

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次

[審議事項]

- 議題1 医薬品トービイ吸入液300mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品スーテントカプセル12.5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ユナシン-S静注用0.75g、同静注用1.5g、同キット静注用1.5g及び同キット静注用3gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品シムビコートタービューヘイラー30吸入及び同60吸入の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品ソナゾイド注射用16 μ Lの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 Ecallantideを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 レンバチニブメシル酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否
- 議題8 アレムツズマブ（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 医薬品テトラビック皮下注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題10 医薬品クアトロバック皮下注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題11 生物学的製剤基準の一部改正について

[報告事項]

- 議題1 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認及び承認条件の解除について
- 議題2 医薬品フラジール内服錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品バクタ配合錠、同配合顆粒、バクトラミン配合錠及び同配合顆粒の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題5 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題6 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

平成24年7月20日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	トービイ吸入液300mg	ノバルティスファーマ(株)	製販	承認	トブラマイシン	嚢胞性線維症患者における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善を効能・効果とする新投与経路医薬品		6年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	スーテントカプセル12.5mg	ファイザー(株)	製販	一変	スニチニブリンゴ酸塩	膵神経内分泌腫瘍の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	ユナシン-S静注用0.75g 同 静注用1.5g 同 キット静注用1.5g 同 キット静注用3g	ファイザー(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	適応菌種に肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリスを追加し、かつ重症感染症に対する高用量の使用を可能とする新効能・新用量医薬品		4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	シムビコートタービュヘイラー30吸入 同 タービュヘイラー60吸入	アストラゼネカ(株)	製販	一変 一変	ブデソニド/ホルモテロールフルマル酸塩水和物	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品		4年	原体:劇薬 製剤:非該当
審議	ソナゾイド注射用16μL	第一三共(株)	製販	一変	ペルフルブタン	超音波検査における乳房腫瘍性病変造影の効能・効果を追加とする新効能医薬品		4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	テトラビック皮下注シリンジ	(一財)阪大微生物病研究会	製販	承認	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防を効能・効果とする新有効成分医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	クアトロバック皮下注シリンジ	(一財)化学及血清療法研究所	製販	承認	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防を効能・効果とする新有効成分医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL	アボットジャパン(株)	製販	一変	アダリムマブ(遺伝子組換え)	関節リウマチの効能・効果を追加とする新効能医薬品		残余 (平成28年4月15日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	フラジール内服錠250mg	塩野義製薬(株)	製販	一変	メロニダゾール	嫌気性菌感染症・感染性腸炎・アメーバ赤痢・ランブル鞭毛虫感染症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	①バクタ配合錠 ②同配合顆粒 ③バクタミン配合錠 ④同配合顆粒	①②塩野義製薬(株) ③④中外製薬(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	スルファメキサゾール・トリメプロリム	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	Ecallantide	<p>遺伝性血管性浮腫の急性発作</p> <p>※遺伝性血管性浮腫(Hereditary Angioedema, HAE)は、遺伝子変異によるC1-インヒビター(C1-INH)の機能異常を原因とする遺伝性疾患である。HAEの推定患者数は、海外の疫学研究においては1~5万人に1人と報告されている。本邦における患者数は十分には明らかになっていないが、医師を対象としたアンケート等の結果から、海外の疫学研究結果と大きく異ならず、3,000~13,000人と推定されている。</p> <p>HAEは、思春期以降から20歳代に発症することが多く、種々の要因(風邪、不安、トラウマ、軽度の外傷、外科的手術等)により局所(咽頭、中咽頭、顔、胃腸粘膜、四肢、生殖器等)に非陥凹性、非そう痒性及び有痛性浮腫の急性発作をきたす。特に、咽頭浮腫は重篤な症状であり、進行すると呼吸困難に陥ることから、重篤な疾病と考えられおり、本剤は医療上の必要性が高いと考える。</p> <p>本剤は米国で既に承認されており、本邦でも、日本人健康成人を対象とした薬物動態及び安全性検討試験が終了し、今後はHAE患者を対象とした第Ⅱ相試験が予定されていることから、開発の可能性はあると考える。</p>	シミックホールディングス株式会社

<p>2 レンバチニブメシル酸塩</p>		<p>甲状腺癌</p> <p>※甲状腺癌は、甲状腺分化癌、甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌に大別され、進行例などでは予後不良であり、特に甲状腺未分化癌の生命予後は約6ヵ月とされている致死的な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、患者数は約29,000人と推計されている。</p> <p>甲状腺癌に対しては、外科的切除や放射性ヨード内用療法が行われるが、これらの治療で難治の場合には、有効な治療薬はなく、本剤の医療上の必要性は高いと考える。本剤は、国際共同第Ⅲ相試験が実施中であり、本試験に日本も参加していることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>エーザイ株式会社</p>
<p>3 アレムツズマブ</p>		<p>慢性リンパ性白血病</p> <p>※慢性リンパ性白血病(以下、CLL)は、成熟した小型リンパ球が末梢血、骨髄、リンパ節などで蓄積する悪性腫瘍であり、溶血性貧血、低ガンマグロブリン血症などを合併する重篤な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、本邦における患者数は約820人と推計されている。</p> <p>本邦では、フルダラビンやシクロホスファミド等がCLLに対する適応症を取得しているものの、造血幹細胞移植以外に治癒が期待できる治療法や延命効果が検証された治療薬はなく、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、欧米で既に承認されている。国内においては、CLL患者を対象とした第Ⅰ相試験が実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>サノフィ・アベンティス株式会社</p>

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

今般、生物学的製剤基準の医薬品各条の部に「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン」の条を追加する等の一部を改正する。

平成24年7月20日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
5	①ベクティ ビックス点滴 静注100mg ②同点滴静 注100mg「タ ケダバイオ」 ③同点滴静 注400mg ④同点滴静 注400mg「タ ケダバイオ」	①③武田薬品 工業株式会社 ②④武田バイ オ開発セン ター株式会社	パニツムマブ (遺伝子組換 え)	KRAS遺伝子野生 型の治癒切除不 能な進行・再発の 結腸・直腸癌	通常、成人には2週間に1回、 パニツムマブ(遺伝子組換え) として1回6mg/kg(体重)を60 分以上かけて点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて適 宜減量する。	国内での治験症例が極めて限 られていることから、製造販売 後、一定数の症例に係るデー タが集積されるまでの間は、 全症例を対象に使用成績調 査を実施することにより、本剤 使用患者の背景情報を把握 するとともに、本剤の安全性及 び有効性に関するデータを早 期に収集し、本剤の適正使用 に必要な措置を講じること。	①②平成22年4月 16日 ③④平成23年6月 27日

平成24年7月20日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	メファキン「ヒサミツ」錠275	久光製薬(株)	メフロキン塩酸塩	マラリア	10年	平成13年4月4日

(新開発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アボット・ジャパン株式会社
4	成分・分量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	<p>関節リウマチ</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>クローン病</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p>
6	効能・効果	<p><u>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</u></p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>尋常性乾癬、関節症性乾癬</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回変更箇所)</p>
7	備考	<p>本剤はヒト型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤であり、今回関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止及び抗リウマチ薬の治療歴が無い場合でも本剤を使用することが可能な場合が認められたことから、関節リウマチに関する効能・効果の追加等について申請したものである。</p> <p>別紙：添付文書案</p>

(案)

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品¹⁾

ヒュミラ[®] 皮下注20mg
 シリンジ0.4mL

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品¹⁾

ヒュミラ[®] 皮下注40mg
 シリンジ0.8mL

(皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤)

承認番号	
20mg:	22300AMX00614000
40mg:	22000AMX01598000
薬価収載	
20mg:	2011年9月
40mg:	2008年6月
販売開始	
20mg:	2011年9月
40mg:	2008年6月
効能追加	2011年7月
国際誕生	2002年12月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

◎登録商標(アボット ラボラトリーズ所有)

HUMIRA[®]

本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

■警告

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。
- 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること(「小児等への投与」の項参照)。
- クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注	20mg シリンジ0.4mL	40mg シリンジ0.8mL
有効成分・含量(1シリンジ中)	アダリムマブ(遺伝子組換え)	20mg	40mg
添加物(1シリンジ中)	D-マンニトール クエン酸水和物 クエン酸ナトリウム水和物 リン酸水素二ナトリウム二水和物 リン酸二水素ナトリウム 塩化ナトリウム ポリソルベート80 水酸化ナトリウム	4.8mg 0.522mg 0.122mg 0.612mg 0.344mg 2.466mg 0.4mg 適量	9.6mg 1.044mg 0.244mg 1.224mg 0.688mg 4.932mg 0.8mg 適量
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)		
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液		
pH:	4.9~5.5		
濃度比	約1(生理塩液に対する比)		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している(「重要な基本的注意」の項参照)。

■効能・効果

ヒュミラ皮下注20mg シリンジ0.4mL
 既存治療で効果不十分な下記疾患
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mg シリンジ0.8mL
 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
 既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬
 強直性脊椎炎
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(参考)

	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
関節リウマチ	—	○
尋常性乾癬, 関節症性乾癬	—	○
強直性脊椎炎	—	○
多関節に活動性 を有する若年性 特発性関節炎	○	○
クローン病	—	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

(1)本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮膚が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2)難治性の皮膚又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

クローン病

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

■用法・用量

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。

(2)投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、

皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。

(3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(6)クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

(7)本剤は1回に全量を使用すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核癒合所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(4)重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕

(5)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕

(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(7)小児等（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1)本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

(2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。

(3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行

うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロングamma応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）及びクローン病6.1%であった。

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

- (12) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。
- (14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。
- (15) 本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）が含有されているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

3. 相互作用

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象 1,027 例中 925 例（90.1%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽喉炎 357 例（34.8%）、注射部位紅斑 123 例（12.0%）、注射部位反応 95 例（9.3%）、発疹 92 例（9.0%）、上気道感染 77 例（7.5%）等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数 5,135 例中 2,660 例（51.8%）に認められた主な副作用は、注射部位反応 276 例（5.4%）、頭痛 269 例（5.2%）、鼻咽喉炎 243 例（4.7%）、注射部位疼痛 212 例（4.1%）、注射部位刺激感 176 例（3.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 敗血症 (0.3%)、肺炎 (2.9%) 等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症(細菌, 真菌(ニューモシスティス等), ウィルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので, 治療中は十分に観察を行い, 異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお, 感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 結核 (0.3%)：結核 (肺外結核 (胸膜, リンパ節等), 播種性結核を含む) があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において, 投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では, 症状が顕在化するおそれがあるため, 投与開始前に, 結核菌感染の診断を行い, 抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には, 問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより, 結核症状の発現に十分に注意すること。また, 肺外結核 (胸膜, リンパ節等) もあらわれることがあることから, その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。
- ループス様症候群 (0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には, 投与を中止すること。
- 脱髄疾患 (頻度不明^{※1})：脱髄疾患 (多発性硬化症, 視神経炎, 横断性脊髄炎, ギラン・バレー症候群等) の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には, 投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 重篤なアレルギー反応 (頻度不明^{※1})：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い, このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 重篤な血液障害 (汎血球減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症) (頻度不明^{※1})：再生不良性貧血を含む汎血球減少症, 血球減少症 (血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症等) 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, 適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎 (0.9%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部 X 線検査, 胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し, 本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断 (β-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお, 間質性肺炎の既往歴のある患者には, 定期的に問診を行うなど, 注意すること。
- 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全 (頻度不明^{※1})：劇症肝炎, 著しい AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, 肝不全があらわれることがあるので, 十分に観察を行い, 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。なお, これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

^{※1} 海外又は自発報告で認められた副作用のため, 頻度は不明。

(2) その他の副作用

次のような症状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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1}
精神神経系	頭痛	不眠症, 回転性めまい, 浮動性めまい, 感覚減退	脳出血, 脳梗塞, 味覚異常, ラクナ梗塞, 神経痛, 健忘, 筋萎縮性側索硬化症, 脳虚血, 頸髄症, 頭蓋内動脈瘤, 頭蓋内圧上昇, 片頭痛, 腓骨神経麻痺, 神経根障害, 傾眠, くも膜下出血, 振戦, 三叉神経痛, 迷走神経障害, 不安障害, 譫妄, 摂食障害, 神経症, 良性神経鞘腫, 意識消失, 脳炎, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 気分変化, 体位性めまい, うつ病	気分障害, 神経過敏, 激越, 落ち着きのなさ, 神経障害 (錯覚を含む), 睡眠障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1}
血液・リンパ	自己抗体陽性 (抗 DNA 抗体陽性, 抗核抗体陽性) (20.4%), 貧血	リンパ球数減少, 好酸球数増加, 白血球百分率数異常 (白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常, 血小板数増加, リンパ節炎, リンパ管炎, リウマトイド因子 (RF) 増加, 血中 β-D-グルカン増加, リンパ球百分率異常 (百分率増加を含む), 単球数異常 (百分率増加及び減少を含む), 大小不同赤血球陽性, 赤血球連鎖形成, 赤血球数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリン E 増加, リンパ球数増加, トロンピン・アンチトロンピン III 複合体増加, 血中アミラーゼ増加, 血中トリプシン増加	特異性血小板減少性紫斑病 (ITP), APTT 延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇, 体重増加, 高血糖, CK (CPK) 上昇, CRP 上昇, 高脂血症, 糖尿病	血中リン減少, 食欲不振, 血中アルブミン減少, 総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム減少, 血中トリグリセリド減少, CK (CPK) 減少, 総蛋白減少, 脱水, 高カリウム血症, 痛風, 食欲亢進, 肥満, 低血糖, 血中マグネシウム増加, 血中リン増加, グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎, 眼の異常感, 麦粒腫, 難聴	耳鳴, 眼瞼浮腫, 中耳炎, 外耳炎, 白内障, 耳不快感, 耳出血, 結膜出血, 眼脂, 乾性角結膜炎, 乱視, 眼瞼炎, 霰粒腫, 複視, 角膜炎, 角膜症, 高眼圧症, 光視症, 網膜変性, 網膜静脈閉塞, 高血圧性網膜症, 強膜出血, 強膜炎, 真珠腫, 緑内障, 耳痛, 角膜擦傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常, 流涙増加, 霧視, 一過性視力低下	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症
循環器	高血圧		動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリン D ダイマー増加, 頰脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞, 心電図異常	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤
呼吸器	上気道感染 (鼻咽喉炎等) (65.7%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特異性器質性肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑, くしゃみ, 気管支狭窄, 過換気, 胸水, 胸膜線維症, 胸膜炎, 気胸, 喘鳴, 声帯ポリープ, 百日咳, 喀血, 下気道の炎症, 肺塞栓症, 扁桃肥大, 肺新生物	肺水腫, 咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	下痢、腹痛、 菌周病	便秘、悪心、 口内炎、腸 炎、齧歯、嘔 吐、胃炎、胃 不快感、口唇 炎、腹部膨 満、口腔ヘル ペス、ウイル ス性胃腸炎、 イレウス	痔核、食道炎、歯痛(歯知覚過 敏を含む)、胃潰瘍、口腔カン ジダ症、口内乾燥、消化不良、 歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫 瘍、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩 室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、 心窩部不快感、胃ポリープ、消 化管アミロイドーシス、胃腸出 血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌 痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症 候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門 周囲瘻、顎下腺腫大、舌苔、歯 の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、 胃腸感染、ヘリコバクター感 染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、 血便、便通不規則、歯不快感、 口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、 歯の障害、カンピロバクター腸 感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、 脾臓の良性新生物、腸管穿孔、 肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔 膜下膿瘍、瘻痕ヘルニア、鼠径 ヘルニア、胃酸過多、脾腫大、 急性脾炎	憩室炎、口腔 内潰瘍形成、 直腸出血、大 腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中 ビリルビン 増加	胆石症、アルコール性肝疾患、 原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリ ープ、肝臓うっ血、肝機能検査 値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆 管炎	肝壊死、肝 炎、B型肝炎 の再燃
皮膚	発疹、そう痒 症、紅斑、湿 疹、白癬感染	蕁麻疹、毛包 炎、皮膚炎(接 触性皮膚炎、 アレルギー 性皮膚炎を 含む)、皮膚真 菌感染、皮膚 乳頭腫、皮下 出血、帯状疱 疹、ざ瘡、爪 囲炎	皮膚潰瘍、脱毛症、皮膚乾燥、 過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、 感染性表皮膿胞、伝染性軟属 腫、皮膚細菌感染、手足口病、 膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌 皮膚テスト陽性、メラノサイト 性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、 黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・ シェンライン紫斑病、膿疱性乾 癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水 疱、褥瘡性潰瘍、皮膚膿腫、発 汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性 反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚 剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾 皮症、黄色爪症候群、せつ、冷 汗、面皰、皮膚エリテマトー デス、痲皮、皮膚小結節、肉芽 腫、肥厚性癬癩、多形紅斑、爪 の障害、口唇色素沈着	血管浮腫、斑 状出血、脂肪 織炎、血管神 経性浮腫、皮 膚血管炎
筋骨格 系		骨折、背部 痛、関節痛、 四肢痛、筋痛	骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、 骨密度減少、筋骨格硬直、変形 性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系 胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、 鼠径部腫瘍、椎間板突出、関節 腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管 狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部 痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症 候群、筋肉減少症、関節炎、関 節障害、四肢の結節、脊椎すべ り症、臀部痛、椎間板変性症、 関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、 関節捻挫、頸部腫瘍、筋炎、手根 管症候群	横紋筋融解 症
内分泌 系			甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピ ン増加、甲状腺機能低下症、副 腎腺腫	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
泌尿 器・生 殖器		血尿、膀胱 炎、女性生殖 器系感染、蛋 白尿、尿中白 血球エステ ラーゼ陽性、 血中尿素増 加、尿沈渣陽 性、尿中ブド ウ糖陽性	尿中ケトン体陽性、尿中細菌検 出、夜間頻尿、不正子宮出血、 腎・尿路結石、腎膿瘍、血中ク レアチニン増加、子宮平滑筋 腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎 不全、水腎症、腎梗塞、尿管症、 性器出血、月経過多、前立腺炎、 陰部そう痒症、陰分泌、尿 pH上昇、陰嚢水腫、尖圭コン ジローマ、淋疾、尿道炎、尿中 結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、 腎血管障害、良性前立腺肥大 症、精巣上体炎、陰嚢腫脹、前立 腺特異性抗原増加、緊張性膀胱 腫、無月経、不規則月経、閉経 期症状	膀胱及び尿 道症状、腎臓 痛、月経周期 障害
全身症 状	発熱	倦怠感、浮 腫、胸痛、季 節性アレルギー 、低体温、単純ヘル ペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス 感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、 疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、 低体温、治癒不良、異物感、潰 瘍、食物アレルギー、抗酸性桿 菌感染、クリプトコッカス症、 感染、転倒、背部損傷、創傷敗 CT異常、胸部X線異常、免疫 学的検査異常、全身性エリテマ トーデス、線維腫腫、乳房の良 性新生物、乳房痛、乳頭痛、側 腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細 菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、 金属アレルギー、大腸菌感染、 無力症、成長遅延、熱中症	インフルエ ンザ様疾患、 サルコイド ーシス
投与部 位	注射部位反 応 ^{注2)} (紅斑、 そう痒感、発 疹、出血、腫 脹、硬結等) (29.9%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

^{注1)} 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

^{注2)} 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

6. 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、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
- (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

- (1) 若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- (2) 若年性特発性関節炎以外
小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与时：
 - 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短時間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
 - 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。
 - 3) 他の薬剤と混合しないこと。
 - 4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

■薬物動態

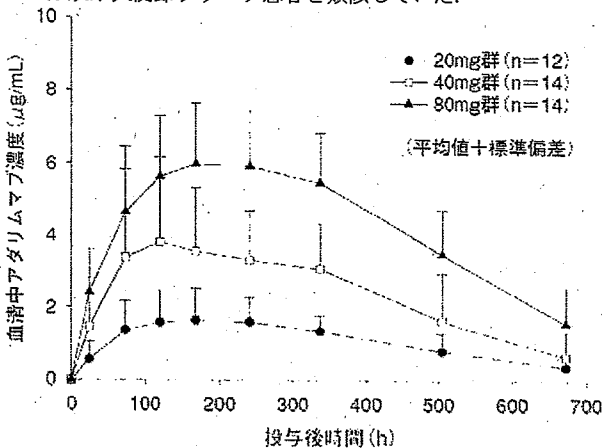
1. 血中濃度

(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は 20mg～80mg の用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群	40mg 群	80mg 群
C _{max} (µg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T _{max} (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
AUC _{0-336h} (µg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
AUC _{0-672h} (µg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
t _{1/2} (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

（平均値 ± 標準偏差）

（外国人における成績）

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ 4.7±1.6 µg/mL 及び 131±56 時間であった。アダリムマブ 40mg を単回皮下投与した 3 試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は 64% であった。

2) 反復投与（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 3 µg/mL であった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与（日本人における成績）

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し、2 週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 4 µg/mL であった。

(3) 強直性脊椎炎

反復投与（日本人における成績）

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約 12 µg/mL、メトトレキサート非併用時で約 8 µg/mL であった。

(4) 若年性特発性関節炎

反復投与（日本人における成績）

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ 20mg 及び 40mg を隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与 16 週時で約 7～10 µg/mL であった。

(5) クロウン病

反復投与（日本人における成績）

日本人クローン病患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2 週目に 80mg を皮下投与したときのトラフ濃度は、4 週目において約 12 µg/mL、4 週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 5～7 µg/mL であった。

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の 31～96% の範囲であった。

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは、ヒト IgG₁ 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。24 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れ

ていた(p<0.05).

	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14%(12/87 例)	44% [§] (40/91 例)	51% [§] (44/87 例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

(2) 国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし、基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	13.76	14.22
26週時での変化量 (平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065 [§]

[§] p<0.001 対プラセボ群

また、26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。ACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	56.4%(92/163 例)	75.4% [§] (129/171 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

(3) 海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)。

	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19%(21/110 例)	46% [§] (52/113 例)	53% [§] (55/103 例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

(4) 海外臨床試験

関節破壊の進展防止^{3), 4)}

過去にメトトレキサートの使用経験がなく、罹病期間が3年以内の関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験I)。また、メトトレキサート効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験II)。いずれの試験においても、ベースラインからの変化量は本剤投与群が、プラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

試験I: メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	21.8	18.1
52週時での変化量 (平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5 [§]

[§] p<0.001 対プラセボ群

試験II: メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量 (平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8 [§]

[§] p<0.001 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 国内臨床試験⁵⁾

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

	プラセボ	40 mg	40 mg+L ^a	80 mg
PASI75	4.3% (2/46 例)	57.9% [§] (22/38 例)	62.8% [§] (27/43 例)	81.0% [§] (34/42 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

(2) 海外臨床試験(参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す。(患者の約50%はメトトレキサートを併用。)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162 例)	58% [§] (87/151 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001)。

	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量 (平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§] p<0.001 対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1) 国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of SpondyloArthritis international Society)20)は、40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁶⁾

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS20)を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg 隔週
ASAS20	21%(22/107 例)	58% [§] (121/208 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例)、非併用例100%(5/5例)、全体では92.0%(23/25例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁷⁾

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例)、非併用例74.4%(64/86例)、全体では84.2%(144/171例)を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

	メトトレキサート 非併用		メトトレキサート 併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3% [§] (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8% [§] (14/38例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

5. クロウン病

(1) 国内臨床試験⁸⁾

1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値が150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週）
寛解率	13%（3/23例）	33%（11/33例）

2) 維持療法

国内導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値が70以上減少）を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	40mg 隔週
寛解率	9%（2/22例）	38%（8/21例）

(2) 海外臨床試験

1) 導入療法⁹⁾

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値が150未満）を下表に示す（試験I）。また、インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す（試験II）。

いずれの試験においても、4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。（P<0.001）

	試験I		試験II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36% [§] (27/76例)	7% (12/166例)	21% [§] (34/159例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

2) 維持療法¹⁰⁾

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、26週、56週後の寛解率を下表に示す。26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。（P<0.001）

		プラセボ	40mg 隔週	
		寛解率	26週 17%（29/170例）	40% [§] （68/172例）

[§]p<0.001 対プラセボ群

6. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）^{3), 4), 6), 10)~16)}

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数22,026例、延べ投与32,000人年）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性暴露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において、TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した。
 - ヒトTNF α に対して高い親和性を示した。
 - TNF α 受容体（TNFRI及びTNFRII）に対するTNF α の結合を阻害した（IC₅₀値：1.26～1.47×10⁻⁹ mol/L）。
 - L929細胞に対するヒトTNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC₅₀値：1.4～3.5×10⁻¹¹ mol/L）。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において、ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹⁷⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）

Adalimumab（Genetical Recombination）

本質：ヒト抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるIgG₁の重鎖（ γ 1鎖）及び軽鎖（ κ 鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているものC₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質
分子量：約148,000

■承認条件

関節リウマチ

- 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

クローン病

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■包装

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL : 20mg×1 シリンジ

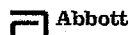
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL : 40mg×1 シリンジ

■主要文献

- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators : Mod Rheumatol., 18 : 252 (2008)
- 2) van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis., 63 : 508 (2004)
- 3) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 26 (2006)
- 4) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 50 : 1400 (2004)
- 5) Asahina A, et al. : J Dermatol., 37 : 299 (2010)
- 6) van der heijge D, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 2136 (2006)
- 7) Lovell DJ, et al. : N Engl J Med., 359 : 810 (2008)
- 8) Mamoru W, et al. : J Crohn's Colitis, 6 : 160 (2012)
- 9) Sandborn WJ, et al. : Ann Intern Med, 146 : 829 (2007)
- 10) Colombel JF, et al. : Gastroenterology., 132 : 52 (2007)
- 11) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 48 : 35 (2003)
- 12) Furst DE, et al. : J Rheumatol., 30 : 2563 (2003)
- 13) Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis., 66 : 163 (2007)
- 14) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 56 : 476 (2007)
- 15) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology., 130 : 323 (2006)
- 16) Sanborn WJ, et al. : Gut., 56 : 1232 (2007)
- 17) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 41 : S57 (1998)

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497



製造販売(輸入)元 **アボット ジャパン株式会社**
東京都港区三田3-5-27

販売元  **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

提携 アボット ラボラトリーズ

(新聞発表用)

1	販売名	フラジール内服錠250mg
2	一般名	メトロニダゾール
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中にメトロニダゾールとして250mgを含有する錠剤
5	用法・用量	<p>1. <u>トリコモナス症 (膣トリコモナスによる感染症)</u> 通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1クールとして, 1回250mgを1日2回, 10日間経口投与する.</p> <p>2. <u>嫌気性菌感染症</u> 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回又は4回経口投与する.</p> <p>3. <u>感染性腸炎</u> 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日4回又は1回500mgを1日3回, 10~14日間経口投与する.</p> <p>4. <u>細菌性膣症</u> 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.</p> <p>5. <u>ヘリコバクター・ピロリ感染症</u> アモキシシリン水和物, クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回250mg, アモキシシリン水和物として1回750mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する.</p> <p>6. <u>アメーバ赤痢</u> 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回10日間経口投与する. なお, 症状に応じて1回750mgを1日3回経口投与する.</p> <p>7. <u>ランブル鞭毛虫感染症</u> 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日3回5~7日間経口投与する.</p>

(下線部追加、波線部変更)

6	<p>効能・効果</p>	<p>1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）</p> <p>2. <u>嫌気性菌感染症</u> <u><適応菌種></u> <u>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属</u> <u><適応症></u> ○ <u>深在性皮膚感染症</u> ○ <u>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</u> ○ <u>骨髄炎</u> ○ <u>肺炎，肺膿瘍</u> ○ <u>骨盤内炎症性疾患</u> ○ <u>腹膜炎，腹腔内膿瘍</u> ○ <u>肝膿瘍</u> ○ <u>脳膿瘍</u></p> <p>3. <u>感染性腸炎</u> <u><適応菌種></u> <u>本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</u> <u><適応症></u> <u>感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</u></p> <p>4. <u>細菌性腔症</u> <u><適応菌種></u> <u>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス・フラジリス，プレボテラ・ビビア，モビルンカス属，ガードネラ・バジナリス</u> <u><適応症></u> <u>細菌性腔症</u></p> <p>5. <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u> <u>胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃 MALT リンパ腫，特発性血小板減少性紫斑病，早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</u></p> <p>6. <u>アメーバ赤痢</u></p> <p>7. <u>ランブル鞭毛虫感染症</u> （下線部追加、波線部変更）</p>
7	<p>備考</p>	<p>今回「嫌気性菌感染症，感染性腸炎，アメーバ赤痢，ランブル鞭毛虫感染症」に関する効能追加について申請した。</p> <p>本申請は「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年2月1日付薬食審査発0201第13号）に基づく承認申請である。</p> <p>「薬事・食品衛生審議会における事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づく迅速審査に該当する。</p>

日本標準商品分類番号	876419
------------	--------

貯法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間5年)

抗原虫剤**
日本薬局方 メトロニダゾール錠

処方せん医薬品^{注1)}

フラジール[®]内服錠250mg
Flagyl[®]

承認番号	22000AMX00878
薬価収載	2008年6月
販売開始	1961年11月
再評価結果	1976年10月
効能追加	2012年●月

シオノギ製薬

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】***


- 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者
- 脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳膿瘍の患者を除く)
[中枢神経系症状があらわれることがある。]
- 妊娠3ヵ月以内の婦人(有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く) [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

販売名	フラジール内服錠 250mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で、においはなく、味は甘い。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 10.8mm 厚さ 約 6.0mm
重量	約 0.6g
識別コード	763

【効能・効果】***

- トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)
- 嫌気性菌感染症
 - ＜適応菌種＞
 - 本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属
 - ＜適応症＞
 - 深在性皮膚感染症
 - 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
 - 骨髓炎
 - 肺炎、肺膿瘍
 - 骨盤内炎症性疾患
 - 腹膜炎、腹腔内膿瘍
 - 肝膿瘍
 - 脳膿瘍
- 感染性腸炎
 - ＜適応菌種＞
 - 本剤に感性的クロストリジウム・ディフィシル
 - ＜適応症＞
 - 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)

4. 細菌性陰症

＜適応菌種＞

本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス

＜適応症＞

細菌性陰症

5. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

6. アメーバ赤痢

7. ランブル鞭毛虫感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞*

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合

- プロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾール)、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。
- 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】***

- トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)
通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250mg を1日2回、10日間経口投与する。
- 嫌気性菌感染症
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 500mg を1日3回又は4回経口投与する。
- 感染性腸炎
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg を1日4回又は1回 500mg を1日3回、10~14日間経口投与する。
- 細菌性陰症
通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリ感染症
アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

6. アメーバ赤痢

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

なお、症状に応じて1回 750mg を1日3回経口投与する。

7. ランブル鞭毛虫感染症

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>*

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。
2. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回 30mg、オメプラゾールとして1回 20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg 又はエソメプラゾールとして1回 20mg のいずれか1剤を選択する。

【使用上の注意】** *

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕

(2) 脳膿瘍の患者〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合は、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾール）及びアモキシシリン水和物の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

(2) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。

(3) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、構語障害、小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。

(4) 末梢神経障害、中枢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に10日を超えて本剤を投与する場合や1500mg/日以上の高用量投与時には、副作用の発現に十分注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の痙攣、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビルはエタノール18%を含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明

4. 副作用

トリコモナス症に対する再評価結果における安全性評価対象例968例中、副作用は304例（31.4%）に認められた¹⁾。

(1) 重大な副作用

1) 末梢神経障害（0.1%未満）：末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 中枢神経障害（頻度不明）：痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経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、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

3) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、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。

4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。

5) 急性肺炎（頻度不明）：急性肺炎があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 白血球減少、好中球減少（頻度不明）：白血球減少、好中球減少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、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

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

種類\頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2) ヘリコバクター・ピロリ感染症

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感
血液 ^{注2)}	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、出血性腸炎、鼓腸、黒色便
肝臓 ^{注3)}	肝機能障害
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

注1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、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。

注3：定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。〔経口投与により胎盤関

門を通過して胎児へ移行することが報告されている。

(「薬物動態」の項参照)

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

[母乳中へ移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

(1) マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が^{2),3)}、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁴⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある³⁾。

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

【薬物動態】*

1. 血中濃度

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

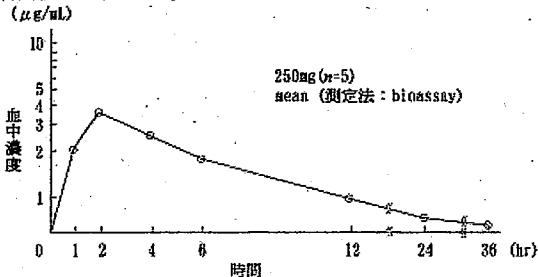


図1 経口投与時の血中濃度

2. 分布

(1) 腔内への移行

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

(2) 胎児への移行

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mg(承認外用量)を3時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた⁶⁾。(外国人によるデータ)

(3) 母乳中への移行

平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mg(承認外用量)を経口投与し、4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は4時間3.4μg/mL、8時間2.2μg/mL、12時間1.8μg/mLで母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡<0.4μg/mLと極めて微量であった⁷⁾。(測定法：polarography) (外国人によるデータ)

3. 代謝

主として肝臓で代謝される。

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が30~40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で40~50%を占めた⁸⁾。(外国人によるデータ)

4. 排泄

健康婦人3例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したときの48時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では9.2%であった⁵⁾。

5. その他

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

【臨床成績】

1. トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)

再評価結果における有効性評価対象例337例中、治癒率は96.4%(325例)であった。また、原虫再出現率は有効性評価対象例284例中、14.1%(40例)であった¹⁰⁾。

2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

プロトンポンプインヒビター/アモキシシリン水和物/メトロニダゾール併用療法(PPI/AM療法)は承認の用法・用量(プロトンポンプインヒビター常用量+アモキシシリン水和物750mg+メトロニダゾール250mg1日2回,7日間)において、81.7~100%の除菌効果[※]が得られる治療法であることが報告されている。

※：評価基準等が異なる複数の臨床研究成績^{11)~13)}に基づき記載

【薬効薬理】*

1. 薬理作用

*Trichomonas vaginalis*に対し、抗原虫作用を示す¹⁴⁾。

2. 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物(R-NO)に変化する。このR-NOが抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く^{15)~17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

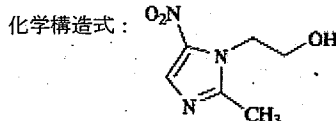
一般的名称：メトロニダゾール(JAN) [日局]

Metronidazole

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

分子式：C₆H₉N₃O₃

分子量：171.15



性状：白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。光によって黄褐色になる。

融点：159~163℃

分配係数：0.81 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

フラジール内服錠 250mg : PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計 ; 長峰敏治ほか : 臨床婦人科産科, 1961, 15(9), 769 [196100010] を含む計 23 文献
- 2) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 1972, 48(3), 721 [197200266]
- 3) Roe, F. J. C. et al. : Surgery, 1983, 93(1), 158 [198302421]
- 4) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 1979, 63(3), 863 [197901172]
- 5) 青河寛治ほか : 産婦人科の世界, 1971, 23(2), 183 [197100108]
- 6) Scott, G. M. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1961, 68(5), 723 [196100046]
- 7) Scott, G. M. et al. : Br. J. Vener. Dis., 1961, 37, 278 [196100028]
- 8) Stambaugh, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161(2), 373 [196800111]
- 9) Schwartz, D. E. et al. : Chemotherapy, 1976, 22, 19 [197600810]
- 10) 塩野義製薬集計 ; 網野栄作ほか : 産婦人科の実際, 1964, 13(3), 245 [196400045] を含む計 10 文献
- 11) Shimoyama, T. et al. : J. Gastroenterol., 2004, 39(10), 927 [200701312]
- 12) 沖本忠義ほか : 第 9 回日本ヘリコバクター学会学術抄録集, 2003, p. 46, 松本 [200701304]
- 13) Isomoto, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 18, 101 [200701301]
- 14) Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol., 1961, 14, 431 [196100029]
- 15) Osato, MS. : Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 1545 [200701302]
- 16) 山本達男ほか : 日本臨牀, 2005, 63(S-11), 376 [200602102]
- 17) Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14(1), 150 [200701303]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓞ : サノフィ・アベンティスグループ登録商標

FGT 28 DA

(新聞発表用)

1	販売名	①バクタ配合錠 ②バクタ配合顆粒 ③バクトラミン配合錠 ④バクトラミン配合顆粒
2	一般名	スルファメトキサゾール／トリメトプリム
3	申請者名	①②塩野義製薬株式会社 ③④中外製薬株式会社
4	成分・含量	①バクタ配合錠、③バクトラミン配合顆粒 (1錠中 スルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg 含有) ②バクタ配合顆粒、④バクトラミン配合顆粒 (1g中 スルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg 含有)
5	用法・用量	<u>1. 一般感染症</u> 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。 <u>2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制</u> <u>(1) 治療に用いる場合</u> 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。 <u>(2) 発症抑制に用いる場合</u> 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。 <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<u>1. 一般感染症</u> <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 <u>2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制</u> <適応菌種> <u>ニューモシスチス・イロベチー</u> <適応症> <u>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</u> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>

7	備考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、合成抗菌剤であり、今回「ニューモシスチス肺炎の治療、ニューモシスチス肺炎の発症抑制」に関する効能追加について申請した。
---	----	------------------------------------------------------------------------------------

**20●●年●月改訂 (第12版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2011年8月改訂

日本標準商品分類番号
87629

貯法: 遮光・気密容器・室温保存 (露光により着色するので注意すること。)
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間5年)

合成抗菌剤

処方せん医薬品^{※1)}

バクタ[®]配合錠
バクタ[®]配合顆粒
スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤
Baktar[®]

	配合錠	配合顆粒
承認番号	22100AMX00813	22100AMX00812
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1976年6月	1981年9月
効能追加	20●●年●月	20●●年●月

シオノギ製薬

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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のみ投与を考慮すること。

【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]
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。]

【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

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

販売名	バクタ配合錠	バクタ配合顆粒
性状・剤形	白色の素錠で, においはなく, 味は苦い。	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の顆粒剤で, においはなく, 味は初めわずかに甘く, のち苦い。
外形	表面  裏面  側面 	—
大きさ	直径 約 11.0mm 厚さ 約 5.2mm	—

【効能・効果】**

1. 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

2. 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・イロペチー

<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

<効能・効果に関連する使用上の注意>**

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。
2. ニューモシスチス肺炎の発症抑制は, 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。

【用法・用量】**

1. 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。

2. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

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。
2. ニューモシス肺炎における小児の用法・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。
3. 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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

Cr_{cl}を指標とした用量調節の目安

Cr _{cl} (mL/min)	推奨用量
30 < Cr _{cl}	通常用量
15 ≤ Cr _{cl} ≤ 30	通常の1/2量
Cr _{cl} < 15	投与しないことが望ましい

Cr_{cl}: クレアチニンクリアランス

【使用上の注意】** *

1. 慎重投与（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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「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。〕
2. 重要な基本的注意

投与を考慮する際には次の諸点に留意すること。

 - (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) 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。
 - (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。
3. 相互作用

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
メトトレキサート	臨床症状：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。	機序は不明 共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。
スルファドキシシン・ピリメタミン	臨床症状：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	臨床症状：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。	
スルホニルアミド系及び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	臨床症状：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とともに、血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し、遊離させるためと考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	臨床症状：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	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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	臨床症状：腎機能障害が増強されることがある。	機序は不明 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
ジドブジン	臨床症状：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
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

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 2204 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 208 例（9.44%）に認められた。市販後における安全性評価対象例 69372 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例（10.58%）に認められた¹⁾。

(1) 重大な副作用

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、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（頻度不明）
- 2) ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー様症状（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）
- 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）
- 4) 薬剤性過敏症症候群²⁾（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。
- 5) 急性膵炎（頻度不明）
- 6) 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。）
- 7) 重度の肝障害（頻度不明）
- 8) 急性腎不全、間質性腎炎（頻度不明）
- 9) 無菌性髄膜炎、末梢神経炎（頻度不明）
- 10) 間質性肺炎、PIE 症候群（頻度不明）（発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等）
- 11) 低血糖発作（頻度不明）
- 12) 高カリウム血症、低ナトリウム血症（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。

- 13) 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、急性腎不全等の重篤な症状に至ることがある。

(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 ^{注1}	顆粒球減少	血小板減少	
過敏症 ^{注1}	発疹、そう痒感	紅斑、水疱、蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系 ^{注1}	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
肝臓 ^{注2}		黄疸、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇	
腎臓 ^{注2}		腎障害 (BUNの上昇、血尿等)	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、舌炎、口角炎・口内炎	血便 ^{注1} 、便秘、口渇	
その他	発熱・熱感	血圧上昇・下降、動悸、胸内苦悶、発汗、顔面潮紅、浮腫、血色素尿	関節痛、筋(肉)痛、ぶどう膜炎

注1：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：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。

5. 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、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 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) 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）〕

7. 小児等への投与

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。〕

8. 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。

9. 過量投与

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。

処置：症状に応じて、胃洗浄、催吐、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。

10. 適用上の注意

- (1) 服用時：顆粒剤は、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ことが望ましい。

- (2) 薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

11. その他の注意

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。

【薬物動態】**

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 錠剤

健康成人に2錠を食直後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す³⁾。

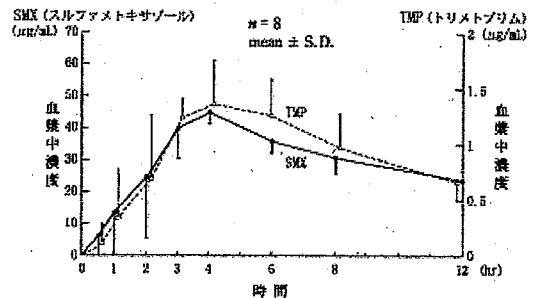


図1 経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (錠)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	
2	8	SMX	46.8±3.9	3.4±0.9	352.83±53.09	7.8±0.8
		TMP	1.46±0.31	3.3±0.7	11.10±2.30	6.8±1.2

SMX：HPLC

TMP：ガスクロマトグラフィ

(mean±S.D.)

2) 顆粒剤

健康成人に2gを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図2・表2に示す³⁾。

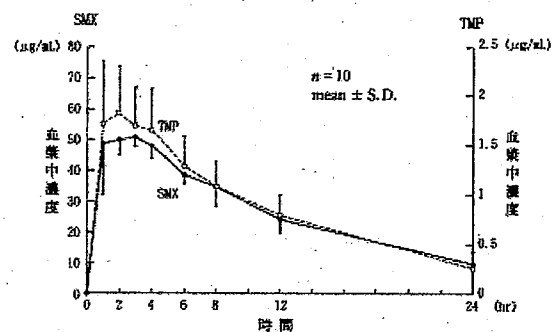


図2 経口投与時の血漿中濃度

表2 薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	
2	10	SMX	58.0±6.5	1.7±0.7	675.49±100.73	9.4±1.6
		TMP	2.06±0.34	2.0±1.2	21.74±4.06	8.2±3.7

SMX：HPLC

TMP：ガスクロマトグラフィ

(mean±S.D.)

(2) 腎障害患者

クレアチンクリアランスが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（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⁴⁾。

また、腎障害のある患者では血清中半減期が延長するので、クレアチニンクリアランスを指標として適宜用量を調節する^{9),10)}。(外国人によるデータ)。

なお、クレアチニンクリアランスに応じた推奨用量は、「用法・用量に関連する使用上の注意」を参考にすること。

2. 代謝

スルファメトキサゾールは一部*N*-アセチル-SMX、グルクロニル-SMXに代謝される¹¹⁾。

(参考)

ラットでは、トリメトプリムは一部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る¹²⁾。

3. 排泄

健康成人6例に2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¹³⁾。

4. その他

蛋白結合率

スルファメトキサゾール：約50~60% (血漿、限外ろ過法)¹⁰⁾

トリメトプリム：約42% (血清、セロファン透析法)¹³⁾

【薬効薬理】

1. 薬理作用

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、プロピデンシア・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. 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カ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般的名称：スルファメトキサゾール (JAN) [日局]

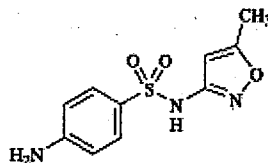
Sulfamethoxazole

化学名：4-Amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide

分子式：C₁₀H₁₁N₃O₃S

分子量：253.28

化学構造式：



性状：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。

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。

光によって徐々に着色する。

融点：169~172°C

分配係数：7.76 [1-オクタノール/水]

2. 一般的名称：トリメトプリム (JAN) [局外規]

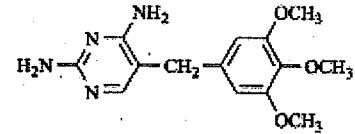
Trimethoprim

化学名：2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine

分子式：C₁₄H₁₈N₄O₃

分子量：290.32

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

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。

融点：199~203°C

分配係数：4.37 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

バクタ配合錠：瓶 200 錠

PTP100 錠 (10 錠×10)

バクタ配合顆粒：瓶 100g

SP100g (1g×100 包)

【主要文献】** *

[文献請求番号]

- 1) 厚生省薬務局発表：医薬品副作用情報 No. 39, 1979, pp. 1-11, 17-21, 薬務公報社, 東京 [197900986]
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群 (http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)
- 3) 神木照雄：社内資料 (単回投与時の血漿中濃度, 1980) [190000631]
- 4) Craig, W. A. et al.: Ann. Intern. Med., 1973, 78 (4), 491 [200101122]
- 5) Rieder, J. et al.: Antibiot. Chemother., 1974, 18, 148 [200101129]
- 6) T. T. Yoshikawa: J. Am. Geriatr. Soc., 1990, 38 (12), 1353 [200101123]
- 7) 岡本三郎：最新医学, 1960, 15 (7), 1882 [196000118]
- 8) 飯照彦ほか：Chemotherapy, 1973, 21 (2), 229 [197300201]
- 9) 大久保一衛ほか：Chemotherapy, 1973, 21 (2), 241 [197300213]
- 10) 酒井克治ほか：最新医学, 1959, 14 (11), 3139 [195900028]
- 11) 深谷一太ほか：Chemotherapy, 1973, 21 (2), 273 [197300218]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

●：登録商標

BKT 40 DA

合成抗菌剤

バクトラミン[®]配合錠

バクトラミン[®]配合顆粒

BACTRAMIN[®]

トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤

	バクトラミン配合錠	バクトラミン配合顆粒
承認番号	22100AMX00995	22100AMX00996
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1976年6月	1981年9月
効能追加		

規制区分：処方せん医薬品^{注1)}

貯法：

バクトラミン配合錠：

遮光、室温保存

バクトラミン配合顆粒：

遮光、室温保存、吸湿注意

使用期限：5年（外箱に表示の

使用期限内に使用

すること）



【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のみ投与を考慮すること。

【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

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）

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。〕

【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

【組成・性状】

販売名	バクトラミン配合錠	バクトラミン配合顆粒	
成分 (1錠、1g中)	有効成分・含有量	日局スルファメトキサゾール 400mg	日局スルファメトキサゾール 、400mg
	添加物	トリメトプリム 80mg	トリメトプリム 80mg
色	白色	白色～帯微黄白色	
剤形	素錠	顆粒剤	
識別コード	BS	—	
平面・側面		—	
直径	約11mm	—	
厚さ	約5.3mm	—	
平均重量	約500mg	—	

【効能・効果】

1. 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的腸球菌属、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、プロピデンシア・レットグリ、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、バラチフス

2. 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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

2. ニューモシスチス肺炎の発症抑制は、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。

【用法・用量】

1. 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。

2. 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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
2. ニューモシスチス肺炎における小児の用法・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。
3. 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。〔「慎重投与」、【薬物動態】の項参照〕

クレアチニン・クリアランス値 ($\mu\text{L}/\text{分}$)	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

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。 危険因子：特に腎移植後の患者
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
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 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。	機序不明

【使用上の注意】

1. 慎重投与（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（<用法・用量に関連する使用上の注意>、【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。〕
2. 重要な基本的注意

投与を考慮する際には次の諸点に留意すること。

 - (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) 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。
 - (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。

3. 相互作用

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	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。	機序不明 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。
	スルファドキシリン・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。	
スルホニルアミド系及び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	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。また、血漿蛋白結合部位で置換し、これらの薬剤の遊離体を増加させるためと考えられている。	
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。	

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例2,204例において、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は208例（9.44%）に認められた。承認時以降における安全性評価対象例69,372例において副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は7,340例（10.58%）に認められた。（医薬品副作用情報No.）

(1) 重大な副作用

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、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）
- 2) アナフィラキシー様症状（頻度不明）、ショック（0.01%）（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）
- 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.004%）
- 4) 薬剤性過敏症症候群¹⁾（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あり、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。
- 5) 急性膵炎（頻度不明）
- 6) 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。）
- 7) 重度の肝障害（頻度不明）
- 8) 急性腎不全、間質性腎炎（以上頻度不明）
- 9) 無菌性髄膜炎、末梢神経炎（以上頻度不明）
- 10) 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）
- 11) 低血糖発作（頻度不明）
- 12) 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。
- 13) 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の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、急性腎不全等の重篤な症状にいたることがある。

(2) 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	0.1~5%未満	0.1%未満
血液 ^{注2)}		顆粒球減少	血小板減少
過敏症 ^{注2)}	光線過敏症	発疹、痒痒感	紅斑、水疱、蕁麻疹
消化器		食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、舌炎、口角炎・口内炎	血便 ^{注2)} 、便秘、口渇
肝臓 ^{注3)}			黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-Pの上昇
腎臓 ^{注3)}			腎障害 (BUN上昇、血尿)
精神神経系 ^{注2)}	うとうと状態	頭痛	めまい・ふらふら感、しびれ感、ふるえ、脱力・けん怠感
その他	関節痛、筋(肉)痛、ぶどう膜炎	発熱・熱感	血圧上昇・下降、動悸、胸内苦悶、発汗、顔面潮紅、浮腫、血色素尿

注2) 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3) 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。

5. 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、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 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)が、マウスで、口蓋裂(3,000mg/kg/日)が報告されている。]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)。]

7. 小児等への投与

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。]

8. 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。

9. 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、胃洗浄、催吐、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

10. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

11. その他の注意

動物実験(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報告されている。

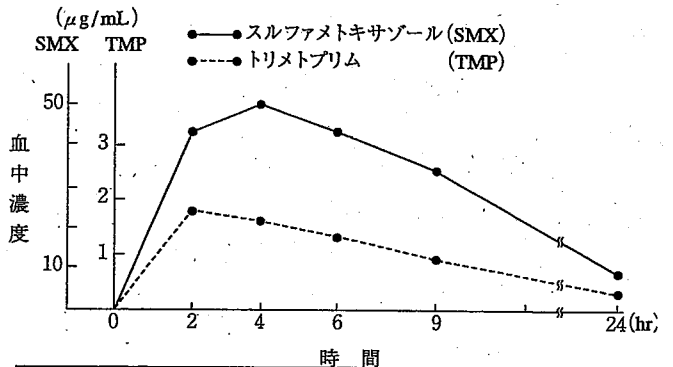
【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

(1) 健康成人への投与

健康成人男子4例にパクトラミン配合錠2錠(トリメトプリム:160mg、スルファメトキサゾール:800mg)を単回経口投与したときの血中濃度は以下のとおりであった。

図 単回投与後の血中濃度(健康成人男子)



	投与量	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)
SMX	2錠	4	50.2	9
TMP	2錠	4	1.9	9

<外国人における成績(参考)>

(2) 腎機能障害患者への投与

<経口投与時の成績>

クレアチニン・クリアランスが4mL/分以下の尿毒症患者4例にパクトラミン配合錠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。³⁾

また、腎機能障害のある患者では血清中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節する。⁴⁾

なお、クレアチニン・クリアランス値に応じた用量は、<用法・用量に関連する使用上の注意>を参考にすること。

(3) 血液透析患者への投与

<点滴静注時の成績>

血液透析患者16例にパクトラミン注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。⁶⁾

(4) 腹膜透析患者への投与

<点滴静注時の成績>

腹膜透析患者10例にパクトラミン注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。⁷⁾

2. 排泄²⁾

健康成人男子6例にバクタミン配合錠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の尿中濃度は内服後3~6時間でトリメトプリム約150 μ g/mL、スルファメトキサゾール約300 μ g/mL、9~12時間では、それぞれ約100 μ g/mL、約200 μ g/mLであった。また、内服後48時間の尿中排泄率はトリメトプリム約80%、スルファメトキサゾール約85%であった。

【薬効薬理】⁸⁻¹⁰⁾

1. 試験管内抗菌作用

緑膿菌を除くグラム陽性菌・陰性菌のほとんどに抗菌力を示す。グラム陽性菌、グラム陰性菌(大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、プロテウス、インフルエンザ菌、赤痢菌、チフス菌)の臨床分離株に感受性を示す。

2. 作用機序

本剤の配合2成分は細菌の葉酸代謝経路の連続した2ヵ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、本剤は成分単独で作用させた場合に比べて、相乗的な抗菌作用の増大が認められる。

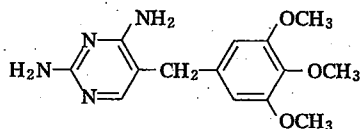
【有効成分に関する理化学的知見】

(1)一般名:トリメトプリム(Trimethoprim)(JAN)

略名:TMP

化学名:2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine

構造式:



分子式: $C_{14}H_{18}N_4O_3$

分子量: 290.32

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

酢酸(100)に溶けやすく、希酢酸、メタノール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。

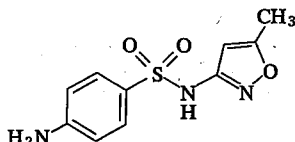
融点: 199~203°C

(2)一般名:スルファメトキサゾール(Sulfamethoxazole)(JAN)

略名:SMX

化学名:4-Amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide

構造式:



分子式: $C_{10}H_{11}N_3O_3S$

分子量: 253.28

性状: 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。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。光によって徐々に着色する。

融点: 169~172°C

【包装】

バクタミン配合錠: 100錠(PTP)

バクタミン配合顆粒: 100g(缶)

【主要文献】

- 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
- 大久保一衛, 他: Chemotherapy 21: 241, 1973
- Craig, W. A., et al.: Ann. Intern. Med. 78: 491, 1973
- Rieder, J., et al.: Antibiot. Chemother. 18: 148, 1974
- T. T. Yoshikawa: JAGS 38: 1353, 1990
- Nissenson, A. R., et al.: Am. J. Nephrol. 7: 270, 1987
- Walker, S. E., et al.: Perit. Dial. Int. 9: 51, 1989
- 五島瑛智子, 他: Chemotherapy 21: 77, 1973
- 中澤昭三, 他: Chemotherapy 21: 88, 1973
- 吉田弘嗣, 他: Chemotherapy 21: 170, 1973

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話: 0120-189706

Fax: 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

©F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標