量を踏まえ、用法・用量に下記の内容を追加することが適切である  
と考える。

**【追加する用法・用量】**

メトロニダゾール内服錠

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。

メトロニダゾール膣錠

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。

〈主な設定根拠〉

メトロニダゾール内服錠について

- ・ 海外の教科書では、メトロニダゾール500mg 1日2回7日間が第一選択薬の1つと  
して記載されていること (The Sanford Guide 2010<sup>48)</sup>)
- ・ 米国 CDC の性感染症治療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>では、細菌性膣症の推奨用量としてメ  
トロニダゾール500mg 1日2回7日間投与が、妊婦の細菌性膣症の推奨用量として  
メトロニダゾール250mg 1日3回7日間投与又は500mg 1日2回7日間投与が推奨  
されており、海外の教科書 (Conn's Current Therapy 2010<sup>47)</sup>) でも引用されているこ  
と
- ・ 国内の性感染症診断・治療ガイドライン 2008<sup>51)</sup>では、メトロニダゾール500mg 1日  
2回7日間内服させる方法 (保険適応外) があると記載されていること
- ・ 海外文献において細菌性膣症の治療が有効とされた用法・用量はメトロニダゾール  
750mg～2,000mg (1日量) であった<sup>11),12),19),22),23)</sup> こと
- ・ メトロニダゾール使用実態調査 (回答 102 施設) において、内服錠の処方 (件数)  
ベースでは250mg 1日2回が85.2% (305/358件) で最も多く、次に500mg 1日1回  
が3.9% (14/358件) であった。当該調査では、妊婦、非妊婦ともに細菌性膣症に対  
して主に既承認用法・用量で使用がなされていたものの、有効性に関する情報は不  
明であることから、国内外ガイドライン及び教科書に記載されている用法・用量を  
設定することが適切であると考えること
- ・ 安全性について、中枢神経障害については注意が必要と考えられるものの、その他  
の副作用の発現状況については、既承認用法・用量における発現状況と大きく異な  
らないこと (「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における  
安全性の総合評価について」の項、参照)

メトロニダゾール膣錠について

- ・ 産婦人科診療治療ガイドライン産科編 2008<sup>50)</sup>及び性感染症診断・治療 ガイドライン

2008<sup>51)</sup>では、メトロニダゾール錠 250mg、1日1回7～10日間及びメトロニダゾール錠 250mg、1錠、分1（挿腔）、6日間と記載されていること

- ・ 本邦では、メトロニダゾール錠 250mg はトリコモナス膣炎に対して要望された用法・用量と同じ用法・用量で既に使用されており、安全性に特段の懸念はないと考えられること
- ・ メトロニダゾール使用実態調査では、妊婦、非妊婦ともに、メトロニダゾール錠 250mg 1日1回、7～10日で主に使用されていたこと

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

メトロニダゾールの細菌性膣症に対する有効性は、国内外ともに認められている。また、国内ではガイドラインにおいてメトロニダゾールが推奨されている。しかしながら、国内公表文献からは錠剤の用法・用量が確認できず、内服錠についても国内公表文献からの臨床使用実態を十分確認できなかったことから、メトロニダゾール使用成績調査が実施された（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項、参照）。当該調査により、要望された用法・用量は、国内外ガイドラインや教科書の記載などと大きくかけ離れたものではないことが確認できたことから、新たな調査等の実施は不要と考える。

### (2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし。

### (3) その他、市販後における留意点について

「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」で議論したように、要望された用法・用量において、中枢神経障害の副作用が報告されていることから、製造販売後には中枢神経系障害の発現については注意する必要があると考える。

## 10. 備考

メトロニダゾールは1961年にトリコモナス症の治療薬として承認されている。妊娠初期の胎児に対する明確な影響は確認されていないが、国内のメトロニダゾール内服錠の添付文書においては、胎盤を通過し胎児への移行性があることを理由に、妊娠3カ月以内の婦人に対して禁忌とされている。その一方で、これまでに以下のような文献情報が得られている。



- メタ・アナリシスの対象となった 36 報<sup>26)-28)</sup>のうち、妊娠第 1 期のみの症例が含まれていることが確認できたのは 21 報であった。そのうち未公表の症例対照研究を除き OR を算出しているのは 7 報<sup>26),28)</sup>であった。詳細は下表のとおりである。いずれの試験においても、メトロニダゾール曝露群とコントロール群との間に、統計学的有意差は認められなかった。また、Heinonen、Morgan、Rosa、Piper の 4 試験<sup>26)</sup>のうち、Heinonen、Piper の 2 試験で OR が 1 を超えていたものの、4 試験を併合したメタ・アナリシスの結果、統合 OR が 1.05 (95%CI:0.87-1.27) であったことから、妊娠第 1 期のメトロニダゾール曝露により、催奇形性の異常発生リスクが上昇する傾向は認められなかった。

#### メタ・アナリシスの対象となった 7 報告の詳細

文献 No.	著者	発表年	妊娠第 1 期曝露群 異常例数/総数	コントロール群 異常例数/総数	結果
26	Heinonen	1977	4/31 例	曝露なし：3244/50,251 例	OR 2.15, $\chi^2$ 1.20, p=0.27
	Morgan	1979	1/62 例	曝露なし：5/283 例	OR 0.91, $\chi^2$ 0.21, p=0.65
	Rosa	1987	63/1,083 例	曝露なし：6,501/103,256 例	OR 0.92, $\chi^2$ 0.42, p=0.52
	Piper	1993	96/1,307 例	曝露なし：80/1,311 例	OR 1.22 (95% CI 0.90-1.66)
28	Scott-Gray	1964	0/79 例	妊娠第 3 期：4/104 例	OR 0, $\chi^2$ 1.57, p=0.21
	Robinson	1965	0/14 例	妊娠第 3 期：4/176 例	OR 0, $\chi^2$ 0.158, p=0.69
	Peterson	1966	0/54 例	妊娠第 3 期：1/74 例	OR 0.45, $\chi^2$ 0.025, p=0.87

- 欧米 4 カ国の添付文書では、メトロニダゾールは妊娠 3 カ月以内の婦人に対しては、禁忌とされていない。ただし、米国のメトロニダゾール内服錠の添付文書では、トリコモナス症患者に対して妊娠第 1 期中は禁忌とされており、他の疾患に対しては妊娠中の使用は明らかに必要な場合に限ることとされている。また、独国の Lote Liste\* (剤形不明) によると、メトロニダゾールは妊娠初期において禁忌とされているものの、例外として重度の感染が認められる場合、経口投与または静注が可能とされている。
- 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008<sup>50)</sup>においては、現時点ではメトロニダゾールの催奇形性は否定的とされている。

\*塩野義製薬株式会社は、独国のメトロニダゾール錠及び錠クリーム添付文書を手に入できなかったことから、Lote Liste を確認したところ、Lote Liste には剤形不明として上記の記載があった。

提出された文献情報及び海外での添付文書の記載内容を踏まえると、妊娠 3 カ月以内の婦人の細菌性膣症の治療において、一律に禁忌とはせず、重症例等、リスク・ベネフィットの観点から明らかにメトロニダゾール内服錠の使用が必要と考えられる場合には、投与を可能とすることについて検討の余地があるものとする。これについては、承認審査の中で検討されるべきと考える。



## 1 1 . 参考文献一覧

- 1) Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention; Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010
- 2) 添付文書、アメリカ、Flagyl®メトロニダゾール錠
- 3) 添付文書、アメリカ、MetroGel-Vaginal®
- 4) 添付文書、イギリス、Flagyl®錠 200 mg、Sanofi-Aventis 提供版
- 5) 添付文書、イギリス、Flagyl™S Suspension
- 6) 添付文書、ドイツ、Flagyl®400 mg フィルムコート錠、英訳版
- 7) Lote Liste、ドイツ、Vagi-Metro® Cream 及び Vagimid® vaginal N
- 8) Lote Liste、ドイツ、Vagi-Metro® Cream 及び Vagimid® vaginal N、和訳版
- 9) 添付文書、フランス、Flagyl®錠剤/経口用懸濁剤
- 10) 添付文書、フランス、Flagyl®錠剤/経口用懸濁剤、和訳版
- 11) Mitchell Caroline, Balkus Jennifer; Agnew Kathy; Lawler Richard, Hitti Jane. Changes in the vaginal microenvironment with metronidazole treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy. *Journal of women's health* 2009; 18: 1817-1824
- 12) Caroline M Mitchell, Jane E Hitti, Kathy J Agnew, David N Fredrick. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 1-6
- 13) Andrew Shennan, Sarah Crawhaw, AnneMark A Klebanoff, M P Htte Briley, Jerry Hawken, Paul Seed, Griff Jones et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin. *Int. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 113: 65-74
- 14) Carey J Christopher; Klebanoff Mark A. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192, 1341-1347
- 15) Odendaal H J; Popov I; Schoeman J; Smith M; Grove D. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *South African medical journal* 2002; 92, 231-234
- 16) Goldenberg R L, Klebanoff M, Carey J C, Macpherson C. Metronidazole treatment of women with a positive fetal fibronectin test result. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 485-486
- 17) Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108, 396-402
- 18) Schwebke J R. Asymptomatic bacterial vaginosis: response to therapy. *Am. J Obstet. Gynecol.* 2000; 183, 1434-1439
- 19) J Christopher Carey, John C Hauth, Sharon L Hillier, Elizabeth A Thom, J M Ernest. Metronidazole to Prevent Preterm Delivery in Pregnant Women with Asymptomatic Bacterial Vaginosis. *N. Engl. J. Med* 2000; 342: 534-540
- 20) McDonald H M, O'Loughlin J A, Vigneswaran R, Jolley P T, Harvey J A, Bof A et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (Gardnerella

- vaginalis) : a randomised, placebo control trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 1391-1397
- 21) Walter J Morales, Steve Schorr, John Albrittom. Effect of metronidazole in patient with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 345-347
  - 22) McDonald H M, O'Loughlin J A, Vigneswaran R, Jolley P T, McDonald P J. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 343-348
  - 23) Larsson P G, Platz-Christensen J J, Thejls H, Forsum U, Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 100-103
  - 24) Purshottam B Thapa, James A Whitlock, Kelly G Brockman Worrell, Patricia Gideon, Edward f Mitchel Jr, Paula Roberson, et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. *Cancer* 1998; 83: 1461-1468
  - 25) Matthew E Falagas, Alexander M Walker, Hershel Jick, Robin Ruthazer, John Griffith, David R Snyderman. Late incidence of cancer after metronidazole use: A matched metronidazole user/nonuser study. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 384-388
  - 26) Tomas Caro-Paton, Alfonso Carvajal, Isaac Martin de Diego, Luis H Martin-Arias, Ana Alvarez Requejo, Elvira Rodriguez Pinilla. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 179-182
  - 27) Barbara J Struthers. Metronidazole appears not to be a human teratogen: Review of literature. *Infect Dis. Obstet. Gynecol.* 1997; 5: 326-335
  - 28) Psacale Burtin, Anna Taddio, Omer Ariburnu, Thomas R Einarson, Gideon Koren. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 525-529
  - 29) 内藤博之、山本雅子、向井哲司、澤崎隆、藤本英夫、白井和美ら。細菌性膣症の検査・治療における早産予防意義の検討。産婦人科の実際 2006; 55: 1285-1290
  - 30) 川田清弥、西口園恵、林良宣、斉藤央、米澤優。当科の早産防止対策の有用性について。日本産婦人科中国四国合同地方部会雑誌 2006; 55: 33-37
  - 31) 奥田靖彦、星和彦。Nugent scoringによる妊娠初期の膣内異常細菌叢のスクリーニングの意義について。産婦人科の実際 2006; 55: 1431-1437
  - 32) 島野 敏司、小前 由雄。妊娠初診時における細菌性膣症とその治療効果。日本性感染症学会誌 1995; 6: 96-100
  - 33) 和泉孝治、三鴨廣繁、玉舎輝彦。細菌性膣症に関する基礎的及び臨床的検討。岐阜大学医学部紀要 1996; 44: 151-176
  - 34) 島野敏司、福中規功、西川鑑、森泰宏、森悟子、宿田孝弘ら。細菌性膣症の臨床。臨床婦人科産科 1994; 48: 803-806
  - 35) 奥田靖彦、須波 玲、小笠原英理子、小室真祐子、葉袋牧子、端 晶彦ら。妊娠初期の膣内異常細菌叢症例に対する膣内洗浄及びメトロニダゾール膣錠による治療の効果につ

- いて. 日本産科婦人科学会雑誌 2007; 59: 545
- 36) 小野瀬みどり、野田芳人、吉原一、大野勉、望月愛郎、内野直樹. 早産の予防 当院での妊婦細菌性膣症への治療に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45, 1032-1033
  - 37) 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎. 感染性流・早産既往歴を持つ妊婦に対する新しい予防法の確立 早産予防プロトコールによるコホート研究. 東海産科婦人科学会雑誌 2010; 46, 191-199
  - 38) 福田千恵美、平内美仁、亀山妙子、今田和子、鏡原博文. 膣分泌物のグラム染色標本による妊娠時細菌性膣症スコアと早死産例の比較. 医学検査 2005; 54: 912-915
  - 39) 齋藤滋、朝倉啓文、海野信也、金山尚裕、松田義雄. 早産予防ガイドライン作業のための基礎調査小委員会. 日本産科婦人科学会雑誌 2009; 61: 1555-1557
  - 40) 酒井正利、米澤理可、伊藤実香、岡田俊則、塩崎有宏、齋藤滋. 細菌性膣症に対する薬物療法に関する基礎的検討. 日本産科婦人科学会雑誌 2007; 59: 543
  - 41) 社内資料. *B. fragilis* に対するメトロニダゾールの抗菌活性
  - 42) Supaporn Puapermpoonsiri, Kunitomo Watanabe, Naoki Kato, Kazue Ueno. In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis-associated anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41, 2297-2299
  - 43) Hiroshige Mikamo, Kyoko Kawazoe, Koji Izumi, Kunihiko Ito, Naoki Katoh, Kunitomo Watanabe et al. Bacteriological epidemiology and treatment of bacterial vaginosis. *Chemotherapy* 1996; 42, 78-84
  - 44) Hiroshige Mikamo, Koji Izumi, Kunihiko Ito, Naoki Katoh, Kunitomo Watanabe, Kazue Ueno et al. Studies on treatment of bacterial vaginosis with oral administration of metronidazole or cefdinir. *Chemotherapy* 1994; 40, 362-368
  - 45) The Cochrane Library 2009; 3: 1-77
  - 46) The Cochrane Library 2007; 1: 1-31
  - 47) Christine Hudak. *Conn's Current Therapy* 2010: 1078-1079
  - 48) David N Gilbert, Robert C Moellering, George M Eliopoulos, Henry F Chambers, Micael S Saag. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010: 23
  - 49) Mark H Yudin, Deborah M Money. Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2008; 30: 702-708
  - 50) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会、143-145
  - 51) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 日本性感染症会誌 2008; 19, 77-80