

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

抗微生物薬の現状評価、行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

研究分担者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長
研究協力者	藤友 結実子	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	情報・教育支援 室長
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員

研究要旨

目的：

- 1) 未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、抗微生物薬適正使用に関する適正な使用方法を明らかにする。
- 2) 他分野の行動変容につながる方法を調査し、AMR 対策に効果的な方法を提示する

方法：

- 1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。本邦の添付文書では認められないものについて、国内外の文献を実施し、公知申請に資する資料を作成する。
- 2) 新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献調査を行う。

結果：

- 1) パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。ナフシリンは、本邦及び欧州では未承認、アメリカ、カナダで承認されていた。ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されていた。ST 合剤は、本邦も含め諸外国でも承認されている。加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。
- 2) 新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。

結語：

- 1) 本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。
- 2) 他分野の方法を援用し、AMR の啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。

A. 研究目的

(1) 新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を有効活用することは、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために極めて重要である。そこで、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、AMR 対策の観点も含めた感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、薬剤耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正使用に関する適正な使用方法を明らかにする。

(2) AMR 啓発を実施する上で、他分野の行動変容につながる方法を調査し、効果的な AMR 対策を検討する必要がある。そこで、国民の一般及び特定層の薬剤耐性・抗菌薬に関する知識・意識を調査し、保健領域の他分野の方法について情報収集するとともに、新型コロナウイルス感染症対策として社会に導入された新規の感染防止対策の薬剤耐性対策への援用方法を検討することで、効果的な普及啓発・教育活動の方法を提示する

B. 研究方法

1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。また、海外で利用可能な用法でありながら、本邦の添付文書では認められないものについて、国内の添付文書、公知申請の状況、海外のガイドラインおよび文献調査を実施し、公知申請に資する資料を作成する。

各国の規制当局は、アメリカ FDA、フランス ANSM (国立医薬品・保健製品安全庁)、イギリス MHRA (医薬品・医療製品規制庁)、ドイツ BfArM

(連邦医療機器庁)、EU EMA、カナダ カナダ政府 (医薬品、健康関連製品 HP、オーストラリア TGA (薬品・医薬品行政局) を調査した。

2) 新型コロナウイルス感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献調査を行う。

C. 研究結果

1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成した。また、掲載する抗微生物薬について、リストアップすると共に、複数の感染症専門医と検討した。

パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。

(別紙 3-1-1)

ナフシリンは、本邦は未承認、アメリカ、カナダで承認されていたが、欧州でのデータはなかった。使用量増加や適応の拡大について、副作用 (腎機能障害など) の観点も含めた検討を続けていく。

ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。同様に効果と副作用について、有識者の意見を交えて検討を続ける。

ST 合剤は、本邦でも、諸外国でも承認されている。本邦での効果および重篤な副作用の状況を、レセプトデータを踏まえて検討していく予定である。

加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。

2) 今年度は、新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。来年度とりまとめ報告予定である。

D. 考察

1) 本邦と欧米で抗菌薬使用量及び回数の乖離があることが明らかになった。医療現場では、適正な抗菌薬使用は患者予後に直結することから、躊躇することなく最適な治療が出来る環境が望まれている。現在、公知申請で認められた方法以外にも、各医療機関にて適切性の判断が行われているが、迅速性および労力の観点からは、正式な過程を踏んだ上で、早急に欧米とのギャップを縮める対応が必要と考える。

また、中長期的観点から、薬剤耐性菌感染症の影響を最小限にするためにも、使用量/回数の適正化および欧米で利用可能な抗菌薬の導入について、検討されるべきである。

2) 文献調査を進めると共に、診療所医師に対するフィードバックシステム、診療所版 J-SIPHE

が開始したことから、当該評価を軸に啓発活動との関連性を検討していく必要がある。

E. 結論

1) 本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

2) 文献調査を元に、啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

英語論文発表

なし

日本語論文

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究

令和4年度 適正な抗菌薬使用に関する 海外使用状況調査

報告書

AMR臨床リファレンスセンター
松永 展明

目的

厚労科研費による研究にて、日本国内で利用可能な抗微生物薬を、より適正化する取り組みを実施している。そこで、海外で利用可能な”用法”でありながら、本邦の添付文書では認められないものについては、公知申請を出し認可されることで、使用が可能になる。

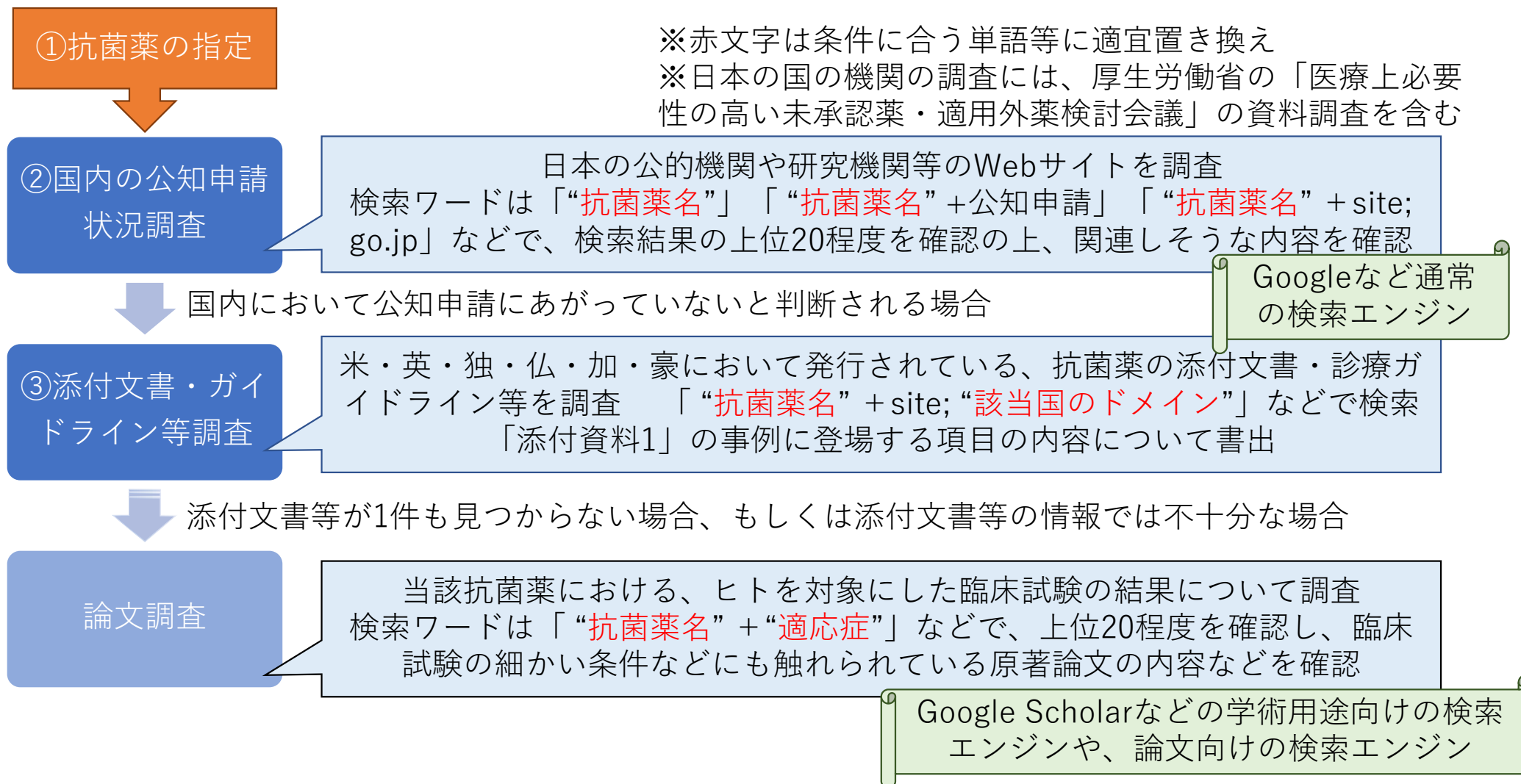
また、未だ公知申請に挙っていない抗菌薬で、必要と考えられる抗菌薬が存在するため、その抗菌薬について海外の資料を参照し、申請に資する資料を作成することも必要となる。

そこで、指定を受けた抗菌薬についての試行的に調査を行い、活用可能な結果を得ると共に、同様の情報が必要になる場合の今後の調査の形式を定める。

調査対象

ナフシリン、ニトロフラントイン、**ST**合剤（警告文）について、国内の公知申請等状況調査と、海外のガイドラインもしくは論文調査を行った。

抗菌薬公知申請調査 調査手順



公知申請の流れ

- ① 学会・患者団体から厚労省に設置された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出
- ② 医療上、公知申請が必要であるかの確認
- ③ 公知申請の条件が満たされているかの確認
- ④ 厚労省から関連製薬会社へ開発要請
- ⑤ 公知申請に関連する資料の提出
- ⑥ 検討会議における提出資料の評価
- ⑦ 公知申請の妥当性の評価
- ⑧ 薬事・食品衛生審議会（審議会）における事業評価
- ⑨ 製薬会社による申請資料の評価
- ⑩ 申請承認、保険適応

調査方法

1. 調査対象の抗菌薬：過去の資料およびガイドラインなど、本邦の状況を検討し、AMR臨床リファレンスセンターにて選定した。
2. 国内添付文書の確認：検索式「薬剤名 添付文書」
3. 国内の公知申請の状況確認
 - 厚労省のHPの検索画面にて以下の検索を行い最新の申請状況を調査
 - 検索式：「薬剤名 医療上の必要性の高い未承認薬」
4. 海外のガイドラインの調査
 - 以下の検索式で調査：「薬剤名 guidelines infection」
5. 各国規制当局の調査：次スライドのHPの検索画面を調査
調査項目
 - 承認状況
 - 承認されていた場合、最新の添付文書を確認し「効能・効果」、「用法・用量」を記載

各国の規制当局の調査

国	規制当局	URL
アメリカ	FDA	https://www.fda.gov/
フランス	ANSM（国立医薬品・保健製品安全庁）	https://ansm.sante.fr/
イギリス	MHRA（医薬品・医療製品規制庁）	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency#content
ドイツ	BfArM（連邦医療機器庁）	https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html
EU	EMA	https://www.ema.europa.eu/en
カナダ	カナダ政府（医薬品、健康関連製品HP）	https://www.canada.ca/en/services/health/drug-health-products.html
オーストラリア	TGA（薬品・医薬品行政局）	https://www.tga.gov.au/

ガイドライン調査対象

IDSA: <https://www.idsociety.org/>

ISID: <https://isid.org/>

ISAC: <https://www.isac.world/>

ECCMID: <https://elibrary.escmid.org/>

CDC: [Centers for Disease Control and Prevention \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/)

など

Ⅰ.ナフシリン

ナフシリン（NAFCILLIN）の調査例

国	承認/申請状況	効能・効果（対象疾患）	用法・用量	資料
日本	開発企業募集中	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症		https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatseyousei/index.html
米国	承認	本剤に感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	成人には4時毎に0.5-1g/日を静脈内投与	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050655s026lbl.pdf
フランス	データなし			
イギリス	データなし			
ドイツ	データなし			
EU	データなし			
カナダ	Cancelled Post Market(1998-08-13)			https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition
オーストラリア	データなし			

ガイドライン調査対象

IDSA: <https://www.idsociety.org/>

ISID: <https://isid.org/>

ISAC: <https://www.isac.world/>

ECCMID: <https://elibrary.escmid.org/>

CDC: Centers for Disease Control and Prevention ([cdc.gov](https://www.cdc.gov/))

ナフシリンの効能・効果および用法・用量（検討会議資料、米国添付文書、ガイドライン）

国	発表年	資料	効能・効果（対象疾患）	用法・用量（成人）	用法・用量（小児、新生児）
日本	2010	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料3-4	本薬剤に対し、感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	1回500mg 4時間ごとと静脈内投与。重篤な感染症に対しては1回 1g 4時間ごと 。治療期間については感染症の種類と重症度によって異なる。	
USA	2020	添付文書	本薬剤に対し、感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	1回500mg 4時間ごとと静脈内投与（IV）。重篤な感染症に対しては1回 1g 4時間ごと。治療期間については感染症の種類と重症度によって異なる。重症の場合には、少なくとも14日間継続する必要がある。 心内膜炎および骨髄炎の治療には、より長い治療期間が必要な場合がある。	小児におけるIVの有効性と安全性は確立していないが、筋肉内投与（IM）では確立している。（用法・用量の記載はない）

ナフシリンの効能・効果および用法・用量（検討会議資料、米国添付文書、ガイドライン）（続き）

国	発表年	資料	効能・効果（対象疾患）	用法・用量（成人）	用法・用量（小児、新生児）
USA	2004	髄膜炎ガイドライン（IDSA）	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による 化膿性髄膜炎	9-12g/dayを4時間ごとに分割してIV	乳児・小児では200 mg/kg/dayを6時間ごとに分割してIV。8-28日齢の新生児では100-150 mg/kgを6-8時間ごと、0-7日齢では、75 mg/kg/dayを8-12時間ごとに分割してIV。
USA	2015	弁膜症ガイドライン（ACC/AHA）	オキサシリン感受性ブドウ球菌による 心内膜炎 （人口弁未装着の患者の標準治療）	12g/dayを4-6時間ごとに分割してIV（6週間）	小児では、200mg/kg/dayを4-6回に分割してIVもしくはIM。
			オキサシリン感受性ブドウ球菌による人口弁装着 心内膜炎	12g/dayを4-6時間ごとに分割してIV（最短6週間）	小児では、200mg/kg/dayを4-6回に分割してIV。
USA	2017	院内感染による脳室炎、髄膜炎ガイドライン（IDSA）	院内感染により発症した 脳室炎 および 髄膜炎 の患者	9-12g/dayを4時間ごとに分割してIV	乳児・小児では200 mg/kg/dayを6時間ごとに分割してIV。
USA	2016	成人のHAPおよびVAPガイドライン（IDSA/ATS）	MSSAが確認されたHAPおよびVAP。	MSSAが確認されたHAPおよびVAP患者にはナフシリンの静脈内投与が推奨される。	用量の記載なし
USA	2014	皮膚および軟部組織感染症ガイドライン（IDSA）	MSSAによるSSTI	ナフシリン1-2gを4時間ごとに静脈内投与	小児には100-150 mg/kg/dayを4分割して投与

PubMed調査(Nafcillin の場合)

- 「Nafcillin and 疾患名（例：Endocarditis, Meningitis, Ventriculitis, Bacteremia）」
- 「Nafcillin and (Pediatric, Neonatal, infant)」

ナフシリンの論文調査（成人）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia	BMC Infect Dis. 2011 Oct 19;11:279 PMID:22011388	血液培養でMSSA陽性でナフシリン、セファゾリン、バンコマイシンの投与を受けた成人菌血症患者	ナフシリンまたはセファゾリン群 vsバンコマイシン群の死亡率、およびバンコマイシンからナフシリンまたはセファゾリンへの切り替えとバンコマイシンのままの投与による生存ベネフィットをレトロスペクティブに比較。ナフシリン群の97%は12g/dayを投与された。	ナフシリンまたはセファゾリンの投与を受けた患者は、バンコマイシンのみの投与を受けた患者と比較して、死亡リスクが79%低かった（調整後HR：0.21,95%CI：0.09-0.47）。経験的にバンコマイシンを投与された122人の患者のうち、ナフシリンまたはセファゾリンに変更された患者（66/122人）は、バンコマイシンを投与されたままの患者と比較して死亡率が69%低かった（調整後HR: 0.31; 95% CI: 0.10, 0.95）	
<i>Staphylococcus aureus</i> meningitis: case series and literature review	Medicine (Baltimore) . 2010 Mar;89(2):117-125 PMID: 20517182	黄色ブドウ球菌陽性の髄膜炎患者全33例	患者の臨床情報、細菌学的データ、および転帰をレトロスペクティブに検討	MSSAと診断された髄膜炎患者15例にナフシリンが投与され、死亡率は27%であった。ナフシリンの投与量は8-12g/dayで、投与期間は7-42daysであった。ピペラシリン/タゾバクタムが投与された1例は死亡した。MSSAの標準的治療にはoxacillin または nafcillinを推奨	

ナフシリンの論文調査（成人）（続き）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Nafcillin concentration in cerebrospinal fluid during treatment of staphylococcal infections	Ann Intern Med . 1977 Sep;87(3):309-11	ブドウ球菌感染症で nafcillin の非経口投与を受けている患者9名	脳脊髄液（CSF）と血清の同時検体中の nafcillin 濃度を測定した。	CSF 中の nafcillin 濃度は、9 例中 8 例で Staphylococcus aureus の最小致死濃度（MLC）以上であった。黄色ブドウ球菌による髄膜炎の治療において、ナフシリンを少なくとも 100～200 mg/kg/day の用量で使用することが推奨される	
Penetration of nafcillin, methicillin, and cefazolin into human brain tissue	Neurosurgery. 1983 Feb;12(2):142-7.	開頭術および脳生検を受ける27名の患者	Nafcillin, methicillin, cefazolin の脳組織への浸透性を調べるため、患者に対し、手術直前にいずれかの抗生物質を2g静脈内投与した。脳組織の摘出時（点滴開始後30～225分）に血清検体を採取し、組織と血清の抗生物質濃度を測定した	脳組織13検体中11検体で、nafcillin の検出濃度は0.36～11 ug/gであった。メチシリンは0.56～5.0 ug/gが検出された。Cefazolin は2.0～40 ug/gが検出された。nafcillin は黄色ブドウ球菌に対する活性が高いため、 中枢神経系ブドウ球菌感染症の治療には methicillin より nafcillin が望ましいと結論づけた 。Cefazolin は penicillins より脳内濃度が高いが、中枢神経系感染症に対する臨床的評価はない。	要旨のみ
Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus	N Engl J Med . 2006 Aug 17;355(7):653-65.	心内膜炎を伴うまたは伴わない黄色ブドウ球菌菌血症	ダプトマイシン6mg/day静脈内投与群（124例）、ゲンタマイシン+抗ブドウ球菌ペニシリンまたはバンコマイシン投与群（122例）、の2群にランダムに割付けた。主要評価項目は、治療終了から42日後の治療成功率であった。	治療成功率はダプトマイシン群が標準治療群（ゲンタマイシン+抗ブドウ球菌ペニシリン投与患者（62人中50人がナフシリン）またはバンコマイシン投与患者53人）と比較して非劣性であった。臨床的に重大な腎障害は標準治療群で有意に高かった。（ナフシリン投与患者の腎障害発症率は不明）	ナフシリン投与量は 2 gを4時間ごと（12g/day）
Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia	J Infect Public Health . 2018 Sep-Oct;11(5):727-73	髄膜炎以外のあらゆる感染源によるMSSA菌血症患者142人	ナフシリンとセファゾリンの治療失敗率を比較した非劣性レトロスペクティブコホート試験	セファゾリン投与患者の全治療失敗率は、ナフシリンに対して非劣性であった。有害事象の発生率は、ナフシリン投与群で有意に高かった（19.7%対7%、 $p = 0.046$ ）。 腎毒性についてはナフシリンが有意に高い （調整オッズ比（OR）= 5.4, 95%CI, 1.1～26.8）	ナフシリン投与患者の97%は12g/dayを投与

ナフシリンの論文調査（小児）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Penetrance of nafcillin into human ventricular fluid: correlation with ventricular pleocytosis and glucose levels.	Antimicrob Agents Chemother. 1981 Apr; 19(4): 545-548. PMID : 7247377	ナフシリンを静脈内投与された水頭症の小児患者14例	細菌性脳室炎を発症した7例および非発症例7例の脳室液中のナフシリン濃度を測定。ナフシリン50 mg/kgを6時間ごとに投与した後、投与5回目と6回目の後の脳室液を経時的に採取。	脳室炎を発症した7例では、脳室液中のnafcillin濃度は血清中濃度のピーク値の0.8~20.4%であった。細菌性脳脊髄炎を発症していない残りの7名では、脳室液濃度は血清ピーク濃度の0.02%以下から4%までの範囲であった。黄色ブドウ球菌に対するナフシリンのMICは0.1-0.4 ug/mlであったが、脳室内濃度はピーク時で4.9-10.3 ug/mlであった	
Higher occurrence of hepatotoxicity and rash in patients treated with oxacillin, compared with those treated with nafcillin and other commonly used antimicrobials	Comparative Study Clin Infect Dis . 2002 Jan 1;34(1):50-4. PMID: 11731945	外来非経口抗菌薬療法を受けた小児222例のカルテを検討した。	オキサシリンとナフシリンおよび他の抗生物質による副作用を比較した。	主な副作用は、好中球減少症（9.8%）、発疹（8.5%）、肝障害（3.8%）であった。ADRはオキサシリン群（58.5%）で、ナフシリン群（29.3%、P=.004）、クリンダマイシン群（12.5%、P<.001）およびその他の抗生物質群（14.4%、P<.001）より多く発生した。	各抗菌薬の投与量は不明
Clinical and pharmacokinetic evaluation of nafcillin in infants and children	J Pediatr. 1978 Dec;93(6):1029-33.	生後5~163ヵ月の細菌感染症が疑われる患者46例	Nafcillin（150 mg/kg/day, 6時間ごとに分割）を静脈内投与した。	細菌学的に感染が証明された15例中13例にnafcillinが有効であった。ナフシリン投与中に2名に好中球減少症が、6名に好酸球減少症が発現した。肝機能および腎機能に対する重大な毒性作用は認められなかった。1名に静脈炎が認められた。ナフシリン濃度と血清の抑制力価および殺菌力価には有意な相関が認められた（P 0.001未満）。	
Safety and Efficacy of Nafcillin for Empiric Therapy of Late-Onset Sepsis in the NICU	Pediatrics . 2022 May 1;149(5):e2021052360.	遅発性敗血症（LOS）の経験的治療としてナフシリンまたはバンコマイシンの投与を受けたすべての乳児	NICUの適正使用ガイドラインでMRSAの病歴がない新生児に対する経験的治療には、バンコマイシンではなくナフシリンを推奨した。本ガイドライン施行前後での患者の予後を調査した。	バンコマイシンの投与患者はGL施行前後で70%減少、一方ナフシリン投与患者は368%増加した。院内死亡率はGL施行前後で変化はなかった。ナフシリンは、MRSAの感染歴やコロニー形成のないNICU乳児のLOSに対する経験的治療において、バンコマイシンの安全な代替となり得る。	要旨のみ 投与量不明

ナフシリンの本邦と海外の使用量状況の乖離について

1. ナフシリン静脈内投与量上限の増量

(6g/dayから9-12 g /dayに増量、ただし腎毒性に注意が必要)

1. 乳児・小児患者に対するナフシリン静脈内投与の適応

II. ニトロフラントイン

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
日本 未承認			
米国	ニトロフラントインに感受性のある大腸菌または <i>S. saprophyticus</i> によって引き起こされる合併症のない急性尿路感染症(急性膀胱炎)の治療のみに適応される。腎盂腎炎または腎周囲膿瘍の治療には適応はない。本剤投与後に細菌尿が持続または再発した場合は、より組織分布の広い他の治療薬を選択する。本剤の使用を検討する際には、より組織分布の広い薬剤を使用した場合の全身毒性及び抗菌薬耐性の発現と除菌率の低さのバランスをとる。	12歳以上の成人および小児患者において、100 mg カプセル 1 個を 12 時間ごとに 7 日間投与。カプセルは食間に投与。	警告 ・急性、亜急性、慢性の肺反応が観察されており、死亡例もあり。慢性肺反応はびまん性間質性肺炎または肺線維症であり、通常6ヶ月以上治療を受けている患者で稀に発生。治療の利点と潜在的な危険性を比較する必要がある。 ・肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死等の肝反応がまれに起こり、死亡例の報告あり。 ・末梢神経障害(重度又は不可逆的となる可能性がある)がまれに発現し、死亡例が報告されている。 ・G6PD欠損に関わると思われる溶血性貧血(プリマキン過敏性貧血)が報告されている。 ・<i>C. difficile</i>関連下痢が報告されている。 禁忌 ・無尿、乏尿、または著しい腎機能障害($\text{Ccr} < 60 \text{ mL/min}$、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇)がある場合。 ・妊娠期(妊娠38～42週)、分娩時又は分娩開始が切迫している妊婦。 ・生後1カ月未満の新生児。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌（ニトロフラントインに対する過敏性以外）
フランス	成人、および6歳以上の女性において、感受性細菌による膀胱炎の治癒を目的とし、他の抗菌薬による治療が困難な場合が適応。	成人女性: 1日300mg(6カプセル)を1日3回に分けて服用する。6歳以上の女性: 5～7mg/kg/日を1日3回服用し、成人の用量を超えないこと。治療期間は5～7日間。食間に投与。(男性は適応外: 前立腺への分布が未知なため)	警告 ・肺障害(線維化、間質性肺疾患)、肝障害(細胞分裂性肝炎、胆汁性肝炎、慢性肝炎、肝硬変)、過敏症症状などの重篤な副作用が報告されており、まれに死亡する例がある。尿路感染症の長期間の予防は不適當。以下の推奨を遵守する ・尿路感染症の根治療法は、危険と利益を評価した後に開始する ・微生物学検査を行ってから、投与する ・膀胱炎の治癒を目的として7日間を超えて使用するべきではない ・高齢者では腎機能をモニタリングが必要 以下の患者への投与は制限する ・男性の尿路感染症患者には不適(前立腺への分布が不明なため) ・6歳未満の小児には服用させない(誤嚥の可能性のあるため) 禁忌 腎機能障害(Ccr<45ml/min)。予防的治療、長期根治療法。 グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)欠乏症。6歳児未満。妊娠後期の患者。
イギリス	合併症のない急性または再発性の下部尿路感染症または腎盂炎の治療および予防用。成人、小児、生後3か月以上の乳児が適応。大腸菌、腸球菌、ブドウ球菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクターの感受性株が適応。	合併症のない急性の尿路感染症(UTI): 50 mg を 1 日 4 回、7 日間。重度の慢性再発 UTI: 100 mg を 1 日 4 回、7 日間。長期投与: 1 日 1 回 50-100 mg。予防: 50 mg を 1 日 4 回、処置期間中およびその後 3 日間。 小児および新生児(3か月齢以上): 急性UTIでは3mg/kg/dayを4回に分ける。	警告 ・eGFRが30～44ml/minで合併症のない下部尿路感染症の治療では、利益がリスクを上回ると予想される場合に限り、短期間の治療として慎重に使用する ・肺疾患、肝機能障害、神経障害、アレルギー性皮膚炎の患者には慎重に使用 ・抹消神経病変の最初の徴候(感覚障害)が現れたら治療を中止する ・貧血、糖尿病、電解質異常、衰弱状態、ビタミンB(特に葉酸)欠乏症の患者には慎重に使用 ・慢性肺反応(肺線維症、びまん性間質性肺炎など)は、潜行性に発症することがあり、高齢者に多く見られることがある。長期投与中の患者の肺の状態を注意深く観察する ・肝炎の徴候がないか、患者を注意深く観察する必要がある(特に長期使用時)。ニトロフラントイン服用後、尿が黄色または茶色に着色することがある。 ・G6PD欠損症が疑われる患者では投与を中止する ・肝炎、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死などの肝反応がまれに発生する。致死例もあり。慢性活動性肝炎の発症は陰性の場合があり、肝障害を示す変化がないか、定期的に患者をモニタリングする。 ・ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠損症、グルコース-ガラクトース吸収不良の患者には処方しない 禁忌 腎機能障害(Ccr<45ml/min)。G6PD欠損患者。ポルフィリン症の患者。生後3ヶ月未満の乳児及び妊娠中の患者(陣痛時及び分娩時)。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
ドイツ (患者用説明書)	より効果的でリスクの低い抗生物質または化学療法剤が使用できない場合にのみ投与する。 次の場合に適用される。 - 慢性閉塞性(狭窄性)尿路感染症の治療 - 上行性尿路感染症の再感染予防 - 急性で合併症のない膀胱炎(女性の場合)	- 慢性閉塞性尿路感染症: 1-2カプセル(100mg/カプセル)/日(14日間周期を2-3回、14日間の休薬期間を含んで最長3か月) - 上行性尿路感染症の再感染予防: 1カプセル/日(最大6か月) - 急性で合併症のない膀胱炎: 3-(4)カプセル/日、5-7日間	警告 - 肺線維症(炎症性肺疾患)などの慢性的肺反応は、徐々に発症し、死亡例あり。再発治療/予防は6ヶ月を超えるべきではない。長期(数ヶ月)にわたる治療の場合、血球数、腎臓および肝臓の検査を行う - アナフィラキシー反応、ショック、血管浮腫、を発症した場合は投薬を中止する - 足の痛み、熱感、しびれ、眠気、めまいなどの神経損傷の症状が発現した場合は投薬中止 - 疲労、皮膚や目の黄変、かゆみ、皮膚の発疹、関節の痛み、腹痛、関節痛、腹痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、濃い尿、および淡いまたは灰色の便の肝障害が発現したら投薬を中止 - 発熱、のどの痛み、かゆみ、水疱を伴う皮膚の発疹等の皮膚症状が出た場合は投薬中止 - 高齢者は腎機能を確認する 禁忌 - 腎臓の機能が低下している場合(腎機能不全) - 乏尿、無尿 - 肝酵素増加 - 神経炎、特に多発性神経炎 - G6PD欠損患者 - 妊娠後期(最後の3ヶ月) - 未熟児や生後3ヶ月までの乳児

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
カナダ	大腸菌またはS. saprophyticusの感受性株による合併症のない急性尿路感染症(膀胱炎など)の治療に適応される。腎皮質または腎盂膿瘍の治療には使用できない。全身性感染症および前立腺炎への使用は適応外である。	100mgカプセルを1日2回、7日間(最大200mg/日)服用する。 急性尿路感染症に対する治療は、7日間または尿の無菌性が確認された後、少なくとも3日間継続する必要がある。	警告 ・急性、亜急性または慢性の肺反応が発現した場合は投薬を中止 ・長期治療を受けている患者は慢性肺反応(びまん性間質性肺炎または肺線維症、あるいはその両方)を監視する ・肝炎、肝壊死、胆汁うっ滞性黄疸および慢性活動性肝炎を含む肝反応がまれに発生し、死亡例が報告されている。肝機能を定期的に監視する。 ・末梢神経障害(を含む視神経炎)も死亡例が報告されている。腎障害(クレアチニンクリアランスが毎分60mL以下または臨床的に有意な血清クレアチニン上昇)、貧血、糖尿病、電解質不均衡、ビタミンB欠乏、衰弱性疾患などの素因は、抹消神経障害の発症に注意 ・G6PD欠損者は溶血性貧血を発症する 禁忌 無尿、乏尿、著しい腎機能障害(Ccrが60mL/分未満、または臨床的に著しい血清クレアチニン上昇)は禁忌。妊娠中の患者、分娩中または分娩開始が差し迫っている場合、および生後1カ月未満の乳児には禁忌。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
オーストラリア	感受性病原体による膀胱炎や腎盂炎などの尿路感染症の治療。ニトロフラントインは血漿中で有効レベルに達しないため、皮質または腎周囲の膿瘍および前立腺炎の場合には適応されない。	成人: 50-100 mg を 1 日 4 回。毎日 400mgを超えない。予防療法: 毎晩 50mgまたは100mg。 小児: 24 時間あたり 5-7 mg/kg を 1 日 4 回に分けて投与。1ヶ月齢未満の新生児に投与すべきでない。投与は少なくとも1週間継続し、尿の無菌性が確認された後少なくとも3日間投与。予防的または長期の抑制療法の場合は、最小有効量を見つけることを考慮する必要がある	警告 ・末梢神経障害(視神経炎を含む)が発生し、致死例が報告されている。腎障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min未満または臨床的に有意な血清クレアチニンの上昇)、貧血などの状態、糖尿病、電解質異常、ビタミンB欠乏症、衰弱性疾患は、末梢神経障害の発生を促進する可能性がある。。長期投与中の患者は、腎機能の変化を定期的に観察し、しびれやピリピリ感がいずれかの部位に発現した場合には、投与を中止する。 ・肝炎、胆汁性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死などの肝反応がまれに起こり、致命例も報告されている。慢性活動性肝炎の発症は緩慢である可能性があり、患者は肝機能の変化を監視する必要がある。肝炎が発現した場合には、直ちに休薬し、適切な処置を行う ・急性、亜急性または慢性の肺反応が観察されている。これらの反応は生命を脅かす可能性があるため、発生した場合は直ちに治療を中止する。慢性肺反応(びまん性間質性肺炎または肺線維症、またはその両方)は、進行が遅いことがある。通常、6ヶ月以上の治療を受けている患者にまれに発生する。長期投与中の患者の肺の状態を注意深く観察することが必要であり、治療の利益と潜在的なリスクを比較検討する必要がある ・プリマキン感受性型の溶血性貧血が誘発される。溶血は、患者の赤血球のG6PD 欠乏に関連している。溶血の兆候は、薬物を中止すると溶血は止まる。 ・偽膜性大腸炎は、Clostridium difficileが産生する毒素が主な原因であると考えられています。大腸炎の重症度は、軽度なものから生命を脅かすものまで様々である。中等度から重度の場合は、Clostridium difficileに有効な適切な経口抗菌薬による適切な治療を検討する必要がある。 禁忌 無尿・乏尿又は広範な腎機能障害(Ccr<60mL/min.又は血清クレアチニンの臨床的に著しい上昇); フラン誘導体に対する過敏症; ニトロフラントインは新生児期早期に酵素系の未熟さ(グルタチオン不安定性)により溶血性貧血を起こす恐れがあるので、出産時又は分娩開始が間近の妊婦及び生後1カ月未満の乳児に投与してはいけない。

ニトロフラントイン(ガイドライン)

ガイドライン	効能・効果, 用法・用量	禁忌または非推奨	付記
女性における急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎の治療に関する国際診療ガイドライン・2010 Update (IDSA & ESCMID)	女性の急性単純性膀胱炎患者の経験的治療の第一選択薬として以下から選択 ニトロフラントイン: 100 mg bid x5days ST合剤:800mg/160mg bid x 3days Fosfomycin trometamol 3g single dose Pivmecillinam 400 mg bid x 5 days	左記4剤は発熱、わき腹の痛み等の腎盂腎炎が疑われる患者には非推奨	・ニトロフラントインは女性の急性単純性膀胱炎患者のST合剤、ciprofloxacin、ST合剤、fosfomycinと同等の奏効率を示した。 ・ニトロフラントインは腸内細菌叢に対しての作用が少なく、collateral damageが少ないことが示唆される。
女性における再発性単純尿路感染症ガイドライン (AUA/CUA/SU FU)	- 女性の症候性UTIの再発に対しては、地域のアンチバイオグラムを元に第一選択の抗菌薬(ニトロフラントイン、ST合剤、 fosfomycin)治療を開始して良い。用量は上記と同一。 - UTIに感染歴のある女性患者に対する抗菌薬の予防投与 ニトロフラントイン 50 mg or 100 mg/day (連続投与) 50-100 mg/day (間欠投与)		ニトロフラントインの予防投与では、肺および肝臓に対する毒性の可能性はあるが、発症はそれぞれ0.001%および0.0003%と低い頻度である。

III.ST合剤

〔スルファメトキサゾール／トリメトプリム〕
(警告文に関する状況)

ST合剤(添付文書・検討会報告書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
日本 添付文書	リンク	＜適応菌種＞スルファメキサゾール／トリメプリムに感性の腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌 ＜適応症＞ 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス ○ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制 ＜適応菌種＞ ニューモシスチス・イロペチー ＜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・効果に関連する注意＞ ＜効能共通＞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。 5.1＜感染性腸炎＞「抗微生物薬適正使用の手引き」1)を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。5.2＜ニューモシスチス肺炎の発症抑制＞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	バクタ配合錠 1錠中 有効成分:スルファメキサゾール 400mg、トリメプリム 80mg ＜一般感染症＞ 通常、成人には以下の1日量を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。 ・一般感染症 成人:4錠/日 ・ニューモシスチス肺炎(PCP) (1)治療に用いる場合(通常、以下の1日量を3～4回に分割し、経口投与) 成人:9～12錠、小児:トリメプリムとして15～20 mg/kg 発症抑制に用いる場合(通常、以下の1日量を連日又は週3日経口投与) 成人:1～2錠を1回、小児:トリメプリムとして4～8 mg/kgを2回に分割	警告 血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。 禁忌 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照] 2.3 低出生体重児、新生児 2.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者[溶血を起こすおそれがある。]

ST合剤(海外添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
米国 添付文書	リンク	本剤に感受性のある以下の感染症 ・尿路感染症: E. coli, Klebsiella species, Enterobacter species, Morganella morganii, Proteus mirabilis および Proteus vulgarisによるもの。ただし、合併症のない尿路感染症の初期エピソードには、併用ではなく、単一の有効な抗菌剤で治療することを推奨。 ・急性中耳炎: 小児における肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株によるもの。医師の判断で本剤の使用が他剤より有用と判断された場合のみ使用。予防および長期の適応はない。 ・慢性気管支炎の急性増悪: 肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株で成人が発症した場合。他剤の単一療法より本剤が有用と医師が判断した場合のみ。 ・赤痢: Shigella flexneri および Shigella sonnei の感受性株による腸炎で本剤が適応となる場合。 ・ニューモシスチス ジロベシ肺炎: P. jirovecii肺炎と確定診断された患者、もしくは免疫抑制状態にあり、P. jirovecii肺炎を発症するリスクが高い患者。 ・成人における旅行者下痢症: 腸管出血性大腸菌の感受性株における治療	スルファメキサゾール400mgおよびトリメプリム80mgを含む錠剤の場合 ・成人 尿路感染症: 1錠/12hrs(2錠/day) X10-14days 赤痢: 1錠/12hrs X5days 慢性気管支炎急性増悪: 2錠/12hrs X14days P. jirovecii肺炎: スルファメキサゾール75~100mg/kgおよびトリメプリム15-20 mg/kgを6hrs毎 X14-21days ・小児 尿路感染症または急性中耳炎の子供の推奨用量は、24時間あたり40 mg/kg のスルファメキサゾールと8 mg/kg のトリメプリムで、12時間ごとに2回に分けて10日間 赤痢: 同じ用量で5日間 P. jirovecii肺炎: 成人と同じ用量・投与期間	警告 ・Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS)、急性熱性好中球性皮膚症(AFND)、急性汎発性紅斑性膿疱症(AGEP)などの重症皮膚有害反応(SCAR)の死亡例または発症例の報告有り。 ・劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血およびその他の血液異常、急性および遅発性肺障害、アナフィラキシーおよび循環器ショックが発生例あり。 ・咳、息切れ、呼吸器の過敏性反応と考えられる肺浸潤の報告あり。 ・投与開始後数日から1週間以内に、人工呼吸または体外膜酸素療法(ECMO)を必要とする長期の呼吸不全、肺移植または死亡に至る重篤な肺の有害反応が報告あり。 ・致命的または生命を脅かす血小板減少症の重症例が報告あり。 ・A群β溶血性レンサ球菌感染症には無効であり、使用しないこと。 ・クロストリジオイデスディフィシル関連下痢症を発症した場合は適切に対応すること。 ・P. jirovecii肺炎の治療に本剤とロイコボリンを併用したところ、治療失敗と死亡率の増加が報告された。 禁忌 ・本剤に対する過敏症 ・本剤使用による薬剤誘発性免疫血小板減少症の既往 ・葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血 ・生後2ヶ月未満の小児患者 ・著しい肝障害 ・重度の腎不全で、腎機能の状態を把握できない場合。 ・ドフェチリドとの併用(心室性不整脈のリスク)

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌								
英国 添付文書	リンク	小児(12歳以上18歳未満)および成人(18歳以上)において、感受性菌に起因する以下の感染症の治療に適応される - ニューモシスティス・ジロベシ肺炎(PJP)の治療および予防。 - トキソプラズマ症の治療及び予防。 - ノカルジア症(nocardiosis)の治療。 以下の感染症は、本剤に対する感受性の細菌学的証拠があり、本剤の抗生物質の併用が単一の抗生物質よりも優先される正当な理由がある場合、治療することができる - 合併症のない急性尿路感染症 - 急性中耳炎 - 慢性気管支炎の急性増悪	錠剤の場合、成人用錠剤(トリメプリム80mg、スルファメトキサゾール400mg)を指します。他の製剤を使用する場合は、適切に調整すること。 - 急性感染症に対する標準的な投与量の目安 成人(18歳以上): 2錠/12時間x 小児(12歳以上18歳未満): 2錠/12時間(6 mg トリメプリム、30 mg スルファメトキサゾール/ kgに相当) 2日間無症状となるまで治療を継続。7日間投与しても臨床的改善がない場合は、患者の状態を再評価する必要がある - 腎機能障害がある患者の推奨用量(成人および小児) <table><tr><td>Ccr (mg/ml)</td><td>推奨用量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>>30</td><td>2錠/12時間</td></tr><tr><td>15～30</td><td>1錠/12時間</td></tr><tr><td>>15</td><td>推奨せず</td></tr></table> - PIP、トキソプラズマ症、ノカルジア症に対する投与用量は添付文書参照	Ccr (mg/ml)	推奨用量 (mg/kg)	>30	2錠/12時間	15～30	1錠/12時間	>15	推奨せず	警告 - スティーブンス・ジョンソン症候群(SIS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、その他の血液異常、呼吸器過敏症などの重篤な反応により、非常にまれではあるが、死亡事故が発生 - 生命を脅かす皮膚反応としてSJS、TEN、好酸球増加と全身症状を伴う薬剤反応(DRESS)が報告されている - SJS、TEN(例:しばしば水疱や粘膜病変を伴う進行性の皮疹)またはDRESS(例:発熱、好酸球増多)の症状または徴候がある場合、コトリモキサゾール治療を中止する。これらの症状が出た患者に本剤を再投与してはならない - 治療開始時に、膿疱を伴う全身性の発熱性紅斑が発生した場合は、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)を疑い、治療の中止する - 血球貪食性リンパ組織球症、呼吸器系毒性を発症した場合は投与を中止する。 禁忌 - 活性物質であるスルホンアミド、トリメプリム、本剤または6.1項に記載されている賦形剤に対して過敏症 - 重度の肝機能障害のある患者 - 本剤の血漿中濃度の反復測定ができない重篤な腎機能不全患者 - 生後6週間の乳児 - トリメプリム及び／又はスルホンアミドの使用による薬剤性免疫血小板減少症の既往歴のある患者 - 急性ポルフィリン症の患者
Ccr (mg/ml)	推奨用量 (mg/kg)											
>30	2錠/12時間											
15～30	1錠/12時間											
>15	推奨せず											

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
ドイツ 添付文書	リンク	トリメトプリム／スルファメキサゾール感受性を有する感染症で、経口投与が可能な感染症の治療に用いる。 対象疾患 ・耳炎：予防、長期使用の適応はない ・慢性気管支炎の急性増悪 ・ニューモシスティス・ジロベシイ(P. carinii)肺炎。 ・尿路の急性非合併性感染症。 ・性肉芽腫(granuloma inguinale)。 ・赤痢。 ・旅行者下痢症 ・ブルセラ症 ・ノカルジア症	標準用量：13歳以上の成人は、ユサプリムフォーテ1錠(スルファメキサゾール800mg、トリメトプリム160mg)を1日2回服用する ・女性の合併症のない膀胱炎の1回療法：1回3錠 特別な用法・用量 ・肉芽腫：1日2回、1回1錠を2週間 ・ノカルジア症：1回1錠を1日3回、8～10週間投与する。 小児用ユサプリムK®懸濁液(200mg＋40mg/5ml) 経口懸濁液 標準用量 6歳～12歳の小児：1日2回、ユサプリムK懸濁液(小児用)を10ml 6ヶ月から5歳の小児：1日2回、ユサプリムK懸濁液(子供用)を5ml	特別な警告と注意事項 ・腎臓、肝臓、甲状腺の機能障害、葉酸欠乏の可能性、および高齢患者はモニタリングが必要 ・シクロスポリンを投与された腎移植患者には、投与不可 ・インフルエンザのような症状、のどの痛み、発熱を発症した場合は、すぐに血液検査をする ・無菌性髄膜炎への投与で、増悪した症例あり ・非常にまれな症例で偽膜性大腸炎または重度の急性過敏反応を起こした ・PJPの患者に高用量を投与した患者で過敏症を発症した事例あり ・HIV患者でPJPを発症した症例で横紋筋溶解症を発症 ・SJS, TEN, 劇症肝細胞壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、その他の血液疾患、気道過敏症などの重篤な反応の結果、死亡例が発生 ・SJS, TENを発症した場合は、速やかに投薬を中止する。これらの患者に本薬を再投与しないこと。 ・腎機能障害の患者、もしくはAIDSで高用量を投与した患者で低Na血症、高カリウム血症、低カリウム血症の報告があり。Na,Kのモニタリングが必要 ・本剤を投与中に結晶尿を発症する可能性がある。水分補給を十分に行う ・本剤により光線過敏症になる場合がある。日光の照射に注意。 ・妊娠中の女性への投与には十分な葉酸の供給を確保する必要がある。 ・重度のアトピーや気管支喘息のある患者には慎重に投与 ・本剤投与により、フェニルアラニンの代謝障害が観察されている ・ポルフィリン症の既知または疑いのある患者への投与は避ける ・代謝性アシドーシスに注意する ・葉酸欠乏症、または高齢者、血球数異常の患者に投与する場合は定期的に血球測定を行う ・長期または反復投与する場合は、耐性菌や真菌による二次感染に注意 警告 ・懸濁薬は、遺伝性果糖不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症、ショ糖イソマルターゼ欠損症の患者には投与しない。 ・懸濁薬にはヒドロキシ安息香酸メチルが含まれるため、遅延型アレルギーに注意する。 懸濁薬には5mlあたり100mg未満のエタノールが含まれる。

ST合剤(添付文書、ドイツ続き)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
ドイツ 添付文書	リンク			禁忌 ・スルホンアミド系薬剤、トリメトプリム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール及び関連物質(トリメトプリム類似物質、例えばテトロキシプリム)又は本剤成分に対する過敏症 ・多形滲出性紅斑(その病歴を含む。) ・赤血球のG6P欠損症、Hb-ケルンやHb-チューリッヒなどのヘモグロビン異常 ・腎障害又は重度の腎不全(クレアチニンクリアランスが15ml/min未満)で、反復測定による血漿中薬物濃度のモニタリングが不可能な場合 ・重度の肝実質障害(急性肝炎など) ・急性ポルフィリン症 ・未熟児の場合 ・高ビリルビン血症または赤血球G6P欠損症の新生児 ・ブドウ球菌による骨髓炎(本剤は無効であるため) ・トリメトプリム及び／又はスルホンアミドの使用歴がある薬剤性免疫血小板減少症。 ・生後6週齢までの乳児には、ユサプリムを使用してはならない。 注意: 添付文書の副作用の項で各副作用の発現率が記載されている。最も高頻度なのは、高カリウム血症、真菌感染症の増殖で10%以上、一方で血球減少症、重度の過敏反応は1/10000の頻度という記載がある。

ST合剤(添付文書、フランス)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
フランス 添付文書	リンク	成人および12歳以上の青少年の感受性の高い細菌による感染症に限定される。 特に - ニューモシスチス・イロベチイへの感染に対する治療 - 男性の泌尿器感染症、特に前立腺炎に対する治療 - 免疫不全患者におけるニューモシスチス・イロベチイ感染の予防 - 骨髄移植または臓器移植の場合 他の製品との比較したリスク/ベネフィット比、および病態で観察される疫学と耐性菌を考慮した上で - 女性の尿路感染症、特に65歳未満の女性における合併症のない急性膀胱炎の単回投与治療 - 耳炎及び副鼻腔炎。ただし、細菌学的検査が行われた後に限る - 特定の気管支肺の感染症 - 消化器感染症および腸チフス	バクトリム スルファメトキサゾール400mg トリメトプライム80mg/カプセル 12歳以上の成人および青少年 正常人対象：通常の服用量は12時間ごとに2錠。重度の感染症の場合、2回または3回の投与で1日6錠まで 特殊なケース： ・65歳未満の女性における合併症のない急性膀胱炎：単回投与で6錠。 ・ニューモシスチス・イロベチイによる感染症の治療：スルファメトキサゾール80～100mg/kg/日およびトリメトプリーム16～20mg/kg/日を3～4回に分けて投与 ・ニューモシスチス・イロベチイによる感染症の予防：一般に、特にHIVに感染している被験者では、1日1～2錠 ・骨髄移植レシピエント：移植後少なくとも6か月間、2錠を1日2回、週2日連続して服用。 ・臓器移植レシピエント：1日2回から1回2錠、週3回まで 腎不全の場合 Ccr>30ml/min：通常用量。 15ml/min<Ccr<30ml/min：半量(同一単位用量、ただし1日1回服用) Ccr<15 ml/min(透析以外)：バクトリムは使用しないこと	禁忌 - 未熟児および生後6週間未満の乳児 - 本製剤の成分に対する過敏症の病歴がある場合 - 母乳育児児を含むG6PD欠乏症 - メトトレキサートとの併用 - 重度の肝実質障害 - 血漿中薬物濃度のモニタリングを繰り返し測定することができない著しい腎障害患者 - 授乳中の母親 - 妊婦 - フェニトイン、高カリウム血症治療薬との併用 警告 本剤の適用分野の限定 トリメトプリームとスルファメトキサゾールの併用による治療の有益性、特に軽度の感染症における有益性は、この抗生物質のリスクプロファイルおよび疫学データに関する情報と比較検討されなければならない。実際、重篤な事象が発生する可能性は、予想される治療上の利益と関連するリスクと比較検討されなければならない。バクトリムは、特に血液学的障害(骨髄不全、無顆粒球症、血小板減少症)、中毒性皮膚炎(スティーブンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群、薬剤過敏症症候群(DRESS)、致命的な肝臓障害など、特定の重大な副作用に伴う死亡が報告されている。 特に尿路感染症や耳鼻咽喉科感染症の治療においては、この抗生物質の使用を制限する可能性のある治療ガイドラインを考慮する必要がある

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
カナダ 添付文書	リンク	治療法を選択するために、可能な限り感受性試験を実施する。感受性試験がない場合、地域の疫学と感受性パターンを考慮して、経験的に治療法を選択することができる。 原因菌が投与対象となる菌種リスト(添付文書参照)の中にある場合、以下の感染症の適応がある。 ・合併症のない急性尿路感染症の治療 ・慢性気管支炎の急性増悪の治療 ・ニューモシスチス・ジロベシ肺炎の治療 ・コレラの治療(感受性が確認された場合) ・細菌性赤痢の治療 ・ノカルジア症の治療	・SULFATRIM 錠: 1錠中にトリメトプリム80mg、スルファメトキサゾール400mgを含有、SULFATRIM DS錠: 1錠中にトリメトプリム160mg、スルファメトキサゾール800mgを含有 ・大人と12歳以上の子供の標準用量: SULFATRIM 錠 2錠、2回/日 ・12歳未満の小児の標準用量 15mg/kg SMZ、3mg/kg TMP 2回/日 - 投与期間: 少なくとも5日間、または48時間無症状となるまで ・重篤な細菌感染症: SULFATRIM錠 3錠、投与期間; 尿路感染症の場合は尿が無菌化するまで ・予防投与とサルモネラ菌キャリア: SULFATRIM錠 1錠、投与期間は急性サルモネラ症: 解熱後7日以上経過サルモネラ菌保菌者: 繰り返し便培養が陰性になるまで ・合併症のない淋病: SULFATRIM錠2錠 投与期間: 2日間 ・カリニ肺炎患者 25mg SMZ/kg & 5mg TMP/kg q.i.d.投与。 ・腎機能低下時の投与量 Ccrもしくは血清クレアチニン値に合わせて減量(添付文書の表参照)	禁忌 ・原薬および製剤、容器成分に対する過敏症 ・薬剤性免疫血小板減少症の既往歴のある患者 ・トリメトプリムおよび/またはスルホンアミドを使用する患者 ・葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血 ・顕著な実質障害がある患者 ・血液異常が証明されている患者 ・著しい腎障害患者 ・妊娠中の患者および授乳中の母親 ・未熟児および生後2ヶ月未満の満期産の乳児 ・急性ポルフィリン症の患者 特別な警告と注意事項: SULFATRIMは、医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要があります 以下の副反応を発症した場合は、いずれも投与を中止すべきと記載 ・SJS、TEN、DRESS、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、免疫性血小板減少症、肺や気道のアレルギー反応

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
オーストラリア 添付文書	リンク	上・下気道感染症、腎・尿路感染症、生殖器感染症、消化器感染症、皮膚・創傷感染症、敗血症、その他感受性菌による感染症	・バクトリムDS:スルファメトキサゾール800mgとトリメトプリム160mgを含有する錠剤 ・標準的な投与量:バクトリムDS1錠を朝晩、食後に服用 ・最低用量:バクトリムDS錠の半分を1日2回服用する ・最大投与量(特に重症の感染症の場合):バクトリムDS1.5錠を1日2回 投与期間;急性感染症では、Bactrimを少なくとも5日間、または2日間無症状になるまで投与 ・ニューモシスティス・ジロベシ肺炎患者:トリメトプリム20mg/kg、スルファメトキサゾール100mg/kg/24時間を6時間ごとに等分して14日間投与 ・腎障害の患者の場合はCCrもしくは血清クレアチニン値により用量調節(添付文書参照)	禁忌 ・著しい肝実質障害、血液異常、巨細胞性骨髄、クレアチニンクリアランス15ml/min未満の重篤な腎不全を示す患者 ・有効成分または賦形剤、あるいは他のスルホンアミドに対する過敏症の既往歴がある患者 ・連鎖球菌性咽頭炎の患者 ・ドフェチリドとの併用 ・未熟児や生後6週間の乳児 特別な警告と注意事項 ・AIDS患者におけるニューモシスティス・ジロベシ肺炎の治療の際、副作用、特に発疹、発熱、白血球減少の発生率が増加 ・G6PD欠損患者には絶対に必要な場合を除き投与すべきではなく、最小限の量にとどめるべきである ・バクトリムの投与によりC. difficileに感染し、重度の大腸炎を発症することがあり ・重篤な副作用:SIS、TEN、DRESS、AGEP、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良貧血およびその他の血液異常などの重症反応による死亡事故が発生。頻度はまれ ・過敏症・アレルギー反応が出た場合は投与を中止する ・咳や息切れなどの症状は肺浸潤の可能性があり、投与を中止する ・長期間投与する場合は定期的な血算を行い、血液成分の数が著しく減少した場合は投与を中止する ・ポルフィリン症や甲状腺機能障害のある患者には注意が必要 ・高用量が投与されている患者、またはカリウム代謝障害や腎不全の基礎疾患を持つ標準用量のバクトリムを投与されている患者、または高カリウム血症を誘発する薬剤を投与中の患者では、血清カリウムと腎機能の綿密なモニタリングが必要。 ・P. jiroveci肺炎の治療でバクトリムを投与されている患者では、重篤な症状のある低ナトリウム血症が発生することがあり、症状のある患者には低ナトリウム血症の評価と適切な是正が必要 ・は重篤な血液疾患のある患者には投与してはならない

ST合剤(オーストラリア添付文書つづき)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
オーストラリア 添付文書	リンク			・長期治療中の患者、葉酸欠乏症になりやすい患者(高齢者、慢性アルコール中毒者、関節リウマチ患者など)、吸収不良症候群、栄養不良状態、フェニトイン、プリミドン、バルビツール酸などの抗痙攣薬によるてんかんの治療中は定期的に血算をすることが望まれる ・腎障害のある患者では、血中へのトリメトプリムの蓄積を避けるため、投与量を減らすか、投与回数を減らすことが推奨される ・腹膜透析を受けている患者では、本剤のクリアランスが低下することから投与は推奨されない ・高齢者では重篤な副作用のリスクが高まるため、バクトリムを選択するか検討する必要がある

ST合剤ガイドライン

国	ガイドライン	学会	年	記載内容
日本	血管炎症候群の診療ガイドライン	日本循環器学会 他	2017	・巨細胞性動脈炎患者において発症するPCPに対してはST合剤ST合剤0.5～1 g/日（連日）もしくは2 g/日（週2回）の予防投与を考慮したほうがよい。 ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴うPCPの発症予防にはST合剤を適宜使用。
日本	感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン	日本循環器学会 他	2017	・MRSAによる心内膜炎に対し、バンコマイシンとダプトマイシンが国内承認されている。ダプトマイシンによる治療において、ST合剤との併用が有効であるという報告がある（RCTが行われていないため一般的推奨）。人口弁心内膜炎に対しては、トリメトプリムとして5～8 mg/kg/ 日が考えられる。 ・抗 MRSA 薬以外による抗菌薬治療としてST合剤とクリンダマイシンの併用例があるが前治療不成功例を対象に行われており、サルベージ療法としての意味合いが強い。
日本	造血幹細胞移植ガイドラインGVHD	日本造血・免疫細胞療学会	2022	・ニューモシスティス肺炎は慢性GVHD患者にしばしば合併するため免疫抑制剤投与を受けているすべての患者においてST合剤内服、あるいはペンタミジン吸入が行われるべきである。免疫抑制剤中止後の予防投与期間についてはコンセンサスが得られていない。 ・MTX、CSP、ST合剤、抗真菌剤などの移植後必須の薬剤の多くは肝障害をきたす。 ・サイクロスポリンとの併用において、ST合剤は腎毒性発症を増強する。
日本	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン —呼吸器感染症—	日本感染症学会 ・日本化学療法学会	2014	・MRSAに対する第二選択薬としてST合剤（SMX 400mg/TMP 80mg）経口投与 1 回 2 錠・1 日 2 回、または点滴静注 1 回 960mg・1 日 2 回 ・PCP治療に対する第一選択薬として、ST合剤を推奨。トリメトプリムとして15～20 mg/kg。HIV患者では21日間、非HIVでは14日間を目安とする。 ・S.maltophiliaによる院内肺炎の標的治療に対して、ST合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回 ・小児の免疫不全症・血液疾患におけるPCP予防医療において、ST合剤を記載 ・その他の免疫不全状態において、細胞性免疫不全の場合は早期からMCFGとST合剤を追加 ・免疫不全症・血液疾患患者に対する標的治療については以下が記載されている。 ✓ S. maltophilia : ST合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4回 ✓ P.jirovecii: ST 合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回 ・注意点: 発熱, 発疹, 消化器症状, 肝障害, 腎障害, 血液障害。 - 相互作用: メトトレキサート, スルファドキシム・ピリメタミン, ジアフェニルスルホン, スルホニルアミド系・スルホニルウレア系経口糖尿病用剤, ワルファリン, フェニトイン, シクロスポリン, ジドブシン, ジゴキシン, 三環系 抗うつ薬, ラミブジン。 - 禁忌: 新生児, 低出生体重児, 妊婦, G-6-PD 欠乏症の患者。 - 減量を考慮: 腎機能障害の患者

ST合剤(ガイドライン)

ガイドライン	効能・効果, 用法・用量	禁忌または非推奨	付記
女性における急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎の治療に関する国際診療ガイドライン・2010 Update (IDSA & ESCMID)	妊娠していない閉経前の女性における急性単純性膀胱炎患者の経験的治療の第一選択薬として以下から選択 ニトロフラントイン: 100 mg bid x5days ST合剤: 800mg/160mg bid x 3days Fosfomycin trometamol 3g single dose Pivmecillinam 400 mg bid x 5 days	左記4剤は発熱、わき腹の痛み等の腎盂腎炎が疑われる患者には非推奨	・ST合剤は女性の急性単純性膀胱炎患者のニトロフラントイン、ciprofloxacin、fosfomycinと同等の奏効率を示した。 ・ST合剤の耐性率が20%を超えない、もしくは感受性があることが分かっている場合は適切な治療法 (A1) ・急性腎盂腎炎の病原体の感受性が判明している場合は、ST合剤 (160/800mg bid、14日間) 経口投与が適切である (A-I)。感受性が不明な場合にST合剤を使用する場合は、セフトリアキソン1g (B-II) またはアミノグリコシドの24時間投与などの長時間作用型の非経口抗菌薬の初回静脈内投与が推奨される (B-III)。
女性における再発性単純尿路感染症ガイドライン (AUA/CUA/SUFU)	- 女性における上記のIDSAガイドラインの中でニトロフラントイン、ST合剤、Fosfomycinを第一選択薬として使ってよい - 妊娠していない女性の症候性UTIの再発に対しては、地域のアンチバイオグラムを元に第一選択の抗菌薬 (ニトロフラントイン、ST合剤、フォスフォマイシン) 治療を開始して良い。用量は上記と同一。投与期間は6-12ヶ月		ST合剤には胃腸障害および皮膚の発疹の副作用ありと記載

各国のST合剤添付文書における使用制限の記載の比較

国	使用制限の記載箇所	記載内容
日本	警告	血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。
アメリカ	効能・効果	・合併症のない尿路感染症の初期エピソードには、併用ではなく、単一の有効な抗菌剤で治療することを推奨。 ・急性中耳炎：小児における肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株によるもの。医師の判断で本剤の使用が他剤より有用と判断された場合のみ使用。予防および長期の適応はない。
イギリス	効能・効果	・ニューモシスティス・ジロベシイ肺炎（PJP）の治療および予防、トキソプラズマ症の治療及び予防、ノカルジア症（nocardiosis）の治療では使用制限はなし ・以下の感染症は、本剤に対する感受性の細菌学的証拠があり、本剤の抗生物質の併用が単一の抗生物質よりも優先される正当な理由がある場合、治療することができる 合併症のない急性尿路感染症、急性中耳炎、慢性気管支炎の急性増悪
ドイツ		特殊な患者背景以外では使用制限の記載はない
フランス	警告	・トリメトプリムとスルファメトキサゾールの併用による治療の有益性、特に軽度の感染症における有益性は、この抗生物質のリスクプロファイルおよび疫学データに関する情報と比較検討されなければならない。実際、重篤な事象が発生する可能性は、予想される治療上の利益と関連するリスクと比較検討されなければならない。 ・特に尿路感染症や耳鼻咽喉科感染症の治療においては、この抗生物質の使用を制限する可能性のある治療ガイドラインを考慮する必要がある
カナダ	特別な警告と注意事項	・医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要があります
オーストラリア		特殊な患者背景以外では使用制限の記載はない

公知申請の要望書作成における課題整理

- ナフシリン

- 米国において承認されており、国内では未承認。すでに「感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症」に対象とした開発要望書が提出されている
- 検討会議で「医療上の必要性に係る基準」への妥当性がありと判断され、開発意思の申し出があった企業があったが詳細は不明
- 海外ガイドラインの情報などから、最大投与量の増量、小児への適応追加などの追加要望の可能性が示唆された

- ニトロフラントイン

- 調査した6カ国(米、英、仏、独、加、豪)において承認されているが、日本では未承認薬である
- 必要性について更なる調査を実施する

- ST合剤

- 日本における現行の添付文書から「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」の文言の妥当性につき検討が必要
- 最終スライドに示したように、ST合剤の使用を制限する内容が幾つかの国の添付文書に記載されている
- カナダでは、「医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要がある」という記載があり、日本の現行の添付文書と同等に使用制限をしている。
- すでに国内に使用実績があることから有害事象の調査が必要と考えられる