

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

## カリニ肺炎治療剤

# バクトラミン<sup>®</sup>注

# BACTRAMIN<sup>®</sup>

## トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| 剤 形                            | 注射剤   |
| 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                      | 1 アンプル（5mL）中：トリメトプリム 80mg<br>日局スルファメトキサゾール 400mg  |
| 一 般 名                          | 和名：トリメトプリム（JAN）・スルファメトキサゾール（JAN）<br>洋名：Trimethoprim（JAN）・Sulfamethoxazole（JAN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日      | 製造販売承認年月日：1993年10月1日<br>薬価基準収載年月日：1993年11月26日<br>発 売 年 月 日：1993年12月6日   |
| 開発・製造販売（輸入）・提<br>携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：太陽ファルマ株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                    |   |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                  | 太陽ファルマ株式会社 お客様相談室<br>TEL：0120-533-030<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.taiyo-pharma.co.jp">https://www.taiyo-pharma.co.jp</a> |

本 I F は 2018 年 10 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

|                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>I. 概要に関する項目</b>                 | 1. 効能又は効果 ……………9                  |
| 1. 開発の経緯 ……………1                    | 2. 用法及び用量 ……………9                  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ……………1           | 3. 臨床成績 ……………9                    |
| <b>II. 名称に関する項目</b>                | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>             |
| 1. 販売名 ……………2                      | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ……………11      |
| 2. 一般名 ……………2                      | 2. 薬理作用 ……………11                   |
| 3. 構造式又は示性式 ……………2                 | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>            |
| 4. 分子式及び分子量 ……………2                 | 1. 血中濃度の推移・測定法 ……………12            |
| 5. 化学名（命名法） ……………2                 | 2. 薬物速度論的パラメータ ……………13            |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ……………3           | 3. 吸収 ……………13                     |
| 7. CAS登録番号 ……………3                  | 4. 分布 ……………14                     |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b>             | 5. 代謝 ……………15                     |
| 1. 物理化学的性質 ……………4                  | 6. 排泄 ……………15                     |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 ……………4        | 7. トランスポーターに関する情報 ……………15         |
| 3. 有効成分の確認試験法 ……………4               | 8. 透析等による除去率 ……………16              |
| 4. 有効成分の定量法 ……………5                 | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>   |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>                | 1. 警告内容とその理由 ……………17              |
| 1. 剤形 ……………6                       | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ……………17     |
| 2. 製剤の組成 ……………6                    | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ……………17 |
| 3. 注射剤の調製法 ……………6                  | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ……………17 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ……………6         | 5. 慎重投与内容とその理由 ……………17            |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 ……………7          | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ……………18    |
| 6. 溶解後の安定性 ……………7                  | 7. 相互作用 ……………18                   |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ……………7        | 8. 副作用 ……………20                    |
| 8. 生物学的試験法 ……………8                  | 9. 高齢者への投与 ……………25                |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ……………8           | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ……………25        |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 ……………8            | 11. 小児等への投与 ……………25               |
| 11. 力価 ……………8                      | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……………25          |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 ……………8           | 13. 過量投与 ……………25                  |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ……………8 |                                   |
| 14. その他 ……………8                     |                                   |
| <b>V. 治療に関する項目</b>                 |                                   |

|            |    |
|------------|----|
| 14. 適用上の注意 | 25 |
| 15. その他の注意 | 26 |
| 16. その他    | 26 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|         |    |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 27 |
| 2. 毒性試験 | 27 |

## X. 管理的事項に関する項目

|  |    |
|--|----|
| 1. 規制区分                                | 29 |
| 2. 有効期間又は使用期限                          | 29 |
| 3. 貯法・保存条件                             | 29 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                          | 29 |
| 5. 承認条件等                               | 29 |
| 6. 包装                                  | 29 |
| 7. 容器の材質                               | 29 |
| 8. 同一成分・同効薬                            | 29 |
| 9. 国際誕生年月日                             | 29 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                    | 29 |
| 11. 薬価基準収載年月日                          | 30 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更<br>追加等の年月日及びその内容 | 30 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及<br>びその内容         | 30 |
| 14. 再審査期間                              | 30 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                    | 30 |
| 16. 各種コード                              | 30 |
| 17. 保険給付上の注意                           | 30 |

## X I. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 31 |
| 2. その他の参考文献 | 31 |

## X II. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 32 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 32 |

## X III. 備考

|          |    |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 34 |
|----------|----|

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

バクトラミン注は、スイス・ロシュ社が開発したトリメトプリム・スルファメトキサゾール (ST) 配合のカリニ肺炎治療剤である。

ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*) は一般的に肺に寄生し、宿主の免疫能が正常な場合は病原性を発揮せず、免疫能が極度に低下した患者及び極度の低栄養状態時に高頻度にかリニ肺炎を発症させる、いわゆる日和見感染病原体の典型的な性質を有している。

カリニ肺炎は無治療の場合では、ほぼ 100%の致死率といわれる重篤な疾患であるものの有効な薬剤は少なく、本剤開発前にわが国において承認されていた薬剤はイセチオン酸ペンタミジンのみであったため、臨床的に海外で有用性の確立しているバクトラミン注の開発が強く望まれていた。バクトラミン注はこのような経過から、1991 年より臨床試験が開始され、1992 年に新薬申請を行い、1993 年 10 月に希少疾病用医薬品として承認され、11 月薬価収載、12 月発売に至った。

また、2003 年 12 月 25 日に再審査申請を行った結果、2005 年 3 月 17 日に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2018 年 10 月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社から製造販売を承継した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) バクトラミン注は、カリニ肺炎治療剤として開発された ST 合剤の注射剤である。
- (2) カリニ肺炎 18 例中 16 例 (88.9%) が有効以上で、確定診断例 9 例において全例が有効以上であった。(「治療に関する項目」参照)
- (3) 承認時迄の調査及び使用成績調査における安全性評価対象症例 613 例において、副作用は 233 例 (38.0%) に認められた。主な副作用は、血小板減少 39 件 (6.4%)、肝機能異常 30 件 (4.9%)、肝障害 28 件 (4.6%)、低ナトリウム血症 28 件 (4.6%)、高カリウム血症 28 件 (4.6%) 等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、再生不良性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、血小板減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、アナフィラキシー、ショック、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、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、横紋筋融解症が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

バクトラミン®注

#### (2) 洋名

BACTRAMIN® Injection

#### (3) 名称の由来

Bacteria に作用する薬剤であるため

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トリメトプリム (JAN)、スルファメトキサゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Trimethoprim (JAN)、Sulfamethoxazole (JAN)

#### (3) ステム

トリメトプリム

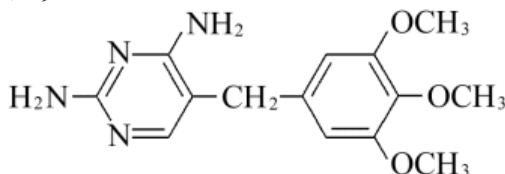
トリメトプリム系の抗菌薬： - prim

スルファメトキサゾール

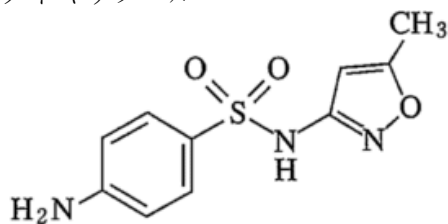
抗菌性スルホンアミド剤： - sulfa -

### 3. 構造式又は示性式

トリメトプリム



スルファメトキサゾール



### 4. 分子式及び分子量

トリメトプリム：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (290.32)

スルファメトキサゾール：C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (253.28)

### 5. 化学名 (命名法)

トリメトプリム

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine

スルファメトキサゾール

4-Amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl) benzenesulfonamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：バクトラミン ST

トリメトプリム TMP

スルファメトキサゾール SMX

記号番号：バクトラミン注 Ro06-2580

トリメトプリム Ro05-6846

スルファメトキサゾール Ro04-2130

7. CAS登録番号

トリメトプリム：738-70-5

スルファメトキサゾール：723-46-6



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

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。

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。  
光によって徐々に着色する。

##### (2) 溶解性

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。

スルファメトキサゾール

*N,N*-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。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

トリメトプリム：吸湿性はほとんどなし

スルファメトキサゾール：該当資料なし（参考：水に難溶性）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

トリメトプリム：199～203℃（融点）

スルファメトキサゾール：169～172℃（融点）

##### (5) 酸塩基解離定数

トリメトプリム：pKa=7.11

スルファメトキサゾール：該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

トリメトプリム

熱、湿度に対しては安定であるが、太陽光線照射で保存 1 カ月以降、極めてわずかずつ着色する傾向を認めた。しかし、薄層クロマトグラフィーでトリメトプリム以外のスポットは検出されなかった。一方、室温、気密、遮光状態での 2 年間の保存では何ら変化は認めず安定であった。

スルファメトキサゾール

光によって徐々に着色する。（「Ⅲ-1(1)外観・性状」の項参照）

#### 3. 有効成分の確認試験法

トリメトプリム

局外規「トリメトプリム確認試験」による。

スルファメトキサゾール

日局「スルファメトキサゾール確認試験」による。

#### 4. 有効成分の定量法

トリメトプリム

局外規「トリメトプリム定量法」による。

スルファメトキサゾール

日局「スルファメトキサゾール定量法」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

外観及び性状：無色～微黄色澄明な液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：9.10～9.90

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：

原液；30

25 倍希釈（注射用水）；1.2

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル（5mL）中：トリメトプリム 80mg、日局スルファメトキサゾール 400mg

#### (2) 添加物

1 アンプル（5mL）中

|            |         |
|------------|---------|
| モノエタノールアミン | 11mg    |
| 水酸化ナトリウム   | 適量      |
| プロピレングリコール | 2,050mg |
| 無水エタノール    | 500mg   |

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

#### 調製時

本剤の投与に際しては日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液を使用し、本剤 1 アンプルあたり輸液 125mL の割合で十分に混合して用いること。なお、溶液の注入量に制限がある患者には本剤 1 アンプルあたり日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液 75mL に混合すること。

#### 保存時

溶解後は結晶析出が認められるため、なるべく速やかに使用すること。

なお、保存する必要がある場合には、本剤 1 アンプルあたり日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液 75mL に混合した場合は 2 時間以内、日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液 125mL に混合した場合は 6 時間以内に使用を終了すること。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、アンプルに充填すれば、室温で3年間安定である。

長期保存試験

| 試験項目                     | 試験開始時                   | 36カ月                    |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 性状                       | 微黄色澄明な液 わずかに特異なにおいがあった。 | 微黄色澄明な液 わずかに特異なにおいがあった。 |
| スルファメトキサゾール (SMX) 含量 (%) | 100.3                   | 100.8                   |
| トリメトプリム (TMP) 含量 (%)     | 100.6                   | 101.6                   |

## 6. 溶解後の安定性

|                 | pH      | 配合量*  | 試験項目  | 試験結果** (時間後) |       |       |       |       |       |    |
|-----------------|---------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
|                 |         |       |       | 直後           | 2     | 3     | 4     | 6     | 9     | 24 |
| 日局 5%ブドウ糖注射液    | 4.7     | 75mL  | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     | ±  |
|                 |         |       | pH    | 9.00         | 8.95  | 8.90  | 8.86  | 8.81  | 8.76  |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 101.2 | 98.9  | 98.1  | 99.7  | 98.6  |    |
|                 |         | 125mL | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 8.88         | 8.80  | 8.75  | 8.70  | 8.63  |       |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 101.8 | 100.8 | 99.6  | 100.5 | 101.7 |    |
| 日局 10%ブドウ糖注射液   | 4.5     | 75mL  | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 8.73         | 8.69  | 8.63  | 8.56  | 8.46  | 8.53  |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 101.2 | 100.0 | 100.5 | 101.4 | 99.3  |    |
|                 |         | 125mL | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 8.62         | 8.58  | 8.47  | 8.42  | 8.40  |       |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 101.5 | 100.5 | 99.9  | 100.0 | 98.9  |    |
| 日局生理食塩液         | 6.4     | 75mL  | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 9.40         | 9.41  | 9.34  | 9.42  | 9.37  | 9.36  |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 100.4 | 98.4  | 98.7  | 98.4  | 99.6  |    |
|                 |         | 125mL | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 9.22         | 9.34  | 9.24  | 9.24  | 9.09  |       |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 98.7  | 99.8  | 99.4  | 100.5 |       |    |
| 日局 10%キシリトール注射液 | 4.5~7.5 | 75mL  | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 9.35         | 9.29  | 9.30  | 9.33  | 9.31  | 9.37  |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 100.1 | 101.1 | 100.7 | 99.6  | 101.8 |    |
|                 |         | 125mL | 外観変化  | —            | —     | —     | —     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 9.25         | 9.26  | 9.18  | 9.16  | 9.28  |       |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 100.0 | 100.5 | 98.9  | 100.3 |       |    |
| 乳酸リンゲル液         | 6.0~7.5 | 75mL  | 外観変化  | ++           | ++    | ++    | ++    | ++    | ++    |    |
|                 |         |       | pH    | 9.41         | 9.33  | 9.28  | 9.39  | 9.36  | 9.41  |    |
|                 |         |       | TMP含量 | n.d.         | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  |    |
|                 |         | 125mL | 外観変化  | ±            | ±     | ±     | ±     | ±     | ±     |    |
|                 |         |       | pH    | 9.20         | 9.15  | 9.27  | 9.25  | 9.27  |       |    |
|                 |         |       | TMP含量 | 100.0        | 99.2  | 100.2 | 100.8 | 98.9  |       |    |

(室温 25±2℃)

—: 変化なし ±: ごくわずかに結晶を認める +: 結晶析出を認める ++: 明らかに結晶析出を認める n.d.: 測定不能

\*: バクトラミン注1アンプル (5mL) に対する各薬剤の配合量

\*\* : TMP、SMX 含量はそれぞれ残存率 (%) を示す。

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 薄層クロマトグラフィー

(2) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 適応菌種

ニューモシスチス・カリニ

#### 適応症

カリニ肺炎

### 2. 用法及び用量

通常、トリメトプリムとして1日量15～20mg/kgを3回に分け、1～2時間かけて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1)</sup>

国内での臨床試験において、有効性評価例18例(うちカリニ肺炎確定例9例)中、16例(88.9%)が有効以上であり、またカリニ肺炎確定例9例(腎移植3例、血液疾患3例、AIDS3例)では全例が有効以上であった。これらのカリニ肺炎確定例でニューモシスチス・カリニ (*P.carinii*) に対する効果判定が可能であった8例では、バクトラミン注の投与開始9日以内に7例で *P.carinii* が消失し、他の1例でも投与開始38日目に消失した。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

1993年12月から2003年9月まで使用成績調査を実施した。

有効性集計対象症例252例を主治医による全般改善度により、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で判定した。

「不変」及び「悪化」を「無効例」とした無効率は28.17%(71/252例)であり、承認時における無効率4.76%(1/21例)と比較して有意差が認められた( $p=0.019$   $\chi^2$ 検定)。本調査と承認時における無効率の違いの要因を検討するために患者背景を検討した結果、患者背景に差は認

められなかった。従って、承認時の例数が少ないこともあり、要因は明らかではなかった。安全性集計対象症例 577 例における副作用発現症例率は 37.44% (216/577 例) であり、承認時における副作用発現症例率 47.22% (17/36 例) と比較して、有意差は認められなかった ( $p=0.241$   $\chi^2$  検定)。なお、安全性の詳細については、「VIII-8. 副作用」参照のこと。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
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

ジアミノピリミジン系化合物およびサルファ剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>2~4)</sup>

本剤の配合 2 成分は、葉酸代謝経路の連続した 2 カ所をそれぞれ阻害する。すなわち、スルファメトキサゾールはパラアミノ安息香酸と競合してジヒドロ葉酸の合成を阻害し、トリメトプリムはジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元過程を阻害する。この結果より、本剤はニューモシスチス・カリニ (*P.carinii*) に対して生育阻害活性を示すと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗 *P.carinii* 作用 (*in vivo*)<sup>5,6)</sup>

*P.carinii* 接種ラットにトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤 (ST)、イセチオン酸ペンタミジン (PI)、トリメトプリム単剤、及び ST と PI の併用投与による治療効果を検討した。その結果、ST 投与群が致死率 20.7%と最も低く、剖検によるカリニ肺炎が認められた割合も、無治療対照群の 75.0%と比較し 27.6%と有意に ( $p<0.001$ ) 減少していた。

また、ST はラットの *P.carinii* 感染及び再発モデルラットに対する予防効果も認められた。

##### 2) 抗 *P.carinii* 作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

*in vitro* においてカリニ肺炎を誘発させたラットの肺ホモジネートより分離した *P.carinii* に対して、強い生育阻害活性を示した。

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

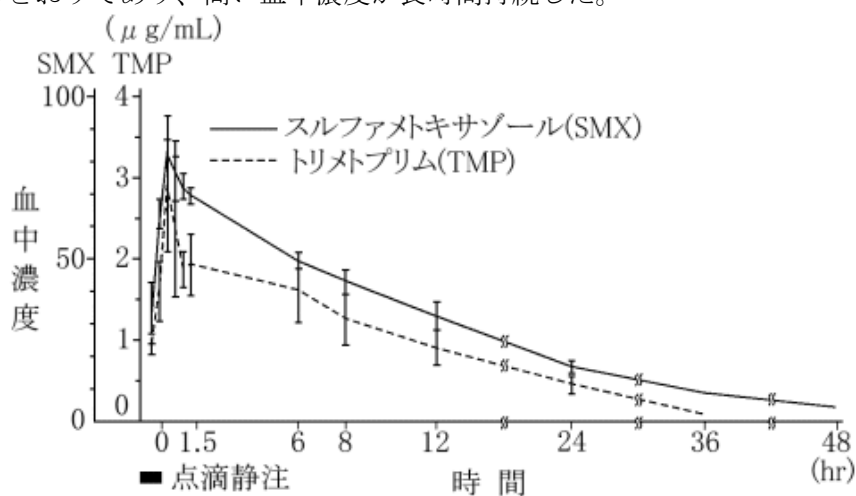
「VII-1(3)通常用量での血中濃度」参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人への投与

＜外国人のデータ＞

健康成人 4 例に本剤 3 アンプル(トリメトプリム:240mg、スルファメトキサゾール:1,200mg)を 1.5 時間かけて点滴静注したときのスルファメトキサゾールとトリメトプリムの血中濃度は以下のとおりであり、高い血中濃度が長時間持続した。



|     | 投与量    | 例数 | Cmax (μg/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|-----|--------|----|--------------|-----------------------|
| SMX | 3 アンプル | 4  | 82.0         | 11.3                  |
| TMP | 3 アンプル | 4  | 2.9          | 10.0                  |

##### 2) 腎機能障害患者への投与

該当資料なし

参考：経口剤のデータ

＜外国人のデータ＞<sup>8-10)</sup>

クレアチニン・クリアランスが 4mL/分以下の尿毒症患者 4 例にバクタミン 2 錠(トリメトプリム:160mg、スルファメトキサゾール:800mg)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各々 22.8 時間、28.4 時間であり、透析時には各々 9.4 時間、11.1 時間であった。

腎機能障害のある患者では血中濃度半減期が延長するので、クレアチニン・クリアランス値を指標として適宜用量を調整する。

| クレアチニン・クリアランス値 (mL/分) | 用 量          |
|-----------------------|--------------|
| >30                   | 通常用量         |
| 15~30                 | 通常量の 1/2 量   |
| <15                   | 投与しないことが望ましい |

#### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

< *in vitro* >

1) トリメトプリムは肝代謝酵素 CYP2C8<sup>11)</sup>と有機カチオントランスポーター2 (OCT2)<sup>12)</sup>を阻害する。

肝代謝酵素 CYP2C8 : 「VIII-7. 相互作用」参照

2) スルファメトキサゾールは CYP2C9<sup>11)</sup>を阻害する。

### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当しない

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) バイオアベイラビリティ

< 外国人のデータ ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に、本剤 2.5 アンプル (トリメトプリム : 200mg、スルファメトキサゾール : 1,000mg) を単回点滴静脈内投与したときの AUC<sub>0→∞</sub>

トリメトプリム : 36.37 ± 3.16 μg·hr/mL

スルファメトキサゾール : 795.1 ± 68.6 μg·hr/mL

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

< 外国人のデータ ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に、本剤 2.5 アンプル (トリメトプリム : 200mg、スルファメトキサゾール : 1,000mg) を単回点滴静脈内投与したときの総クリアランス

トリメトプリム : 1.41 ± 0.17 mL/min/kg

スルファメトキサゾール : 0.31 ± 0.02 mL/min/kg

### (6) 分布容積

< 外国人のデータ ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に、本剤 2.5 アンプル (トリメトプリム : 200mg、スルファメトキサゾール : 1,000mg) を単回点滴静脈内投与したときの分布容積

トリメトプリム : 1.36 ± 0.10 L/kg

スルファメトキサゾール : 0.21 ± 0.016 L/kg

### (7) 血漿蛋白結合率

< 外国人のデータ ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に、本剤 2.5 アンプル (トリメトプリム : 200mg、スルファメトキサゾール : 1,000mg) を単回点滴静脈内投与したときの蛋白結合率

トリメトプリム : 42%

スルファメトキサゾール : 71%

## 3. 吸収

該当しない

#### 4. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

参考：ウサギのデータ<sup>14)</sup>

ウサギに  $^{14}\text{C}$ -TMP 8mg/kg+SMX40mg/kg、TMP 8mg/kg+ $^{14}\text{C}$ -SMX40mg/kg を経口投与したとき、脳脊髄液中濃度は各々2時間後に最高値 ( $^{14}\text{C}$ -TMP:0.1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $^{14}\text{C}$ -SMX:5  $\mu\text{g/mL}$ ) を示した。

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：経口剤のデータ

<外国人のデータ><sup>15)</sup>

本剤の経口剤2錠（トリメトプリム：160mg、スルファメトキサゾール：800mg）を5日以上連続経口投与したときの平均乳汁中濃度

トリメトプリム：1.96  $\mu\text{g/mL}$

スルファメトキサゾール：4.45  $\mu\text{g/mL}$

##### (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

参考：経口剤のデータ

###### 1) 喀痰への移行性<外国人のデータ><sup>16)</sup>

本剤の経口剤2錠（トリメトプリム：160mg、スルファメトキサゾール：800mg）を12時間毎に1.5日以上経口投与したときの喀痰中濃度

トリメトプリム：4.51  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 174.3%）

スルファメトキサゾール：12.4  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 21.3%）

###### 2) 気道分泌物への移行性<外国人のデータ><sup>17)</sup>

本剤の経口剤2錠（トリメトプリム：160mg、スルファメトキサゾール：800mg）を12時間毎に6～12週間投与したときの気道分泌物中濃度

トリメトプリム：1.97  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 112%）

スルファメトキサゾール：7.9  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 14.9%）

###### 3) 肺胞マクロファージへの移行性<日本人の成績><sup>18)</sup>

本剤の経口剤（顆粒）を1日2～3g（トリメトプリム：160～240mg、スルファメトキサゾール：800～1,200mg）、2～3日経口投与したときの肺胞マクロファージ中濃度

トリメトプリム：9.62  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 335.2%）

スルファメトキサゾール：0.87  $\mu\text{g/mL}$ （対血清 1.8%）

参考：ラットのデータ<sup>19,20)</sup>

雄ラットにトリメトプリムを25mg/kg単回静脈内投与したとき、各組織への移行は速やかで、組織内濃度は前立腺で最も高く、次いで肺であった。

また、雄ラットにスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤を120mg/kgあるいはスルファメトキサゾールを100mg/kg単回経口投与したときのスルファメトキサゾールの組織内濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脾臓、肺の順であった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

<外国人のデータ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に本剤 2.5 アンプル(トリメトプリム:200mg、スルファメトキサゾール:1,000mg)を単回点滴静注し、投与後 48 時間までの尿中排泄率を測定したところ、スルファメトキサゾールの総排泄率は 78.6%で、うち未変化体は 23%であり、代謝物は主として N<sup>4</sup>-アセチルスルファメトキサゾールであった。また、トリメトプリムの総排泄率は 64.1%であった。

参考：経口剤のデータ

トリメトプリム (TMP)：

尿中代謝物として、TMP N-オキサイド、 $\alpha$ -ヒドロキシ TMP、4'-脱メチル TMP、3'-脱メチル TMP が認められた。なお、総排泄率の 77.5%は未変化体 TMP であった。

スルファメトキサゾール (SMX)：

尿中代謝物として、N<sup>4</sup>-アセチル SMX (総排泄量の 60~65%)、N<sup>1</sup>-グルクロニル SMX (同 15%) が認められた。なお、未変化体 SMX は約 20%であった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

腎臓 (糸球体濾過+尿細管分泌)

### (2) 排泄率

<外国人のデータ><sup>13)</sup>

健康成人 6 例に、本剤 2.5 アンプル (トリメトプリム：200mg、スルファメトキサゾール：1,000mg) を単回点滴静注したときの投与後 48 時間までの尿中排泄率

トリメトプリム：平均 64.1%

スルファメトキサゾール：平均 78.6%

### (3) 排泄速度

上記項目参照

## 7. トランスポーターに関する情報

<in vitro><sup>21)</sup>

トリメトプリムは OCT2、MATE1、MATE2-K を阻害することが報告されている。

## 8. 透析等による除去率

### ・腹膜透析

<外国人のデータ><sup>22)</sup>

腹膜透析患者 10 例に本剤 4 アンプル（トリメトプリム：320mg、スルファメトキサゾール：1,600mg）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（半減期トリメトプリム：28.6 時間、スルファメトキサゾール：13.0 時間）。また、腹膜透析中に、トリメトプリムは投与量の 3%未満、スルファメトキサゾールは投与量の 6%未満が排泄されたに過ぎなかった。

### ・血液透析

<外国人のデータ><sup>23)</sup>

血液透析患者 16 例に本剤 2 アンプル（トリメトプリム：160mg、スルファメトキサゾール：800mg）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（半減期トリメトプリム：6.0 時間、スルファメトキサゾール：3.1 時間）。また、血液透析中に、トリメトプリムは投与量の 44%、スルファメトキサゾールは投与量の 57%が排泄された。

## 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

#### 【警告】

ショック及び重篤な皮膚障害、肝障害、血液障害等の副作用が報告されている。本剤の投与によりこのような症状が発現した場合には投与を中止すること。

〔解説〕

本剤と成分が同じであるバクタミン（経口剤）の添付文書及び米国における本剤（注射剤）の添付文書に準拠して設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 低出生体重児、新生児（「小児等への投与」の項参照）

〔解説〕

1. 一般に、本剤の成分又はサルファ剤に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すると、より重度のアレルギー反応（アナフィラキシー状態）が発現するおそれがあるため設定した。
2. 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り、また、動物実験で催奇形作用が認められているため設定した。
3. ST 合剤が血漿アルブミンと結合してビリルビンを遊離させるため、高ビリルビン血症を起こす可能性がある。

#### 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 血液障害又はその既往歴のある患者〔血液障害を悪化させることがある。〕
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

〔解説〕

本剤の副作用発現を避けるために、血液障害や薬物アレルギーを起こし易い患者背景を列記し、注意を喚起する目的で記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### （次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること（【薬物動態】の項参照）。〕
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (4) 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。〕

(5) 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。]

[解説]

- (1) トリメトプリム、スルファメトキサゾールとも、肝臓が主要代謝臓器と考えられている。そのため肝障害のある患者では、両剤の代謝（不活性化）が低下し、未変化体（活性体）の血中濃度が上昇し、肝障害が悪化する可能性がある。
- (2) トリメトプリム、スルファメトキサゾールは主として腎臓から排泄される。そのため、腎障害のある患者では、両成分の排泄が遅れ、未変化体（活性体）の血中濃度半減期が延長する。
- (3) 一般に高齢者は腎機能が低下していることが多い。トリメトプリム、スルファメトキサゾールは主に腎臓から排泄されるが高齢者では両成分の排泄が遅れ、未変化体（活性体）の血中濃度が持続する可能性がある。また、一般に高齢者は抵抗力が弱く忍容性が低く、副作用が重篤化するおそれがある。
- (4) ST 合剤による葉酸代謝経路の阻害により、葉酸欠乏が悪化し、この典型的症状である巨赤芽球性貧血を起こす可能性がある。
- (5) グルコース-6-リン酸脱水素酵素は、赤血球において細胞の完全性を保つ還元反応に必要な酵素である。  
一方、サルファ剤は酸化能を有し、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏患者においては、ヘモグロビンと赤血球膜の酸化を引き起こし、溶血を発現する可能性がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 使用上の注意、効能・効果及び用法・用量に特に留意すること。
- (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。
- (3) ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。
- (4) 本剤投与中は、副作用の早期発見のため必ず臨床検査（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。

[解説]

バクトラミン注による副作用の早期発見、重篤化防止を意図して記載した。

## 7. 相互作用

トリメトプリムは肝代謝酵素 CYP2C8 を阻害する（【薬物動態】の項参照）。

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当しない

(2) 併用注意とその理由

| (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        | 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。   | ともに葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。                    |
|  | スルファドキシシ・ピリメタミン | 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      | 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。                                   |   |
| レパグリニド                                   |                 | 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<br>グリクラジド<br>グリベンクラミド 等 |                 | 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<br>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                                  |                 | 腎機能障害が増強されることがある。  | ともに腎毒性作用を有するためと考えられている。<br>危険因子：特に腎移植後の患者     |
| タクロリムス水和物                                |                 | 腎機能障害が増強されることがある。  | ともに腎毒性作用を有するためと考えられている。                       |
| チアジド系薬剤<br>ヒドロクロチアジド 等                   |                 | 紫斑を伴う血小板減少症の発現率が増加することがある。   | 機序不明  |
| 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。  | 機序不明  |
| 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%延長した、トリメトプリムのC <sub>min</sub> が12.7%増加したとの報告がある。 | 機序不明  |
| 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<br>クロミプラミン塩酸塩<br>イミプラミン塩酸塩<br>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。            | 機序不明                       |
| アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤<br>オルメサルタン メドキシミル 等<br>アンジオテンシン変換酵素阻害剤<br>エナラプリルマレイン酸塩 等<br>抗アルドステロン剤・カリウム保持性利尿剤<br>スピロノラクトン 等 | 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。 | とも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

### (1) 副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査における安全性評価対象症例 613 例において、副作用は 233 例 (38.0%) に認められた。主な副作用は、血小板減少 39 件 (6.4%)、肝機能異常 30 件 (4.9%)、肝障害 28 件 (4.6%)、低ナトリウム血症 28 件 (4.6%)、高カリウム血症 28 件 (4.6%) 等であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

次のような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し、適切な処置を行うこと。

- 1) 再生不良性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、血小板減少症 (以上頻度不明)、無顆粒球症、溶血性貧血 (以上 0.16%)、汎血球減少 (2.45%)
- 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、血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血漿交換等の適切な処置を行うこと。
- 3) アナフィラキシー (頻度不明)、ショック (0.16%) : (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)
- 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (以上頻度不明)
- 5) 薬剤性過敏症症候群<sup>24)</sup> (頻度不明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 6) 急性膵炎 (頻度不明)
- 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) 重度の肝障害 (頻度不明)
- 9) 急性腎障害 (1.31%)、間質性腎炎 (頻度不明)
- 10) 無菌性髄膜炎、末梢神経炎 (以上頻度不明)
- 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)
- 12) 低血糖発作 (頻度不明)
- 13) 高カリウム血症 (4.57%)、低ナトリウム血症 (4.57%) : 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。

- 14) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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いたることがある。

### (3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|                      | 頻度不明  | 1~7%未満                                    | 1%未満                       |
|----------------------|---|---|----------------------------|
| 血液 <sup>注1)</sup>    |   | 血小板減少                                     | 顆粒球減少                      |
| 過敏症 <sup>注1)</sup>   | 水疱、蕁麻疹、光線過敏症                                  | 発疹  | 紅斑、そう痒感                    |
| 皮膚                   | 皮膚血管炎(白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)             |   |                            |
| 消化器                  | 血便 <sup>注1)</sup> 、腹痛、便秘                      | 悪心、嘔吐                                     | 食欲不振、舌炎、下痢、胃不快感、口渇、口内炎、口角炎 |
| 肝臓 <sup>注2)</sup>    |   | Al-P、ALT(GPT)、AST(GOT)、 $\gamma$ -GTP の上昇 | 黄疸                         |
| 腎臓 <sup>注2)</sup>    | 血尿  | 腎機能障害、腎障害、BUN、血清クレアチニンの上昇                 |                            |
| 精神神経系 <sup>注1)</sup> | 痙攣、抑うつ、いらいら感、頭痛、うとうと状態、ふらふら感、しびれ感、ふるえ、脱力、けん怠感 |   | 眩暈、幻覚                      |
| その他                  | 熱感、血圧上昇、動悸、発汗、顔面潮紅、浮腫、関節痛、筋(肉)痛、血色素尿、ぶどう膜炎    |   | 発熱、静脈炎、血圧下降、胸内苦悶           |

注1) 観察を十分に行い、症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、症状(異常)が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| 対象          | 時期 | 承認時迄の調査     | 使用成績調査の累計<br>1993.12.6~2003.9.30 | 合計         |
|-------------|----|-------------|----------------------------------|------------|
| 調査症例数       |    | 36          | 577                              | 613        |
| 副作用発現症例数    |    | 17          | 216                              | 233        |
| 副作用発現症例率    |    | 47.22%      | 37.44%                           | 38.01%     |
| 副作用の種類      |    | 副作用発現件数 (%) |                                  |            |
| 感染症および寄生虫症  |    |             | 3 ( 0.52)                        | 3 ( 0.49)  |
| 滲出性中耳炎 NOS  |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 肺炎 NOS      |    |             | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 血液およびリンパ系障害 |    | 5 (13.89)   | 80 (13.86)                       | 85 (13.87) |
| 無顆粒球症       |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 貧血 NOS      |    |             | 15 ( 2.60)                       | 15 ( 2.45) |
| 播種性血管内凝固    |    |             | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 好酸球増加症      |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 赤血球減少症      |    |             | 5 ( 0.87)                        | 5 ( 0.82)  |

| 対象            | 時期          | 承認時迄の調査 | 使用成績調査の累計<br>1993.12.6～2003.9.30 | 合 計        |
|---------------|-------------|---------|----------------------------------|------------|
| 副作用の種類        | 副作用発現件数 (%) |         |                                  |            |
| 顆粒球減少症        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 溶血性貧血 NOS     |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 白血球減少症 NOS    | 4 (11.11)   |         | 15 ( 2.60)                       | 19 ( 3.10) |
| 白血球増加症        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 骨髄抑制          |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 好中球減少症        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 汎血球減少症        |             |         | 15 ( 2.60)                       | 15 ( 2.45) |
| 血小板血症         |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血小板減少症        | 2 ( 5.56)   |         | 37 ( 6.41)                       | 39 ( 6.36) |
| 骨髄障害 NOS      |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 代謝および栄養障害     | 3 ( 8.33)   |         | 45 ( 7.80)                       | 48 ( 7.83) |
| 食欲不振          | 1 ( 2.78)   |         | 3 ( 0.52)                        | 4 ( 0.65)  |
| 食欲減退 NOS      |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 電解質失調         |             |         | 3 ( 0.52)                        | 3 ( 0.49)  |
| 高血糖 NOS       |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 高カリウム血症       | 1 ( 2.78)   |         | 24 ( 4.16)                       | 25 ( 4.08) |
| 低クロール血症       | 2 ( 5.56)   |         | 3 ( 0.52)                        | 5 ( 0.82)  |
| 低血糖症 NOS      |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 低ナトリウム血症      | 2 ( 5.56)   |         | 25 ( 4.33)                       | 27 ( 4.40) |
| 精神障害          |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 易興奮性          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 幻覚 NOS        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 神経系障害         | 1 ( 2.78)   |         | 3 ( 0.52)                        | 4 ( 0.65)  |
| 意識レベルの低下      |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 浮動性めまい        |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 体位性めまい        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| ジスキネジー        | 1 ( 2.78)   |         |                                  | 1 ( 0.16)  |
| 心臓障害          |             |         | 5 ( 0.87)                        | 5 ( 0.82)  |
| 狭心症           |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 心不全 NOS       |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 左室不全          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 心室性頻脈         |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血管障害          | 2 ( 5.56)   |         | 1 ( 0.17)                        | 3 ( 0.49)  |
| 静脈炎 NOS       | 2 ( 5.56)   |         |                                  | 2 ( 0.33)  |
| ショック          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 |             |         | 6 ( 1.04)                        | 6 ( 0.98)  |
| 急性呼吸不全        |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 呼吸困難          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 気胸 NOS        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 呼吸不全          |             |         | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 喘鳴            |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 胃腸障害          | 3 ( 8.33)   |         | 13 ( 2.25)                       | 16 ( 2.61) |
| 腹部膨満          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 口唇炎           |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 下痢 NOS        |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 鼓腸            |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 胃腸出血 NOS      |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 舌炎            |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 麻痺性イレウス       |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 悪心            | 3 ( 8.33)   |         | 6 ( 1.04)                        | 9 ( 1.47)  |
| 胃不快感          |             |         | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 嘔吐 NOS        | 2 ( 5.56)   |         | 5 ( 0.87)                        | 7 ( 1.14)  |
| 肝胆道系障害        |             |         | 60 (10.40)                       | 60 ( 9.79) |
| 肝障害 NOS       |             |         | 28 ( 4.85)                       | 28 ( 4.57) |
| 肝機能異常 NOS     |             |         | 30 ( 5.20)                       | 30 ( 4.89) |
| 黄疸 NOS        |             |         | 4 ( 0.69)                        | 4 ( 0.65)  |

| 対象                    | 時期 | 承認時迄の調査     | 使用成績調査の累計<br>1993.12.6～2003.9.30 | 合 計        |
|-----------------------|----|-------------|----------------------------------|------------|
| 副作用の種類                |    | 副作用発現件数 (%) |                                  |            |
| 皮膚および皮下組織障害           |    | 1 ( 2.78)   | 13 ( 2.25)                       | 14 ( 2.28) |
| 褥瘡性潰瘍                 |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 紅斑                    |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 色素沈着障害 NOS            |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| そう痒症                  |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 紅斑性皮疹                 |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 発疹 NOS                |    | 1 ( 2.78)   | 7 ( 1.21)                        | 8 ( 1.31)  |
| 全身紅斑                  |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 腎および尿路障害              |    |             | 47 ( 8.15)                       | 47 ( 7.67) |
| 高窒素血症                 |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 腎障害 NOS               |    |             | 14 ( 2.43)                       | 14 ( 2.28) |
| 急性腎不全                 |    |             | 8 ( 1.39)                        | 8 ( 1.31)  |
| 腎不全 NOS               |    |             | 8 ( 1.39)                        | 8 ( 1.31)  |
| 腎機能障害 NOS             |    |             | 16 ( 2.77)                       | 16 ( 2.61) |
| 腎尿細管性アシドーシス           |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 全身障害および投与局所様態         |    |             | 6 ( 1.04)                        | 6 ( 0.98)  |
| 胸痛                    |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 死亡 NOS                |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 多臓器不全                 |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 発熱                    |    |             | 2 ( 0.35)                        | 2 ( 0.33)  |
| 口渇                    |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 臨床検査                  |    | 11 (30.56)  | 55 ( 9.53)                       | 66 (10.77) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長    |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   |    | 5 (13.89)   | 15 ( 2.60)                       | 20 ( 3.26) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 |    | 4 (11.11)   | 12 ( 2.08)                       | 16 ( 2.61) |
| 血中アミラーゼ増加             |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中ビリルビン増加             |    | 1 ( 2.78)   | 5 ( 0.87)                        | 6 ( 0.98)  |
| 血中クレアチニン増加            |    |             | 7 ( 1.21)                        | 7 ( 1.14)  |
| 血中ブドウ糖増加              |    | 2 ( 5.56)   | 2 ( 0.35)                        | 4 ( 0.65)  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           |    | 3 ( 8.33)   | 9 ( 1.56)                        | 12 ( 1.96) |
| 血中カリウム減少              |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中カリウム増加              |    |             | 3 ( 0.52)                        | 3 ( 0.49)  |
| 血圧低下                  |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中ナトリウム減少             |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中ナトリウム増加             |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中尿素増加                |    | 1 ( 2.78)   | 14 ( 2.43)                       | 15 ( 2.45) |
| γ-グルタミトランスフェラーゼ増加     |    | 4 (11.11)   | 8 ( 1.39)                        | 12 ( 1.96) |
| 尿中ブドウ糖陽性              |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| ヘマトクリット減少             |    |             | 3 ( 0.52)                        | 3 ( 0.49)  |
| ヘモグロビン減少              |    |             | 4 ( 0.69)                        | 4 ( 0.65)  |
| 肝機能検査値異常              |    |             | 3 ( 0.52)                        | 3 ( 0.49)  |
| 膵酵素 NOS 増加            |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| プロトロンビン時間延長           |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 腎機能検査 NOS 異常          |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| トランスアミナーゼ上昇           |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       |    | 3 ( 8.33)   | 21 ( 3.64)                       | 24 ( 3.92) |
| 尿量減少                  |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 傷害、中毒および処置合併症         |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |
| 医薬品中毒                 |    |             | 1 ( 0.17)                        | 1 ( 0.16)  |

(再審査終了時)

副作用名は、MedDRA/J Ver.6.0 を使用した。

NOS : not otherwise specified (他に特定されない用語)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

| 背 景 要 因            |                     | 症例数 | 副作用発現<br>症例数 | 副作用発現<br>症例率(%) |
|--------------------|---------------------|-----|--------------|-----------------|
| 性別                 | 男                   | 361 | 128          | 35.46           |
|                    | 女                   | 216 | 88           | 40.74           |
| 年齢                 | < 15 歳              | 18  | 1            | 5.56            |
|                    | 15 歳 ≤ < 65 歳       | 288 | 115          | 39.93           |
|                    | 65 歳 ≤              | 271 | 100          | 36.90           |
| 使用理由               | カリニ肺炎確診             | 161 | 82           | 50.93           |
|                    | カリニ肺炎疑診             | 317 | 112          | 35.33           |
|                    | その他 (効能・効果外)        | 98  | 22           | 22.45           |
|                    | 未記載                 | 1   | 0            | 0.00            |
| 発症要因               | AIDS                | 38  | 24           | 63.16           |
|                    | 非 AIDS              | 515 | 187          | 36.31           |
|                    | 骨髄・腎移植              | 35  | 16           | 45.71           |
|                    | 白血病                 | 85  | 29           | 34.12           |
|                    | 悪性リンパ腫              | 86  | 39           | 45.35           |
|                    | 多発性骨髄腫              | 27  | 10           | 37.04           |
|                    | 癌                   | 81  | 24           | 29.63           |
|                    | その他                 | 201 | 69           | 34.33           |
| 不明                 | 23                  | 5   | 21.74        |                 |
| 未記載                | 1                   | 0   | 0.00         |                 |
| 前治療薬有無             | 無                   | 476 | 169          | 35.50           |
|                    | 有                   | 101 | 47           | 46.53           |
| 併用薬有無              | 無                   | 17  | 0            | 0.00            |
|                    | 有                   | 560 | 216          | 38.57           |
| 1 日平均投与量<br>(発現まで) | < 5mg/kg            | 142 | 34           | 23.94           |
|                    | 5mg/kg ≤ < 10mg/kg  | 101 | 29           | 28.71           |
|                    | 10mg/kg ≤ < 15mg/kg | 149 | 58           | 38.93           |
|                    | 15mg/kg ≤ < 20mg/kg | 103 | 56           | 54.37           |
|                    | 20mg/kg ≤           | 18  | 8            | 44.44           |
|                    | 不明                  | 64  | 31           | 48.44           |

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【警告】**

ショック及び重篤な皮膚障害、肝障害、血液障害等の副作用が報告されている。本剤の投与によりこのような症状が発現した場合には投与を中止すること。

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

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

**【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

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

**重要な基本的注意**

- (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。
- (3) ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。
- (4) 本剤投与中は、副作用の早期発見のため必ず臨床検査 (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。

## 9. 高齢者への投与

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ので、副作用が認められた場合には減量等の適切な処置を行うこと。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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、動物実験で催奇形作用が報告されている。ラットで、胎児に外形異常、骨格異常、内臓異常(1,200mg/kg/日以上、経口投与)が、マウスで、口蓋裂(3,000mg/kg/日、経口投与)が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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(「小児等への投与」の項参照)。]

## 11. 小児等への投与

- (1) 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) 乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (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。
- (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。

## 13. 過量投与

- (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
- (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【薬物動態】の項参照)等

### <参考>

海外の添付文書「過剰投与」の項に以下の記載がある。

急性：トリメトプリム過剰投与の急性症状は、悪心、嘔吐、眩暈、頭痛、うつ症状、錯乱、骨髄抑制があげられる。サルファ剤については、食欲不振、疼痛、悪心、嘔吐、眩暈、頭痛、嗜眠状態、意識不明等が過剰投与によって起こる症状と報告されている。また高熱、血尿、結晶尿があらわれるおそれがある。  
血液検査、電解質検査等により状態を観察し、顕著な血液障害や黄疸が認められた場合には、特別な治療を開始するべきである。

慢性：高用量バクタミン注と投与期間の延長のいずれかもしくは双方により血小板減少(症)、白血球減少(症)、巨赤芽球性貧血等の骨髄抑制をおこすおそれがある。骨髄抑制の兆候が認められた場合には、正常な造血が確認されるまでロイコボリン 5-15mg/日を投与すること。

## 14. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤の投与に際しては日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液を使用し、本剤 1 アンプルあたり輸液 125mL の割合で十分に混合して用いること。なお、溶液の注入量に制限がある患者には本剤 1 アンプルあたり日局 5%ブドウ糖注射液

- 又は日局生理食塩液 75mL に混合すること。
- (2) **保存時**：溶解後は結晶析出が認められるため、なるべく速やかに使用すること。  
 なお、保存する必要がある場合には、本剤 1 アンプルあたり日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液 75mL に混合した場合は 2 時間以内、日局 5%ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液 125mL に混合した場合は 6 時間以内に使用を終了すること。
- (3) **その他**：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

## 15. その他の注意

- (1) 14 日以上との投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ行うこと。このとき、定期的な臨床観察、臨床検査による監視を続ける必要がある。
- (2) AIDS 患者では非 AIDS 患者に比較して副作用発現率（特に発疹、発熱、白血球減少）が高い傾向が見られた。
- (3) 動物実験（ラット、イヌ）で甲状腺機能低下等が報告されている。

[解説]

### (2) 日本での AIDS 患者と非 AIDS 患者の副作用発現一覧表（使用成績調査 1993.12.6～2003.9.30）

|               | AIDS            | 非 AIDS  | 不明/未記載  | 合計       |
|---------------|-----------------|---------|---------|----------|
| 調査症例数         | 38              | 515     | 24      | 577      |
| 副作用の発現症例数     | 24              | 187     | 5       | 216      |
| 副作用の発現症例率 (%) | 63.16           | 36.31   | 20.83   | 37.44    |
| 副作用の種類        | 副作用の種類別発現件数 (%) |         |         |          |
| 白血球減少症 NOS    | 6(15.79)        | 8(1.55) | 1(4.17) | 15(2.60) |
| 発疹 NOS        | 4(10.53)        | 3(0.58) | 0       | 7(1.21)  |
| 発熱            | 2(5.26)         | 0       | 0       | 2(0.35)  |

副作用名は、MedDRA/J Ver.6.0 を使用した。

NOS：not otherwise specified（他に特定されない用語）

外国においても、カリニ肺炎を発症している AIDS 患者と非 AIDS 患者における副作用及び臨床検査値異常発現率は、AIDS 患者（65% 22/34 例）の方が非 AIDS 患者（12% 2/17 例）より高いとの報告<sup>25)</sup>がある。

## 16. その他

該当しない

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

ST 合剤投与により、中枢神経系、呼吸器、循環器系、腎機能と摘出平滑筋の一部の試験項目に薬理作用が認められたが、他の試験系では影響は認められなかった。

##### (1) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>26)</sup>

高用量〔トリメトプリム (TMP) : 30mg/kg 以上、スルファメトキサゾール (SMX) : 150mg/kg 以上〕の経口投与により、ネコ脳波で徐波睡眠期・速波睡眠期の抑制による覚醒期の増加が認められたが、次第に回復した。

##### (2) 呼吸器・循環器系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

麻酔ウサギにおいて高用量 (TMP : 20mg/kg、SMX : 100mg/kg) の静脈内投与により、軽度な呼吸数変化を認めた。また、一過性の血圧変化を認めたが、投与 1 分後には正常に回復した。

##### (3) 腎機能に及ぼす影響<sup>28)</sup>

生理食塩水を負荷したラットへ経口投与したところ、TMP : 20mg/kg と SMX : 100mg/kg で尿中ナトリウム排泄量の増加とカリウム排泄量の減少を認めたが、それ以外はなんら影響は認められなかった。

##### (4) 摘出平滑筋に及ぼす影響<sup>28)</sup>

モルモット摘出回腸のセロトニン収縮をわずかに抑制する傾向にあったが、ラット摘出輸精管とラット摘出子宮に対する作用は認められなかった。

#### (4) 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

マウス、ラット、イヌを用いた単回投与試験を行った。

| 動物   | 性別 | LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) |       |       |
|------|----|----------------------------|-------|-------|
|      |    | 静脈内投与                      | 経口投与  | 腹腔内投与 |
| マウス  | 雄  | >480                       | 7,200 | 2,010 |
|      | 雌  | >480                       | 6,400 | 2,197 |
| ラット  | 雄  | >480                       | 7,300 | 2,450 |
|      | 雌  | >480                       | 7,200 | 1,840 |
| イヌ   | 雄  | >300                       |       |       |
|      | 雌  | >300                       |       |       |
| 観察期間 |    | 15 日間                      | 7 日間  |       |

(LD<sub>50</sub> 値算出 : Litchfield & Wilcoxon 法)

#### (2) 反復投与毒性試験

イヌ (ビーグル) に 48、96、192mg/kg/日を 4 週間連続静脈内投与したとき、甲状腺機能低下に伴う T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> の著減、甲状腺重量の増加、甲状腺過形成、下垂体における好塩基性細胞数増加、また体重増加 (用量依存的)、コレステロール増加及び PR、QT 間隔の延長が認められた。加えて 96mg/kg/日以上では白血球数の軽度減少、肝重量増加、徐脈 (用量依存的)、Al-P の増加及び肝細胞空胞化、192mg/kg/日では肝門脈部の炎症細胞浸潤巣、1 例に肝炎、1 例に精巣萎縮巣



及び2例に注射部位血栓が認められた。

カニクイザルに60、192、360mg/kg/日を4週間連続静脈内投与したとき、360mg/kg/日では投与期間中に雌1例で嘔吐が頻発し、192mg/kg/日以上では雌に肝相対重量の増加傾向が認められた。しかし、心電図、心拍数、心重量は対照群と同様であり、血清電解質、甲状腺機能値、コレステロール値等にも変化は認められなかった。

ヒビに192、384mg/kg/日を4週間静脈内投与したとき、384mg/kg/日では投与直後から頻回の嘔吐、流涎、運動量減少(雄)及び体重減少がみられ、192mg/kgでは低頻度の流涎、嘔吐(雄)、軽度体重増加抑制が認められた。また、ALT (GPT)、LAPの高値がみられたが、組織所見では肝臓に障害は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

器官形成期のラット (SD系) に600、1,200、1,800mg/kg/日を連続経口投与したとき、1,200mg/kg/日以上で胎児の外形、骨格、内臓異常が認められた。

器官形成期のマウス (ICR系) に750、1,500、3,000mg/kg/日を連続経口投与したとき、3,000mg/kg/日で口蓋裂が認められた。

ラットにおけるTMPの催奇形作用は、葉酸の同時投与により防止できた。

### (4) その他の特殊毒性

#### ① 変異原性

ST合剤についてヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、トリメトプリム単剤についてネズミチフス菌及び酵母菌を用いた復帰変異原性試験を実施した結果、合剤及び単剤に変異原性は認められなかった。

#### ② 局所刺激性

ラット (Fü-albino系) に5日間連続静脈内投与したとき、原液では投与部位の部分的壊死が認められたが、生理食塩液による11倍及び26倍希釈液では軽度疼痛反応を除き耐薬性は良好であった。

#### ③ 溶血性

イヌを用いた溶血性試験において、原液では凝血が認められ、生理食塩液による2倍希釈液では約20%に溶血が認められたが、11倍希釈液では溶血は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：バクタラミン注：処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：トリメトプリム：該当しない  
スルファメトキサゾール：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「Ⅷ - 14. 適用上の注意」参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

バクタラミン注：5mL×10 アンプル

### 7. 容器の材質

無色ガラスアンプル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バクタラミン配合錠／配合顆粒（中外製薬）、バクタ配合錠／配合顆粒（塩野義製薬）  
等

同効薬：ペンタミジンイセチオン酸塩

### 9. 国際誕生年月日

1969年4月1日（オーストリア）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1993年10月1日

承認番号：05AMY0325

11. 薬価基準収載年月日

1993年11月26日

12. 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

2004年9月30日：効能・効果変更  
(抗菌薬再評価結果に準じる変更)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2005年3月17日  
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1993年10月1日～2003年9月30日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名    | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------|-----------|-----------------------|-----------|
| バクタミン注 | 111672403 | 6419500A1020          | 646410002 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 島田 馨、他 : Chemotherapy 41 : 227, 1993
- 2) 五島瑳智子、他 : Chemotherapy 21 : 77, 1973
- 3) 中澤昭三、他 : Chemotherapy 21 : 88, 1973
- 4) 吉田弘嗣、他 : Chemotherapy 21 : 170, 1973
- 5) Kluge, R.M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 13 : 975, 1978
- 6) Bartlett, M.S., et al. : Exp. Parasitol. 70 : 100, 1990
- 7) Bartlett, M.S., et al. : Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 3 : 381, 1985
- 8) Craig, W.A., et al. : Ann. Intern. Med. 78 : 491, 1973
- 9) Rieder, J., et al. : Antibiotics and Chemotherapy 18 : 148, 1974
- 10) Yoshikawa T.T. : JAGS 38 : 1353, 1990
- 11) Wen, X., et al. : Drug Metab Dispos. 30 : 631, 2002
- 12) Jung, N., et al. : Drug Metab Dispos. 36 : 1616, 2008
- 13) Männistö, P.T., et al. : J. Antimicrob. Chemother. 9 : 461, 1982
- 14) 藤原充雄、他 : 応用薬理 10 : 485, 1975
- 15) Miller, R.D., et al. : Progress in Chemotherapy 1 : 687, 1974
- 16) Hughes, D.T.D., et al. : Antimicrobial Chemotherapy 1 : 1105, 1972
- 17) Jordan G.W., et al. : J.Canad. Med. Ass. 112 : 91S, 1975
- 18) 西山秀樹、他 : 臨床と研究 60 : 3250, 1983
- 19) Tu, Y.H., et al. : J. Pharm.Sci. 78 : 556, 1989
- 20) 北風 猛、他 : Chemotherapy 21 : 224, 1973
- 21) Müller, F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 71 : 85, 2015
- 22) Walker S.E., et al. : Perit. Dial. Int. 9 : 51, 1989
- 23) Nissenson, A.R., et al. : Am. J. Nephrol. 7 : 270, 1987
- 24) 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
- 25) Kovacs, J.A., et al. : Ann Intern Med 100 : 663, 1984
- 26) 山本研一、他 : Chemotherapy 21 : 187, 1973
- 27) 武田 寛、他 : Chemotherapy 21 : 197, 1973
- 28) 池沢一郎、他 : Chemotherapy 21 : 216, 1973

### 2. その他の参考文献

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

スイス、オランダ、イタリア、南アフリカ、アルゼンチン等で販売されている。  
本邦における効能・効果、用法・用量：「V - 1. 効能又は効果」「V - 2. 用法及び用量」

<参考：経口剤>

#### 主要国における承認取得状況

|       |  |
|-------|--|
| 国名    | オーストラリア (2016年9月現在)  |
| 承認年月  | 2005年8月  |
| 剤形    | 錠剤、シロップ剤   |
| 製品名   | BACTRIM  |
| 効能・効果 | INDICATIONS<br>Upper and lower respiratory tract infections; renal and urinary tract infections; genital tract infections; gastrointestinal tract infections; skin and wound infections; septicaemias and other infections caused by sensitive organisms.  |
| 用法・用量 | DOSAGE AND ADMINISTRATION<br>In acute infections BACTRIM (in any form) should be given for at least five days or until the patient has been symptom-free for two days.<br>Adults and children over 12 years of age: Standard dosage.<br>1 BACTRIM DS (double strength) tablet morning and evening after meals.<br>Minimum dosage: 1/2 a BACTRIM DS (double strength) tablet twice daily.<br>Maximum dosage (for particularly severe infections): 1 1/2 BACTRIM DS (double strength) tablets twice daily.<br>The recommended dose for patients with documented <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonitis is 20mg/kg trimethoprim and 100mg/kg sulfamethoxazole/24 hours given in equally divided doses every six hours for 14 days.<br>(一部抜粋) |

### 2. 海外における臨床支援情報

#### <妊婦への投与に関する情報>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」：「VIII - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

<参考：経口剤>

#### 妊婦に関する海外情報

|   | 分類                           |
|---|------------------------------|
| オーストラリアの分類<br>Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy | C (2016年9月現在のオーストラリア添付文書による) |

<参考：分類>

オーストラリアの分類：Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

#### <小児等への投与に関する情報>

本邦における使用上の注意「小児等への投与」：「VIII - 11. 小児等への投与」参照

<参考：経口剤>

小児等に関する海外情報

| 出典                         | 記載内容   |
|----------------------------|--|
| オーストラリア添付文書<br>(2016年9月現在) | <b>CONTRAINDICATIONS</b><br>BACTRIM must not be given to premature babies, nor during the first six weeks of life because of the risk of producing kernicterus. It should probably not be given to children under 3 months of age.<br>(一部抜粋) |

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

