

審査報告書

平成 24 年 7 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①バクタ配合錠、②同配合顆粒、③バクトラミン配合錠、④同配合顆粒
[一 般 名]	スルファメトキサゾール／トリメトプリム
[申 請 者 名]	①②塩野義製薬株式会社、③④中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 2 月 13 日
[剤 形 ・ 含 量]	①③ 1 錠中にスルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg を含有する錠剤 ②④ 1g 中にスルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg を含有する顆粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「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 号及び同第 14 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で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
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 7 月 3 日

[販 売 名] ①バクタ配合錠、②同配合顆粒、③バクトラミン配合錠、④同配合顆粒

[一 般 名] スルファメトキサゾール／トリメトプリム

[申 請 者 名] ①②塩野義製薬株式会社、③④中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 2 月 13 日

[審査結果]

平成 24 年 2 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：スルファメトキサゾール／トリメトプリム（ニューモシスチス肺炎の予防及び治療）」¹⁾ に関する事前評価及び提出された資料から本剤のニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①②③④

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・イロベチー

<適応症>

1) 平成 24 年 2 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における報告書名は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ニューモシスチス肺炎の予防及び治療）」であったが、既承認の効能・効果との整合性を図るため、「・」から「／」に変更し、一般名を「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」に統一した。

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

(下線部追加)

[用法・用量]

①③

1. 一般感染症

通常、成人には1日量4錠を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。

②④

1. 一般感染症

通常、成人には1日量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9～12g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1～2g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。

(下線部追加)

審査報告

平成 24 年 7 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①バクタ配合錠、②同配合顆粒、③バクトラミン配合錠、④同配合顆粒
[一 般 名]	スルファメトキサゾール／トリメトプリム
[申 請 者 名]	①②塩野義製薬株式会社、③④中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 13 日
[剤形・含量]	①③ 1 錠中にスルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg を含有する錠剤 ②④ 1g 中にスルファメトキサゾール 400mg／トリメトプリム 80mg を含有する顆粒剤
[申請時効能・効果]	①②③④ <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及びその発症抑制</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> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	①③ <u>1. 一般感染症</u> 通常、成人には 1 日量 4 錠を 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及びその発症抑制</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。

②④

1. 一般感染症

通常、成人には1日量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及びその発症抑制

(1) 治療に用いる場合

通常、成人には1日量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1～2g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。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

スルファメトキサゾール（SMX）／トリメトプリム（TMP）合剤（以下、本剤）の錠剤及び顆粒は、ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）研究所で発見された抗生物質 TMP と、塩野義製薬研究所で創製された持続性サルファ剤 SMX を 1：5 の比率で

配合した経口抗菌剤である。

本邦では 1969 年から開発が進められ、現在、塩野義製薬株式会社よりバクタ配合錠及び同配合顆粒として、中外製薬株式会社よりバクトラミン配合錠及び同配合顆粒として承認されている。バクタ配合錠及び同配合顆粒は、いずれも 1976 年 2 月に承認され、1976 年 6 月には腸球菌属、大腸菌、赤痢菌等による肺炎、複雑性膀胱炎、感染性腸炎等の適応を取得した。また、バクトラミン配合錠及び同配合顆粒は、それぞれ 1976 年 2 月及び 1979 年 6 月に承認され、バクタ配合錠及び同配合顆粒と同一の適応を取得している。なお、2012 年 4 月現在、海外では、本剤は 90 カ国以上の国又は地域で販売されている。

ニューモシスチス肺炎（以下、PCP）は、HIV 感染や免疫抑制剤使用等による免疫不全状態の患者に発症する、日和見感染症のひとつである。主な症状は発熱、呼吸困難及び乾性咳嗽であり、無治療の場合、死亡率はほぼ 100% である。本邦では、近年まで PCP の治療に対する効能・効果を有する薬剤は、ペンタミジンイセチオン酸塩製剤（販売名：ベナンボックス注用 300mg）及び本剤の注射剤（販売名：バクトラミン注）の 2 種の注射剤のみであり、発症抑制に関わる効能・効果を有する薬剤はなかったが、2012 年 1 月にアトバコン製剤（販売名：サムチレール内用懸濁液 15%）が PCP の治療及び発症抑制の適応で承認された。

本剤は、欧米を含む海外では既に PCP に対する治療及び発症抑制について承認されており、国内外の成書やガイドラインでも第一選択薬として位置づけられている。また、海外の文献では PCP の治療及び発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性が無作為化比較試験で確認され、本邦の文献において臨床使用実態も認められている。このような状況を踏まえ、医療上必要性の高い医薬品として、厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班、ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班」、社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、東京 HIV 診療ネットワークの 4 団体から PCP の治療及び発症抑制に対する本剤の開発が要望された。

これを受け、平成 22 年 8 月 3 日に開催された第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）において、PCP の治療及び発症抑制に対する本剤の医療上の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）により開発要請がなされた。

その後、平成 23 年 12 月 22 日開催の第 10 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：スルフアメトキサゾール／トリメトプリム（ニューモシスチス肺炎の予防及び治療）」が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 24 年 2 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、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に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

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 号及び同第 14 号) 及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」(平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡) に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での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) に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書を踏まえ、添付文書(案)について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書(案)について

1) 効能・効果に関連する使用上の注意について

機構は、成人及び小児における PCP の発症抑制において、本剤の海外添付文書、国内外の成書・ガイドライン及び類薬の情報等を参考に、PCP の発症リスクのある患者を対象とすることが重要と考えることから、添付文書で注意喚起することを申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

添付文書及び成書・ガイドライン等を調査した結果、PCP 発症リスクを有する患者について、いずれも免疫抑制状態にある患者又は PCP の既往歴がある患者等が考えられたことから、【効能・効果に関連する使用上の注意】に、「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」と追記し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上について了承した。

2) 腎機能障害患者について

機構は、腎機能障害患者に対する用量調節について、バクタミン配合錠及び同配合顆粒では記載されているものの、バクタ配合錠及び同配合顆粒では記載されていないことから、両薬剤での記載を整備するとともに、腎機能障害患者に対するクレアチ

ニンクリアランス (Ccr) を指標とした用量調節の目安については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で記載するよう申請者に求めた。

申請者は、機構の意見を了解し、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項の記載を以下の内容が含まれるように整備する旨説明した。機構は、これを了承した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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]

Ccrを指標とした用量調節の目安

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

Ccr : クレアチニンクリアランス

【薬物動態】

(2) 腎障害患者

クレアチニンクリアランスが4mL/min以下の尿毒症患者4例にスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠 2錠 (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。

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値を指標として適宜用量を調節する (外国人によるデータ)。

なお、クレアチニンクリアランス値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。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「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 号及び同第 14 号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 24 年 2 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：スルファメト

キサゾール／トリメトプリム（ニューモシスチス肺炎の予防及び治療）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①②③④

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

(下線部追加)

[用法・用量]

①③

1. 一般感染症

通常、成人には1日量4錠を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。

②④

1. 一般感染症

通常、成人には1日量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9～12g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1～2g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。

(下線部追加)