

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

合成抗菌剤
スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤
ダイフェン配合錠
ダイフェン配合顆粒
DAIPHEN Tablets/DAIPHEN Granules

剤形	素錠、顆粒		
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	ダイフェン配合錠： 1錠中 スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg ダイフェン配合顆粒： 1g中 スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg		
一般名	和名：スルファメトキサゾール，トリメトプリム 洋名：Sulfamethoxazole, Trimethoprim		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売年月日		ダイフェン配合錠	ダイフェン配合顆粒
	製造販売承認年月日	2009年5月28日 (販売名変更による)	2009年5月20日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)
	発売年月日	1988年7月15日	1994年7月8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:鶴原製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/medical/member/		

本IFは2021年8月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	22
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	22
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	22
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	24
6. RMPの概要	2	2. 禁忌内容とその理由	24
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	24
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	25
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	29
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	30
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	31
1. 剤形	7	2. 毒性試験	31
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	32
4. 力価	8	2. 有効期間	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	5. 患者向け資材	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	6. 同一成分・同効薬	32
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	32
10. 容器・包装	13	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準 収載年月日，販売開始年月日	32
11. 別途提供される資材類	14	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	33
12. その他	14	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
V. 治療に関する項目	15	11. 再審査期間	33
1. 効能又は効果	15	12. 投薬期間制限に関する情報	33
2. 効能又は効果に関連する注意	15	13. 各種コード	33
3. 用法及び用量	15	14. 保険給付上の注意	33
4. 用法及び用量に関連する注意	16	XI. 文献	34
5. 臨床成績	16	1. 引用文献	34
VI. 薬効薬理に関する項目	18	2. その他の参考文献	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	XII. 参考資料	34
2. 薬理作用	18	1. 主な外国での発売状況	34
VII. 薬物動態に関する項目	19	2. 海外における臨床支援情報	34
1. 血中濃度の推移	19	XIII. 備考	35
2. 薬物速度論的パラメータ	20	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	35
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21	2. その他の関連資料	37
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	21		
7. 排泄	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダイフェンは、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、実施し、1981年3月24日に承認を取得、1988年7月15日に上市した。その後、医療過誤防止のため、2009年5月28日に製品名を「ダイフェン」から「ダイフェン配合錠」に変更の承認を得て、2009年9月25日より販売の運びとなった。

ダイフェン顆粒は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、実施し、1993年5月14日に承認を取得、1994年7月8日に上市した。その後、医療過誤防止のため、2009年5月20日に製品名を「ダイフェン顆粒」から「ダイフェン配合顆粒」に変更の承認を得て、2009年9月25日より販売の運びとなった。

2. 製品の治療学的特性

- 持続性サルファ剤であるスルファメトキサゾールと同じく抗菌作用を有するトリメトプリムの配合剤で細菌の葉酸合成・活性化過程を2箇所と同時に阻害する。そのため効果は相乗的でスルファメトキサゾール耐性菌に対しても抗菌作用が認められる。
- 重大な副作用としては、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、ショック、アナフィラキシー、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）、多形紅斑、薬剤性過敏症症候群、急性膵炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、重度の肝障害、急性腎障害、間質性腎炎、無菌性髄膜炎、末梢神経炎、間質性肺炎、PIE 症候群、低血糖発作、高カリウム血症、低ナトリウム血症、横紋筋融解症がある。

3. 製品の製剤学的特性

持続性サルファ剤スルファメトキサゾールに、2,4-ジアミノピリミジン系の抗菌物質トリメトプリムを配合した製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ダイフェン配合錠
ダイフェン配合顆粒

(2) 洋名：

DAIPHEN Tablets
DAIPHEN Granules

(3) 名称の由来：特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

スルファメトキサゾール
トリメトプリム

(2) 洋名(命名法)：

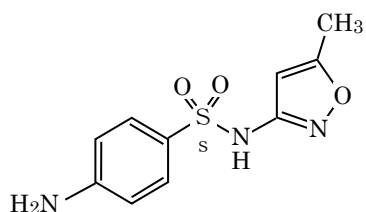
Sulfamethoxazole
Trimethoprim

(3) ステム (s t e m)：

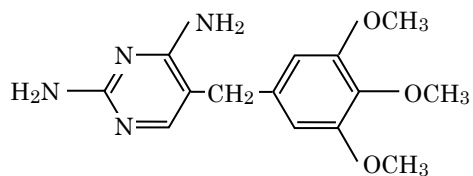
スルファメトキサゾール 抗菌性スルホンアミド剤：sulfa
トリメトプリム 抗菌剤：-prim

3. 構造式又は示性式

スルファメトキサゾール



トリメトプリム



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
スルファメトキサゾール	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	253.28
トリメトプリム	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	290.32

5. 化学名（命名法）又は本質

スルファメトキサゾール	4-Amino- <i>N</i> -(5-methylisoxazol-3-yl)-benzensulfonamide (IUPAC)
トリメトプリム	2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略号：ST

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

スルファメトキサゾール	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。
トリメトプリム	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

スルファメトキサゾール	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。
トリメトプリム	酢酸(100)に溶けやすく、メタノール、希酢酸又はクロロホルムにやや溶けにくく、エタノール(95)又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

両成分共に該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

スルファメトキサゾール	融点: 169~ 172°C
トリメトプリム	融点: 199~ 203°C

(5) 酸塩基解離定数

両成分共に該当資料なし

(6) 分配係数

両成分共に該当資料なし

(7) その他の主な示性値

両成分共に該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

スルファメトキサゾール	光によって徐々に着色する。
トリメトプリム	該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

スルファメトキサゾール	1) 赤外吸収スペクトル測定法
トリメトプリム	1) 発煙硝酸による呈色反応 2) リンタングステン酸試液による沈殿反応 3) 紫外可視吸光度測定法 4) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

スルファメトキサゾール	水酸化ナトリウム液による滴定反応
トリメトプリム	非水滴定法

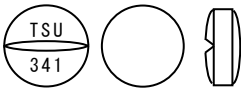
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠、顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ダイフェン配合錠			ダイフェン配合顆粒
剤形	白色で割線を有する素錠			白色～微褐色の顆粒剤
外形				—
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	—
	約11.0	約5.1	約500	

(3) 識別コード

販売名	ダイフェン配合錠	ダイフェン配合顆粒
識別コード	TSU 341	—

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ダイフェン配合錠	ダイフェン配合顆粒
有効成分	1錠中	1g中
	スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg	スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム	白糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、含水二酸化ケイ素

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ダイフェン配合錠

・加速試験 バラ包装 着色ビンに入れる。 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサ ゾール定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色の割線入り 裸錠	(1)適(2)適 (3)適(4)適	27~29	99.8~100.8	99.5~100.2
6 箇月	同上	同上	28~31	98.2~100.0	99.5~100.2

・加速試験 P T P 包装 アルミ箔袋に入れ紙箱に入れる。40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサ ゾール定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色の割線入り 裸錠	(1)適(2)適 (3)適(4)適	27~29	99.8~100.8	99.5~100.2
6 箇月	同上	同上	28~30	98.3~100.0	99.6~99.9

・散光下試験 錠剤をシャーレに入れる。 直射日光のささない窓際

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサ ゾール定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色の割線入り 裸錠	(1)適(2)適 (3)適(4)適	27~29	99.8~100.8	99.5~100.2
1 箇月	同上	同上	28~30	99.5~100.3	99.4~100.2

・長期保存試験 P T P 包装 室温

	性状	確認試験	スルファメトキ サゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%	スルファメトキ サゾール 溶出(%) 45分 85%以上	トリメトプリム 溶出(%) 45分 80%以上
製造時	白色の割線 入り裸錠	(1)適(2)適 (3)適(4)適	98.5~101.2	99.4~103.0	86.0~101.4	87.8~99.7
3 年	同上	同上	98.5~102.7	87.0~94.3	87.0~94.3	89.9~99.8

・無包装状態での安定性試験 3 カ月

	40±2°C (気密褐色ガラス瓶、遮光)	25±1°C 75%RH±5% (開放シャーレ、遮光)	60 万 Lux・hr (気密透明ガラス瓶)
外観 (性状)	変化なし	変化なし	変化なし
硬度	変化なし	変化なし	変化なし
溶出	変化なし	変化なし	変化なし
含量	変化なし	変化なし	変化なし

- ・粉砕後の安定性試験 (スチール製の蓋付き褐色ビンに入れる)

	性状	確認試験	スルファメトキサゾール 定量(%)93~107%	トリメトプリム 定量(%)93~107%
製造時	白色の粉末	適合した	99.9	98.0
6箇月	同上	同上	98.0	101.7

ダイフェン配合顆粒

- ・加速試験 ポリエチレン袋に入れブリキ缶に入れる 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適(5)適	12~27	98.8~100.5	99.1~101.4
6箇月	同上	同上	12~30	99.5~100.2	99.3~100.7

- ・加速試験 褐色ポリエチレンびんに入れ紙箱に入れる 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適(5)適	12~27	98.8~100.5	99.1~101.4
6箇月	同上	同上	12~30	99.1~100.2	99.0~101.0

- ・加速試験 分包包装し紙箱に入れる 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適(5)適	12~27	98.8~100.5	99.1~101.4
6箇月	同上	同上	14~31	99.3~100.3	98.9~101.3

- ・苛酷試験 顆粒剤をシャーレに入れ光を照射する 光照射(2000ルクス)

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適(5)適	12~27	98.8~100.5	99.1~101.4
1箇月	同上	同上	12~30	99.2~100.3	99.2~100.9

・苛酷試験 分包品にそのまま光を照射する 光照射(2000ルクス)

	性状	確認試験	崩壊試験 (秒)	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適(5)適	12~27	98.8~100.5	99.1~101.4
1箇月	同上	同上	13~29	99.2~100.3	99.2~101.2

・長期保存試験 バラ包装 ビニール袋に入れる 室温

	性状	確認試験	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%	スルファメトキサゾール 溶出(%) 45分 85%以上	トリメトプリム 溶出(%) 45分 80%以上
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適 (5)適	101.6	98.9	96.9~99.2	88.0~91.6
3年	同上	同上	98.9	96.6	91.0~94.4	90.5~93.8

・長期保存試験 分包 ビニール袋に入れる 室温

	性状	確認試験	スルファメトキサゾール 定量(%) 93~107%	トリメトプリム 定量(%) 93~107%	スルファメトキサゾール 溶出(%) 45分 85%以上	トリメトプリム 溶出(%) 45分 80%以上
製造時	白色顆粒剤。においはなく、味は初めわずかに甘く、のち苦い	(1)適(2)適 (3)適(4)適 (5)適	100.0	98.8	92.3~96.6	91.1~95.7
3年	同上	同上	100.3	100.8	88.0~94.1	88.4~94.3

・無包装状態での安定性試験 3カ月

	40±2℃ (気密褐色ガラス瓶、遮光)	60万Lux・hr (気密透明ガラス瓶)
外観(性状)	変化なし	変化なし
溶出	変化なし	変化なし
含量	変化なし	変化なし

・粉碎後の安定性試験 (スチール製の蓋付き褐色ビンに入れる)

	性状	確認試験	スルファメトキサゾール 定量(%)93~107%	トリメトプリム 定量(%)93~107%
製造時	白色~微褐色の粉末	適合	100.5	100.3
10箇月	同上	同上	101.1	98.7

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

ダイフェン配合錠の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「スルファメトキサゾール 400mg・トリメトプリム 80mg 錠」に適合した。（オレンジブック No. 17 掲載）

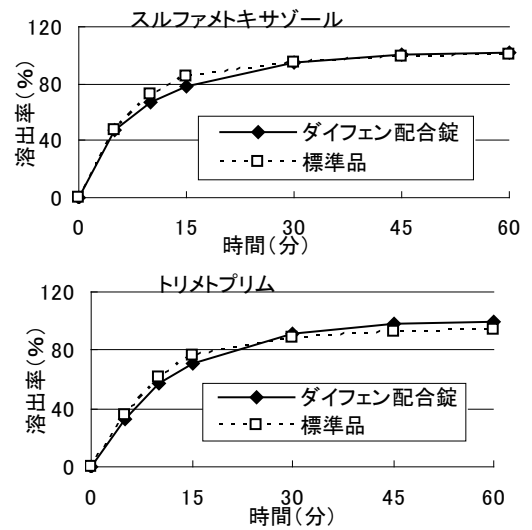
試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

試験液：日本薬局方溶出試験の第2液（pH6.8）

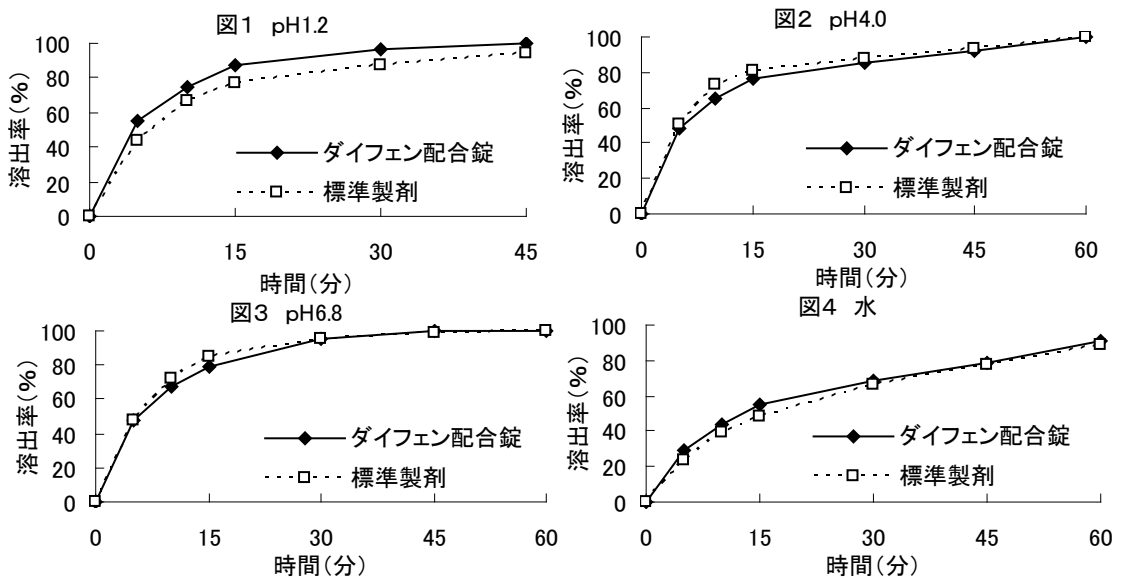
溶出規格

	規定時間	溶出率
スルファメトキサゾール	45分	85%以上
トリメトプリム		80%以上

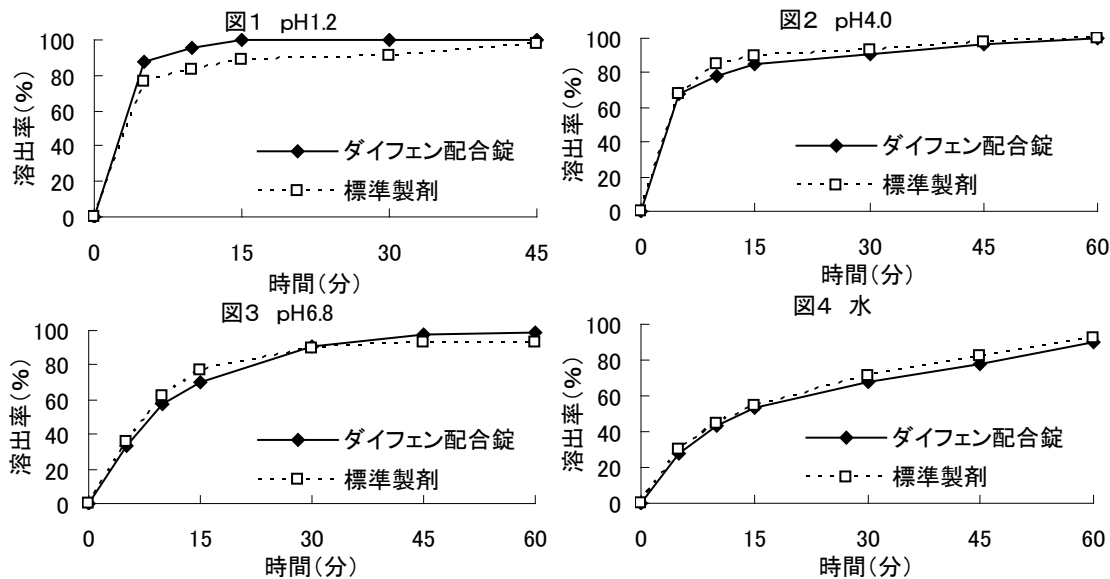


ダイフェン配合錠につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。ダイフェン配合錠の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。

スルファメトキサゾール



トリメトプリム



ダイフェン配合顆粒の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「スルファメトキサゾール 400mg/g・トリメトプリム 80mg/g 顆粒」の判定基準に適合した。(オレンジブック No. 17 掲載)

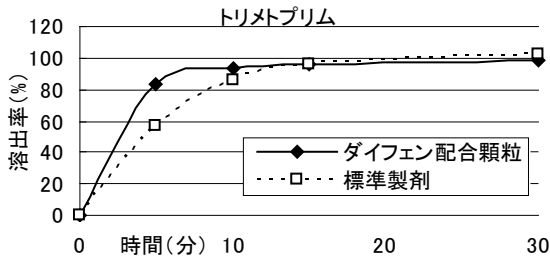
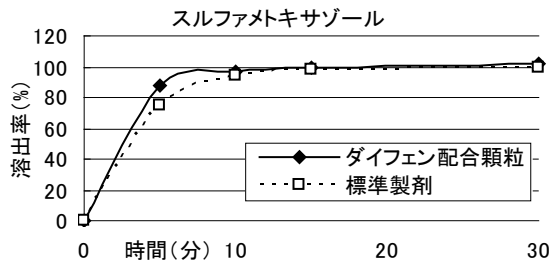
試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

試験液：日本薬局方溶出試験の第2液（pH6.8）

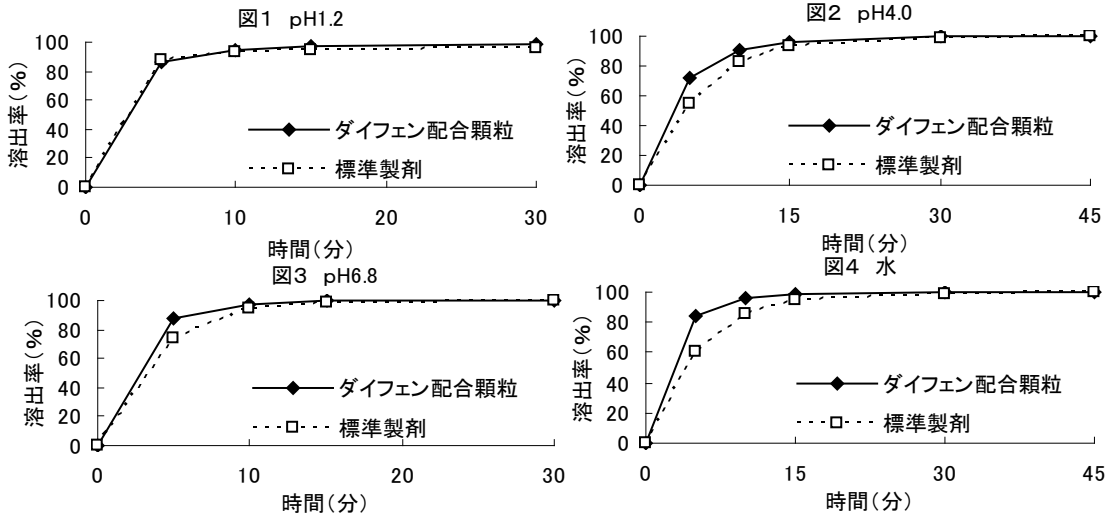
溶出規格

	規定時間	溶出率
スルファメトキサゾール	15分	80%以上
トリメトプリム		80%以上

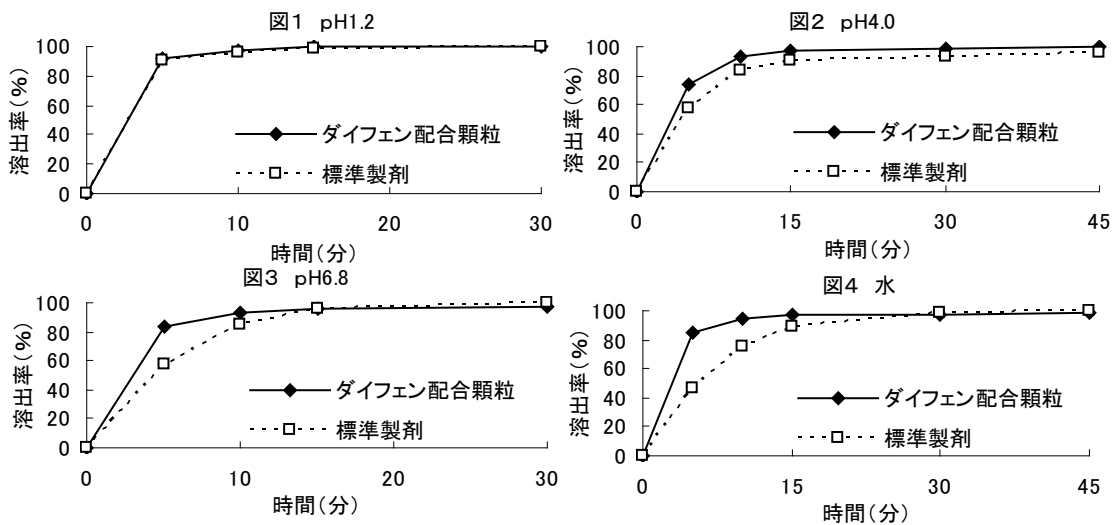


ダイフェン配合顆粒につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。ダイフェン配合顆粒の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。

スルファメトキサゾール



トリメトプリム



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ダイフェン配合錠〉

PTP : 100錠 (10錠×10)、600錠 (10錠×60)

〈ダイフェン配合顆粒〉

バラ [缶] : 100g

分包 : 1g×100包、1g×600包 (乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(3) 容器の材質

〈ダイフェン配合錠〉

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

〈ダイフェン配合顆粒〉

バラ包装：ポリエチレン袋、缶

分包包装：ポリエチレンラミネートセロハン

11. 別途提供される資材類

該当なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ 一般感染症

<適応菌種>

スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌

<適応症>

肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎

感染性腸炎、腸チフス、パラチフス

○ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>

ニューモシスチス・イロベチー

<適応症>

ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 他剤耐性菌による上記適応症において、他剤が無効又は使用できない場合に投与すること。

<感染性腸炎>

5.2 「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。

<ニューモシスチス肺炎の発症抑制>

5.3 ニューモシスチス肺炎の発症リスクを有する患者（免疫抑制剤が投与されている患者、免疫抑制状態の患者、ニューモシスチス肺炎の既往歴がある患者等）を対象とすること。

3. 用法及び用量

<一般感染症>

通常、成人には1日量4錠（顆粒の場合は4g）を2回に分割し、経口投与する。

ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

<ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制>

(1) 治療に用いる場合

通常、成人には1日量9～12錠（顆粒の場合は9～12g）を3～4回に分割し、経口投与する。

通常、小児にはトリメトプリムとして1日量15～20mg/kgを3～4回に分割し、経口投与する。

ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

(2) 発症抑制に用いる場合

通常、成人には1日1回1～2錠（顆粒の場合は1～2g）を連日又は週3日経口投与する。

通常、小児にはトリメトプリムとして1日量4～8mg/kgを2回に分割し、連日又は週3日経口投与する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎障害のある患者には、下表を目安に投与量を調節し、慎重に投与すること。[9.2 参照]

Ccr を指標とした用量調節の目安^{2)、3)}

Ccr (mL/min)	推奨用量
$30 < \text{Ccr}$	通常用量
$15 \leq \text{Ccr} \leq 30$	通常量の1/2量
$\text{Ccr} < 15$	投与しないことが望ましい

Ccr：クレアチニンクリアランス

〈ニューモシスチス肺炎〉

7.2 小児の用法・用量については、国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にして投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

スルファメトキサゾールは微生物体内での葉酸生合成を阻害し、トリメトプリムは葉酸の活性化を阻害して抗菌作用を示す。両薬の併用により細菌の葉酸代謝の連続した2ヵ所を同時に阻害するため相乗的な抗菌作用の増大が認められる。

抗菌作用

試験管内では、トリメトプリム、スルファメトキサゾールをそれぞれ単独で作用させたときに比べ、両薬の併用時には、相乗的な抗菌作用の増大が認められ、殺菌的に作用する。腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌に対して抗菌作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

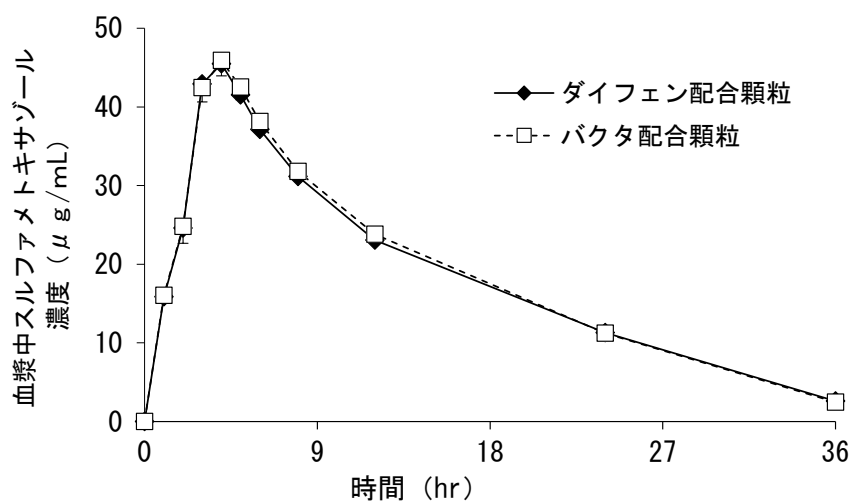
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈ダイフェン配合顆粒〉

ダイフェン配合顆粒とバクタ配合顆粒を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2g [スルファメトキサゾール (SMX) 800mg、トリメトプリム (TMP) 160mg] を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

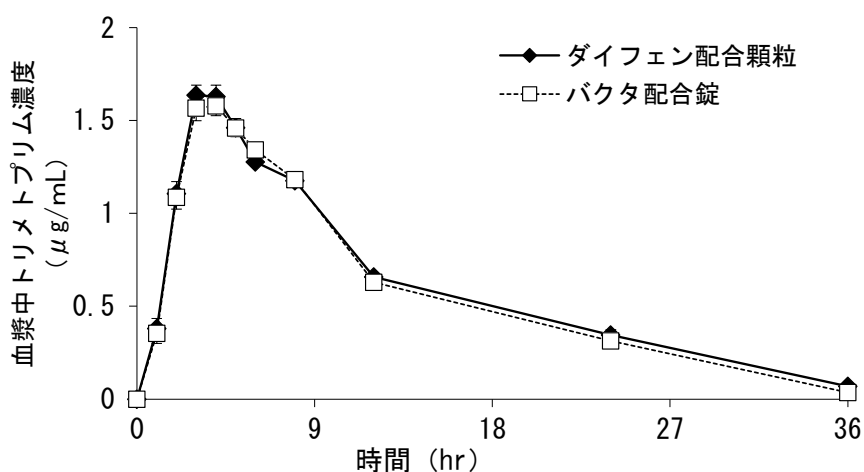
【スルファメトキサゾール】



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ダイフェン配合顆粒	655.0±27.7	47.7±1.6	3.8±0.1	約 10
バクタ配合顆粒	663.8±28.1	47.4±1.4	3.8±0.2	約 10

(Mean±S.E., n=12)

【トリメトプリム】



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ダイフェン配合顆粒	21.5±0.9	1.7±0.1	3.5±0.2	約 9
バクタ配合顆粒	20.6±0.8	1.7±0.1	3.6±0.2	約 8

(Mean±S.E., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、
体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意(6)授乳婦」を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

スルファメトキサゾールは約 50～60%（ヒト血漿、限外ろ過法）⁶⁾、トリメトプリムは約 42%（馬血清、セロファン透析法）⁷⁾であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

スルファメトキサゾール 4g を健康成人 1 例に経口投与し、尿中代謝物を確認したところ一部 N⁴-アセチル-SMX、グルクロニル-SMX に代謝された⁸⁾。

トリメトプリムは、ラットでは、一部 3-デメチル-TMP、4-デメチル-TMP のグルクロン酸抱合体及び TMP N-オキシド等に代謝された⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

スルファメトキサゾールは CYP2C9¹⁴⁾ を阻害する (in vitro)。

トリメトプリムは肝代謝酵素 CYP2C8¹²⁾ と有機カチオントランスポーター2 (OCT2)¹⁵⁾ を阻害する (in vitro)。(「VIII. 7.相互作用」及び「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人 6 例に SMX400mg 及び TMP80mg を含有する錠剤を体重 65kg 以下は 2 錠、これより重い被験者には 3 錠を単回経口投与したときの尿中排泄率は、投与後 24 時間以内にはスルファメトキサゾール、トリメトプリム共に投与量の約 60%前後であり、48 時間以内には 70～85%であった¹⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

・腎機能障害患者

(1) クレアチニンクリアランスが 4mL/min 以下の尿毒症患者 4 例にスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠 2 錠(スルファメトキサゾール 800mg、トリメトプリム 160mg) を経口投与したときトリメトプリムとスルファメトキサゾールの平均血清中半減期は非透析時にはそれぞれ 22.8 時間、28.4 時間であり、透析時にはそれぞれ 9.4 時間、11.1 時間であった¹¹⁾ (外国人データ)。(「VIII. 6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)

(2) 血液透析患者 16 例にスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合注射液 (スルファメトキサゾール 800mg、トリメトプリム 160mg) を 45 分間かけて点滴静注したところ、いずれの成分も血液透析により排泄が促進された (半減期：スルファメトキサゾール 3.1 時間、トリメトプリム 6.0 時間)。また、血液透析中に、スルファメトキサゾールは投与量の 57%、トリメトプリムは投与量の 44%が排泄された¹²⁾ (外国人データ)。(「VIII. 6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)

- (3) 腹膜透析患者 10 例にスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合注射液（スルファメトキサゾール 1600mg、トリメトプリム 320mg）を 30 分間かけて点滴静注したところ、トリメトプリムの半減期の延長が認められた（半減期：スルファメトキサゾール 13.0 時間、トリメトプリム 28.6 時間）。また、腹膜透析中に、スルファメトキサゾールは投与量の 6%未満、トリメトプリムは投与量の 3%未満が排泄されたに過ぎなかった¹³⁾（外国人データ）。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」及び「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 低出生体重児、新生児 [9.7 参照]

2.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏患者 [溶血を起こすおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 血液障害、ショック等を予測するため十分な問診を行うこと。

8.3 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、血液障害（貧血、出血傾向等）、発疹等の皮膚の異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

8.4 本剤投与中は、副作用の早期発見のため、必要に応じ臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、血中電解質等）を行うこと。[11.1.1-11.1.14 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。血液障害を悪化させることがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟が気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者又は他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。

9.1.3 葉酸欠乏又は代謝異常のある患者（既往に胃の摘出術を受けている患者、他の葉酸代謝拮抗剤を投与されている患者、分娩後、先天性葉酸代謝異常症等）
葉酸欠乏を悪化させ、巨赤芽球性貧血を起こすことがある。[11.1.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

減量等を考慮すること。血中濃度が持続する。[7.1、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させることがある。[11.1.8 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を単独又は併用投与された患者の児において、先天異常があらわれたとの報告がある。また、動物試験で催奇形作用が報告されている。（ラットに 1200mg/kg/日以上を経口投与した群で骨格異常、内臓異常、外形異常が、マウスに 3000mg/kg/日を経口投与した群で口蓋裂が認められている。）[2.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳を通じて薬物が移行し、低出生体重児、新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児には投与しないこと。高ビリルビン血症を起こすことがある。
[2.3 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

7. 相互作用

10. 相互作用

トリメトプリムは肝代謝酵素 CYP2C8 を阻害する。[16.7 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
葉酸代謝阻害作用を有する薬剤 メトトレキサート [11.1.1参照]	メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少等があらわれることがある。	共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。
スルファドキシン・ピリメタミン[11.1.1参照]	ピリメタミンとの併用により、巨赤芽球性貧血があらわれることがある。	
ジアフェニルスルホン[11.1.1、16.7参照]	ジアフェニルスルホンとの併用により、血液障害(巨赤芽球性貧血、汎血球減少等)があらわれることがある。	共に葉酸代謝阻害作用を有するため、また、トリメトプリムがCYP2C8を阻害するためと考えられている。
レパグリニド [16.7参照]	レパグリニドの血中濃度が上昇することがある。	トリメトプリムがCYP2C8を阻害するためと考えられている。
スルホニルウレア系経口糖尿病用剤 グリクラジド、グリベンクラミド等 [11.1.12参照]	これらの薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血があらわれることがある。	
フェニトイン	フェニトインの作用を増強することがある。	本剤がフェニトインの肝臓での代謝を抑制するためと考えられている。
シクロスポリン [11.1.9参照]	腎機能障害が増強されることがある。	共に腎毒性を有するためと考えられている。 危険因子：特に腎移植後の患者
タクロリムス水和物 [11.1.9参照]	腎機能障害が増強されることがある。	共に腎毒性を有するためと考えられている。
ジドブジン	ジドブジンの毒性を増強し、顆粒球減少等があらわれることがある。	機序は不明である。
ガンシクロビル、バルガンシクロビル塩酸塩	ガンシクロビルの腎クリアランスが12.9%減少し、消失半減期が18.1%延長し、トリメトプリムのC _{min} が12.7%増加したとの報告がある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラミブジン含有製剤	ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	本剤の成分であるトリメトプリムがこれらの薬剤の尿細管分泌を低下させるためと考えられている。
ジゴキシン製剤	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	
三環系抗うつ剤等 クロミプラミン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩等	三環系抗うつ剤等の効果が減弱することがある。	機序は不明である。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル等 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等 抗アルドステロン剤・カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 [11.1.13参照]	これらの薬剤との併用により、高カリウム血症があらわれることがある。	共に血清カリウムを上昇させるためと考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症（以上頻度不明）

[1.、8.4、9.1.1、9.1.3、10.2 参照]

11.1.2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）（以上頻度不明）

TTP（主徴：血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、精神神経症状、発熱、腎機能障害）、HUS（主徴：血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、急性腎障害）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、血漿交換等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（以上頻度不明）

初期症状：不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、浮腫等
[1.、8.4 参照]

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）、多形紅斑（以上頻度不明） [8.4 参照]

11.1.5 薬剤性過敏症症候群⁴⁾（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
[8.4 参照]

11.1.6 急性膵炎（頻度不明） [8.4 参照]

11.1.7 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [8.4 参照]

11.1.8 重度の肝障害（頻度不明） [8.4、9.3 参照]

11.1.9 急性腎障害、間質性腎炎（以上頻度不明） [8.4、10.2 参照]

11.1.10 無菌性髄膜炎、末梢神経炎（以上頻度不明） [8.4 参照]

11.1.11 間質性肺炎、PIE 症候群（以上頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等 [8.4 参照]

11.1.12 低血糖発作（頻度不明） [8.4、10.2 参照]

11.1.13 高カリウム血症、低ナトリウム血症（以上頻度不明）

これらの電解質異常があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。特に本剤を高用量で投与する場合（ニューモシスチス肺炎の治療）は、十分に注意すること。
[8.4、10.2 参照]

11.1.14 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。これに伴い急激に腎機能が悪化し、急性腎障害等の重篤な症状に至ることがある。 [8.4 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		顆粒球減少	血小板減少
過敏症	発疹、そう痒感	紅斑	水疱、蕁麻疹、光線過敏症
皮膚			皮膚血管炎（白血球破砕性血管炎、IgA 血管炎等）
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、腹痛、胃不快感、舌炎、口角炎・口内炎	口渇	血便
肝臓		AST上昇、ALT上昇	黄疸、Al-P上昇
腎臓			腎障害（BUNの上昇、血尿等）
精神神経系	頭痛	めまい・ふらふら感、しびれ感	ふるえ、脱力・倦怠感、うとうと状態
その他	発熱・熱感	血圧下降、胸内苦悶、発汗、血色素尿	関節痛、筋（肉）痛、ぶどう膜炎、血圧上昇、動悸、顔面潮紅、浮腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 メトトレキサートと併用した場合、ジヒドロ葉酸還元酵素を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上の高値を呈することがあるので注意すること。

12.2 クレアチニン値の測定（ヤッフエ反応等）では、見かけ上の高値を呈することがあるので注意すること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

嘔気、嘔吐、下痢、精神神経系症状（頭痛、めまい等）、結晶尿、血尿等があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じて、強制利尿による腎排泄の促進、血液透析（腹膜透析は有効ではない）等を行う。[16.6.1 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈顆粒〉

14.1.1 主薬トリメトプリムの苦味を除くため、吸収に影響を与えない範囲でコーティングを施しており、顆粒をつぶすことなく、水又はジュース等と共に服用するよう指導すること。

〈錠〉

14.1.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物試験（ラット）で、甲状腺腫並びに甲状腺機能異常を起こすことがある。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ダイフェン配合錠 処方箋医薬品^{注)}

ダイフェン配合顆粒 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：(1) スルファメトキサゾール 該当しない

(2) トリメトプリム 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。露光により着色する。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

その他の患者向資材：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：バクタ配合錠・配合顆粒、バクトラミン配合錠・配合顆粒、バクトラミン注

同 効 薬：サムチレール内用懸濁液 15%

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ダイフェン配合錠 [旧販売名： ダイフェン]	2009年5月28日 [1981年3月24日]	22100AMX00841000 [15600AMZ00259000]	2009年9月25日 [1988年7月15日]	1988年7月
ダイフェン配合顆粒 [旧販売名： ダイフェン顆粒]	2009年5月20日 [1993年5月14日]	22100AMX00820000 [20500AMZ00287000]	2009年9月25日 [1994年7月8日]	1994年7月

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2005年1月21日(抗菌剤の再評価結果に合わせて一部承認変更)

2003年9月25日(品質再評価による一部承認変更)

2013年1月31日(先発製剤が一部変更承認されたことにより合致させるため一部承認変更)

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

2003年9月25日(品質再評価結果)

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ダイフェン配合錠	111488101	6290100F2018	621148801
ダイフェン配合顆粒	113551001	6290100D1070	621355101

14. 保険給付上の注意

ダイフェン配合錠は保険診療上の後発医薬品でない。

ダイフェン配合顆粒は保険診療上の後発医薬品でない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 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) Rieder,J.et al.:Antibiot.Chemother.1974;18:148-198
- 3) T.T.Yoshikawa:J.Am.Geriatr.Soc.1990;38:1353-1372
- 4) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)
- 5) 社内資料:生物学的同等性試験(顆粒)
- 6) 酒井克治ほか:最新医学.1959;14:3139-3146
- 7) 深谷一太ほか:Chemotherapy.1973;21:273-282
- 8) 岡本三郎:最新医学.1960;15:1882-1890
- 9) 飯照彦ほか:Chemotherapy.1973;21:229-231
- 10) 大久保一衛ほか:Chemotherapy.1973;21:241-245
- 11) Craig,W.A.et al.:Ann.Intern.Med.1973;78:491-497
- 12) Nissenson,A.R.et al.:Am.J.Nephrol.1987;7:270-274
- 13) Walker,S.E.et al.:Perit.Dial.Int.1989;9:51-55
- 14) Wen,X.et al.:Drug Metab.Dispos.2002;30:631-635
- 15) Jung,N.et al.:Drug Metab.Dispos.2008;36:1616-1623

2. その他の参考文献

第18改正 日本薬局方

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

資料なし

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

ダイフェン配合錠・ダイフェン配合顆粒 粉碎後の安定性試験結果

剤形	Lot	保存条件	保存期間	性状	確認試験*	定量試験 (%)	
						規格 93.0～107.0%	
						トリメトプリム	スルファメトキサゾール
錠	602	検体ビン 室温	製造時	白色の粉末	適合した	99.7	99.5
			粉碎 10 ヶ月後	変化なし	適合した	97.5	101.1
	603	検体ビン 室温	製造時	白色の粉末	適合した	99.9	98.0
			粉碎 6 ヶ月後	変化なし	適合した	98.0	101.7
顆粒	602	検体ビン 室温	製造時	白色～微褐色の粉末	適合した	98.7	98.5
			粉碎 13 ヶ月後	変化なし	適合した	99.2	101.1
	603	検体ビン 室温	製造時	白色～微褐色の粉末	適合した	100.3	100.5
			粉碎 10 ヶ月後	変化なし	適合した	98.7	101.1

*規格及び試験方法に準じて行うこととした。

*検体ビン スチール製の蓋付き褐色ビン

安定性に関する考察

性状

特に変化は認められなかった。

確認試験

いずれの条件においても規格に適合した。

定量

いずれの条件でもほとんど含量の低下は認められなかった。

結論

性状、確認試験において規格に適合し、定量においても低下は認められなかったことから、本品を擦り潰した状態でも、半年間以上は安定であると言える。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ダイフェン配合錠：簡易懸濁法試験結果

1) 試験方法

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに約55℃の湯20mLを吸い取り、5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8Fr.チューブ)の注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとする。

水(約55℃)

薬品を約55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分後に攪拌したときの崩壊状況

【錠剤】

- ：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能
- ×：投与困難
- △：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。
- －：簡易懸濁法対象外

破壊→水

- ：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能な崩壊状況
- ×：投与困難な崩壊状況
- △：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。
- －：安定性により破壊できない製剤

2) 判定方法

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

適2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない

3) 試験結果

品目	適否	通過サイズ	水(約55℃)		破壊→水	
			5分	10分	5分	10分
ダイフェン配合錠	適1	8Fr	○※(1)			
先発	適1	8Fr	×	○		

※先発の試験結果に関しては内服薬経管投与ハンドブック - 簡易懸濁法可能医薬品一覧 - より抜粋。

※(1)攪拌しながらカテーテルへ注入すること。

4) 結論

ダイフェン配合錠について簡易懸濁法の適否を検討した結果、上記の条件を満たした場合8Fr.チューブの通過性に問題はないと判断された。

ダイフェン配合顆粒：簡易懸濁法試験結果

1) 試験方法

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に顆粒をそのまま 1.0g (一回投与量) 入れてピストンを戻し、シリンジに約 55°Cの湯 20mL を吸い取り、5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル (8Fr.チューブ) の注入端より、約 2~3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとする。

水 (約 55°C)

薬品を約 55°Cの温湯 20mL に入れ、5 分または 10 分後に攪拌したときの崩壊状況

【顆粒剤】

- 良：溶解またはすぐに懸濁
- やや悪：懸濁しにくい
- 悪：溶解・懸濁せず分散しない

2) 判定方法

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

適 2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない

3) 試験結果

品目	適否	通過サイズ	水(約 55°C)		破壊→水	
			5 分	10 分	5 分	10 分
ダイフェン 配合顆粒	適 1	8Fr	良			
先発	適 1	8Fr		良		

※先発の試験結果に関しては内服薬経管投与ハンドブック - 簡易懸濁法可能医薬品一覧 - より抜粋。

4) 結論

ダイフェン配合顆粒について簡易懸濁法の適否を検討した結果、8Fr. チューブの通過性に問題はないと判断された。

2. その他の関連資料

該当資料なし



鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号