

# 資料 3 - 5

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（案）  
 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. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：スルファメトキサゾール・トリメトプリム	
	販売名：①バクタ配合錠/バクタ配合顆粒（塩野義製薬株式会社） ②バクトラミン配合錠/バクトラミン配合顆粒（中外製薬株式会社）	
	会社名：①塩野義製薬株式会社、②中外製薬株式会社	
要望者名	(1) 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班、厚生労働省 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 (2) 社団法人 日本感染症学会 (3) 社団法人 日本化学療法学会 (4) 東京 HIV 診療ネットワーク	
要望内容	効能・効果	ニューモシスチス肺炎（PCP）の予防及び治療
	用法・用量	<b>PCP の予防</b> (1) 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班、厚生労働省 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 ・1日2錠（米国添付文書を引用） ・1日2錠を連日、1日2錠を週3日隔日、又は1日4錠を2回に分け週3日隔日投与（英国添付文書を引用） (2) 社団法人 日本感染症学会 記載なし (3) 社団法人 日本化学療法学会 記載なし (4) 東京 HIV 診療ネットワーク スルファメトキサゾール（SMX）400～800mg/日、トリメトプリム（TMP）40～80mg/日（1～2錠/日）  <b>PCP の治療</b> (1) 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、厚生労働

		<p>省進行性腎障害に関する調査研究班、厚生労働省 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 日量 SMX75～100mg/kg、TMP15～20mg/kg を 4 回に分け 14～21 日間（米国添付文書を引用）</li> <li>・ 1 日量（最大）SMX100mg/kg、TMP20mg/kg を 2 回以上に分け 14 日間投与（英国添付文書を引用）</li> </ul> <p>(2) 社団法人 日本感染症学会 通常、TMP として 1 日量 15～20mg/kg を 3 回に分け経口で最低 21 日間投与（体重 50kg の場合おおよそ 1 日 9～12 錠）</p> <p>(3) 社団法人 日本化学療法学会 バクタ 9～12 錠、分 3 又は分 4、21 日間</p> <p>(4) 東京 HIV 診療ネットワーク SMX75～100mg/kg/日、TMP5mg/kg/日（9～15 錠/日、分 3～4）</p>																										
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	<p>特になし</p>																										
<p>備考</p>	<p>本報告書では、引用箇所を除き、以下のようにスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（以下、ST 合剤）の用量を錠数に読み替えた。</p> <table border="1" data-bbox="411 1234 1327 1440"> <tr> <td></td> <td>ST 合剤</td> </tr> <tr> <td>SMX400mg/TMP80mg</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>コ・トリモキサゾール 480mg</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>ST 合剤 DS（double-strength）錠 1 錠</td> <td>2 錠</td> </tr> </table> <p>また、参考までに「mg/kg」で示された用量について、体重 50kg の場合に相当する ST 合剤の錠数を以下に示した。</p> <table border="1" data-bbox="411 1592 1327 1895"> <thead> <tr> <th>SMX</th> <th>TMP</th> <th>ST 合剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>64mg/kg</td> <td>12.8mg/kg</td> <td>8 錠</td> </tr> <tr> <td>72mg/kg</td> <td>14.4mg/kg</td> <td>9 錠</td> </tr> <tr> <td>80mg/kg</td> <td>16mg/kg</td> <td>10 錠</td> </tr> <tr> <td>88mg/kg</td> <td>17.6mg/kg</td> <td>11 錠</td> </tr> <tr> <td>96mg/kg</td> <td>19.2mg/kg</td> <td>12 錠</td> </tr> </tbody> </table>			ST 合剤	SMX400mg/TMP80mg	1 錠	コ・トリモキサゾール 480mg	1 錠	ST 合剤 DS（double-strength）錠 1 錠	2 錠	SMX	TMP	ST 合剤	64mg/kg	12.8mg/kg	8 錠	72mg/kg	14.4mg/kg	9 錠	80mg/kg	16mg/kg	10 錠	88mg/kg	17.6mg/kg	11 錠	96mg/kg	19.2mg/kg	12 錠
	ST 合剤																											
SMX400mg/TMP80mg	1 錠																											
コ・トリモキサゾール 480mg	1 錠																											
ST 合剤 DS（double-strength）錠 1 錠	2 錠																											
SMX	TMP	ST 合剤																										
64mg/kg	12.8mg/kg	8 錠																										
72mg/kg	14.4mg/kg	9 錠																										
80mg/kg	16mg/kg	10 錠																										
88mg/kg	17.6mg/kg	11 錠																										
96mg/kg	19.2mg/kg	12 錠																										

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾患の重篤性

以下の理由により、PCP は「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）（区分ア）」に位置づけられると考える。

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、いわゆる日和見感染症の一つである。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。

HIV 感染者では、AIDS 指標疾患の中で PCP の発症率が約 40%と最も高く、PCP による死亡率（1 ヶ月あたり）は発症者の 15%～20%である。また、HIV 感染者における症状の経過は比較的緩やかであるが、免疫抑制剤使用患者等の非 HIV 感染者の場合は症状が急激な経過を辿ることが多く、死亡率（1 ヶ月あたり）は非 HIV 感染者で約 40%、特に人工呼吸管理を必要とする患者では約 60%にも及ぶ。さらに、基礎疾患として肺病変を有する患者では、軽快後も肺機能障害が進行する等、予後不良であることが多い。

### (2) 医療上の有用性

以下の理由により、ST 合剤の経口剤は「欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている（区分イ）」に位置づけられると考える。

本邦では、PCP の治療について効能・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<sup>®</sup>）及び ST 合剤（販売名：バクトラミン<sup>®</sup>）の 2 種の注射剤のみであり、予防については効能・効果を有する薬剤はない。しかし、本邦の教科書やガイドラインでは、ST 合剤の経口剤が PCP の予防及び治療の第一選択薬とされている。また、文献等から、保険適用外にもかかわらず、標準的な予防薬及び治療薬として医療現場で使用されている実態がうかがえる。

欧米を含む海外では、ST 合剤の経口剤が PCP の予防及び治療について承認されており、ガイドラインや教科書において、予防及び治療の第一選択薬とされている。また、無作為化比較試験に関する多くの文献で、ST 合剤の経口剤の予防及び治療効果は、既存薬と比較して同等又は優れていると報告されている。さらに、複数のメタアナリシスでは、ST 合剤の予防効果は既存薬と比較して優れていると報告されている。

## 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：BACTRIM <sup>®</sup> 1)	
効能・効果	尿路感染症： 大腸菌、クレブシエラ属菌、エンテロバクター属菌、モルガン菌、プロテウス・ミラビリス菌、及びプロテウス・ブルガリス菌のうち、感受性菌株に起因する尿路感染症の治療。単純性尿路感染の最初の症状

	<p>が発現したときには、合剤ではなく有効な単剤抗菌薬を投与することが望ましい。</p> <p>急性中耳炎： 肺炎レンサ球菌又はインフルエンザ菌の感受性菌株に起因する小児患者における急性中耳炎の治療。スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤の投与により得られる治療効果が他の抗菌薬の使用に比して高いと医師が判断した場合に用いる。これまでのところ、2歳未満の小児患者における本剤の反復使用の安全性に関するデータは限られている。年齢にかかわらず、中耳炎の予防及び長期投与は本剤の適応外である。</p> <p>成人における慢性気管支炎の急性増悪： 肺炎レンサ球菌又はインフルエンザ菌の感受性菌株に起因する慢性気管支炎の急性増悪の治療。本剤の投与により得られる治療効果が単剤抗菌薬の使用より高いと医師が判断した場合に用いる。</p> <p>細菌性赤痢： シゲラ・フレックスネリ菌及びシゲラ・ソネイ菌の感受性菌株に起因する腸炎の治療。抗菌薬治療が適応となる場合に用いる。</p> <p><u>ニューモシスチス・カリニ肺炎：</u> <u>確定診断されたニューモシスチス・カリニ肺炎の治療並びに免疫抑制によりニューモシスチス・カリニ肺炎の発症リスクが高まったと考えられる患者におけるニューモシスチス・カリニ肺炎の予防</u></p> <p>成人旅行者下痢症： 腸管毒素原性大腸菌の感受性菌株に起因する旅行者下痢症の治療。</p> <p>薬物耐性菌の出現を抑え、本剤を始めとする抗菌薬の効果を維持するため、細菌に起因することが確認されているか、あるいは強く疑われる感染症の治療又は予防にのみ本剤を使用すること。培養及び感受性の情報が得られる場合は、抗菌薬療法を選択や変更の際に考慮すること。このようなデータが得られない場合は、地域の疫学や感受性パターンが抗菌薬療法の経験的な選択に役立つと思われる。</p>
用法・用量	<p>用法・用量： 2ヵ月未満の小児患者への投与は推奨されない。</p>

・成人及び小児患者における尿路感染及び細菌性赤痢並びに小児における急性中耳炎

成人：尿路感染症の治療においては通常、成人には BACTRIM®DS (DS; 倍量処方) 錠 1 錠又は BACTRIM®配合錠 2 錠を 12 時間おきに 10～14 日間投与する。細菌性赤痢の治療においては同用量を 5 日間投与する。

小児：尿路感染又は急性中耳炎の小児には推奨用量として、1 日量 (24 時間) スルファメトキサゾール 40mg/kg 及びトリメトプリム 8mg/kg を 2 回に分割して 12 時間ごとに 10 日間投与する。細菌性赤痢の治療においては同 1 日量を 5 日間投与する。この用量を体重別に下の表に示す。

2 ヶ月以上の小児

体重		用量－12 時間ごと
lb	kg	BACTRIM®配合錠
22	10	—
44	20	1 錠
66	30	1 錠半
88	40	2 錠又は DS 錠 1 錠

腎機能障害のある患者への投与：腎機能障害がある場合は、下の表に基づいて減量すること。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	推奨用量レジメン
>30	通常標準レジメン
15～30	通常レジメンの半分
<15	投与は推奨されない

・成人における慢性気管支炎の急性増悪

慢性気管支炎の急性増悪の治療においては通常、成人には BACTRIM®DS (DS) 錠 1 錠又は BACTRIM®配合錠 2 錠を 12 時間ごとに 14 日間投与する。

・ニューモシスチス・カリニ肺炎

治療

成人及び小児：ニューモシスチス・カリニ肺炎患者の治療における推奨用量は、1 日量 (24 時間) スルファメトキサゾール 75～100mg/kg 及びトリメトプリム 15～20mg/kg を同量ずつに分割して 6 時間ごとに

	<p>14～21 日間投与する。本用量の上限を体重別に下の表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">体重</th> <th>用量－6 時間ごと</th> </tr> <tr> <th>lb</th> <th>kg</th> <th>BACTRIM<sup>®</sup>配合錠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18</td> <td>8</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>16</td> <td>1 錠</td> </tr> <tr> <td>53</td> <td>24</td> <td>1 錠半</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>32</td> <td>2 錠又は DS 錠 1 錠</td> </tr> <tr> <td>88</td> <td>40</td> <td>2 錠半</td> </tr> <tr> <td>106</td> <td>48</td> <td>3 錠又は DS 錠 1 錠半</td> </tr> <tr> <td>141</td> <td>64</td> <td>4 錠又は DS 錠 2 錠</td> </tr> <tr> <td>176</td> <td>80</td> <td>5 錠又は DS 錠 2 錠半</td> </tr> </tbody> </table> <p>用量の下限 (24 時間でスルファメトキサゾール 75mg/kg 及びトリメトプリム 15mg/kg) としては、上表の用量の 75%を用いること。</p> <p><u>予防</u></p> <p>成人：成人における予防のための推奨用量は、1 日 BACTRIM<sup>®</sup>DS (DS) 錠 1 錠である。</p> <p>小児：小児には、推奨用量として 1 日量スルファメトキサゾール 750mg/m<sup>2</sup>/日及びトリメトプリム 150mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日 2 回、同量ずつに分割し、週 3 日連日経口投与する。1 日量は、スルファメトキサゾール 1600mg 及びトリメトプリム 320mg を超えないこと。小児における本用量達成の体表面積あたりの錠数を下の表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積 (m<sup>2</sup>)</th> <th>12 時間ごとの BACTRIM<sup>®</sup>配合錠</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.26</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>0.53</td> <td>半錠</td> </tr> <tr> <td>1.06</td> <td>1 錠</td> </tr> </tbody> </table> <p>・成人における旅行者下痢症</p> <p>旅行者下痢症の治療では、通常成人には BACTRIM<sup>®</sup>DS (DS) 錠 1 錠又は BACTRIM<sup>®</sup>配合錠 2 錠を 12 時間ごとに 5 日間投与すること。</p>	体重		用量－6 時間ごと	lb	kg	BACTRIM <sup>®</sup> 配合錠	18	8	—	35	16	1 錠	53	24	1 錠半	70	32	2 錠又は DS 錠 1 錠	88	40	2 錠半	106	48	3 錠又は DS 錠 1 錠半	141	64	4 錠又は DS 錠 2 錠	176	80	5 錠又は DS 錠 2 錠半	体表面積 (m <sup>2</sup> )	12 時間ごとの BACTRIM <sup>®</sup> 配合錠	0.26	—	0.53	半錠	1.06	1 錠
体重		用量－6 時間ごと																																					
lb	kg	BACTRIM <sup>®</sup> 配合錠																																					
18	8	—																																					
35	16	1 錠																																					
53	24	1 錠半																																					
70	32	2 錠又は DS 錠 1 錠																																					
88	40	2 錠半																																					
106	48	3 錠又は DS 錠 1 錠半																																					
141	64	4 錠又は DS 錠 2 錠																																					
176	80	5 錠又は DS 錠 2 錠半																																					
体表面積 (m <sup>2</sup> )	12 時間ごとの BACTRIM <sup>®</sup> 配合錠																																						
0.26	—																																						
0.53	半錠																																						
1.06	1 錠																																						
承認年月 (または米国における開発の有無)	1973 年 7 月																																						
備考	—																																						
	2) 英国 : Septrin <sup>®</sup> 2)																																						
効能・効果	本剤は、本剤の感受性菌に起因する以下の感染症の治療が適応とな																																						

	<p>る。</p> <p><u>ニューモシスチス・イロベチー肺炎（カリニ肺炎）の治療及び予防</u>  <u>トキソプラズマ症の治療及び予防</u>  <u>ノカルジア症の治療</u></p> <p>以下の感染症については、本剤に感受性の細菌によることが確認され、単剤の抗生物質より本剤の方が望ましいという妥当な理由がある場合に本剤を使用することができる。</p> <p>急性単純性尿路感染症  急性中耳炎  慢性気管支炎の急性増悪</p> <p>抗菌薬の適正な使用に関する公的ガイダンスを考慮すること。</p> <p>一般に感受性をもつ菌種  グラム陽性好気性菌；黄色ブドウ球菌、腐性ブドウ球菌、化膿レンサ球菌  グラム陰性好気性菌；クロアカ菌、インフルエンザ菌、クレブシエラ オキシトカ菌、カタラリス菌、サルモネラ属菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリア菌、エルシニア属菌</p> <p>獲得耐性が問題となる可能性がある菌種  グラム陽性好気性菌；大便レンサ球菌、エンテロコッカス・フェシウム菌、ノカルジア属菌、表在性ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌  グラム陰性好気性菌；シトロバクター属菌、エンテロバクター エロゲネス菌、大腸菌、肺炎かん菌、プロテウス・ミラビリス菌、プロテウス・ブルガリス菌、プロビデンシア属菌、セラチア菌</p> <p>固有の耐性をもつ菌種  グラム陰性好気性菌、緑膿菌、シゲラ属菌、コレラ菌</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与方法：経口投与</p> <p>胃腸障害をできる限り防ぐため、飲食物とともに本剤を服用することが望ましい。</p> <p>用量：  急性感染症に対する推奨標準用量  ・成人及び12歳以上の小児</p> <p>12時間ごとに2錠</p> <p>本用量は、体重1kgにつきトリメトプリム6mg及びスルファメトキサゾール30mgを24時間ごとに投与した場合の投与量にほぼ相当する。</p>

症状の消失が2日間持続するまでは投与を継続すること。患者の大部分は少なくとも5日間の投与を要する。7日間の治療後、臨床的な改善が認められない場合は、患者の再検査を行うこと。

急性単純性下部尿路感染では、標準用量投与の代替治療として、1～3日間の短期療法でも有効であることが示されている。

・高齢者

特に他の指示がなければ、標準用量が適用される。

・肝機能障害のある患者

肝機能障害のある患者に関するデータは得られていない。

推奨特殊用量

(特に他の指示がなければ、標準用量が適用される。)

用量を「錠」の単位で表わす場合、成人用錠剤、すなわちトリメトプリム 80mg 及びスルファメトキサゾール 400mg を意味する。この他の製剤を使用する場合は、適切に用量調節を行うこと。

・腎機能障害のある患者

成人及び12歳以上の小児(12歳未満の小児への投与に関する情報は得られていない。)

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	推奨用量
>30	標準用量
15～30	標準用量の半分
<15	推奨されない

本剤投与12時間後に採取した血液を用いて、2～3日間隔で血漿中スルファメトキサゾール濃度を測定することが望ましい。総スルファメトキサゾール濃度が150µg/mLを超えた場合は、測定値が120µg/mL未満に低下するまで投与を中断すること。

・ニューモシスチス・イロベチー肺炎(カリニ肺炎)患者

投与：高用量が推奨され、1日量として体重1kgにつきトリメトプリム 20mg 及びスルファメトキサゾール 100mg を2回以上に分割して2週間投与する。血漿又は血清中トリメトプリムの最高濃度の目安は5µg/mL以上(本剤を1時間かけて静注した場合に確認された値)である。

	<p>・ニューモシスチス・イロベチー肺炎（カリニ肺炎）の予防</p> <p>成人：以下の投与スケジュールを用いることができる。</p> <p>－ 1 日量トリメトプリム 160mg/スルファメトキサゾール 800mg を連日投与。</p> <p>－ 1 日量トリメトプリム 160mg/スルファメトキサゾール 800mg を週 3 回隔日投与。</p> <p>－ 1 日量トリメトプリム 320mg/スルファメトキサゾール 1600mg を 2 回に分割して投与し、週 3 回隔日投与。</p> <p>小児：感染リスクがある期間中は、以下の投与スケジュールを用いることができる。</p> <p>－ 標準用量を 2 回に分割して服用、連日投与。</p> <p>－ 標準用量を 2 回に分割して服用、週 3 回隔日投与。</p> <p>－ 標準用量を 2 回に分割して服用、週 3 回連日投与。</p> <p>－ 標準用量を 1 回で服用、週 3 回連日投与。</p> <p>投与日の 1 日量は、トリメトプリム 150mg/m<sup>2</sup>/日及びスルファメトキサゾール 750mg/m<sup>2</sup>/日にほぼ相当する。1 日量は、トリメトプリム 320mg 及びスルファメトキサゾール 1600mg を超えないこと。</p> <p>・ノカルジア症：最適用量についてのコンセンサスはない。成人では、1 日 6～8 錠を 3 ヶ月間まで投与されている。</p> <p>・トキソプラズマ症：本病態の治療及び予防における最適用量についてのコンセンサスはない。用量は臨床経験に基づき決定すること。ただし、予防には、ニューモシスチス・イロベチー肺炎の予防に推奨される用量が適切であると考えられる。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1986 年 10 月
備考	－
3) 独国：Eusaprim <sup>® 3)</sup>	
効能・効果	<p>トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤に感受性の病原菌によって引き起こされ、経口投与療法に適している感染症の治療</p> <p>－ 中耳炎（本剤は中耳炎の予防もしくは治療のための長期使用には適応されない）</p> <p>－ 慢性気管支炎の急性増悪</p> <p>－ ニューモシスチス・イロベチー肺炎（カリニ肺炎）</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 急性単純性輸出尿路感染</li> <li>- 性病性肉芽腫（鼠径部肉芽腫）</li> <li>- 細菌性赤痢</li> <li>- 旅行者下痢症</li> <li>- ブルセラ症</li> <li>- ノカルジア症</li> </ul> <p>注：本剤の使用にあたっては、国内であるいは国際的に認められた抗菌活性物質の適正使用に関するガイドラインを考慮すること。</p> <p>通常感受性である菌種</p> <p>好気性グラム陽性菌；ノカルジア・アステロイデス黄色ブドウ球菌（メチシリン耐性を含む）、スタフィロコッカス・ファプロフィティカス、ストレプトコッカス・アガラクティアエ</p> <p>好気性グラム陰性菌；アシネトバクター・バウマニ、ブルセラ属菌、エンテロバクター・クロアカ、カタラリス菌、サルモネラ菌（チフス菌、パラチフス菌を含む）、セラチア菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリア</p> <p>その他の細菌；クラミジア・トラコマチス、クラミドフィラ・ニューモニエ、ニューモシスティス・ジロヴェチ</p> <p>獲得耐性が問題となり得る菌種</p> <p>好気性グラム陽性菌；大便レンサ球菌、腸球菌、表在性ブドウ球菌、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、スタフィロコッカス・ホミニス、肺炎レンサ球菌</p> <p>好気性グラム陰性菌；カンピロバクター・ジェジュニ、シトロバクター・フロインディイ、大腸菌、インフルエンザ菌、クレブシエラ・オキシトカ、クレブシエラ・ニューモニエ、モルガン菌、プロテウス・ミラビリス菌、プロテウス・ブルガリス菌、シゲラ属菌</p> <p>固有の耐性菌種</p> <p>好気性グラム陰性菌；緑膿菌</p> <p>他の細菌マイコプラズマ、リケッチア、トレポネーマ・パリダム</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用量：</p> <p><b>Eusaprim®</b>フォルテ（倍量処方）錠剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・標準用量</li> </ul> <p>成人及び13歳以上の小児には、<b>Eusaprim®</b>フォルテ錠1錠を1日2回投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・婦人における単純性膀胱炎の単回治療</li> </ul>

	<p>Eusaprim<sup>®</sup>フォルテ錠 3 錠を単回投与する。</p> <p>・推奨特殊用量 性病性肉芽腫（鼠径部肉芽腫） Eusaprim<sup>®</sup>フォルテ錠 1 錠を 1 日 2 回、通常 2 週間投与する。</p> <p>ノカルジア症 Eusaprim<sup>®</sup>フォルテ錠 1 錠を 1 日 3 回 8～10 週間投与する。</p> <p>小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液 小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液には投与用のダブル計量スプーンを付属しており、大さじ部分は 1 杯で 5mL、小さじ部分は 1 杯で 2.5mL 計量できる。</p> <p>小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液 ・標準投与量 6～12 歳の小児には、小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 2 杯 1 日 2 回投与する。 6 ヶ月～5 歳の小児には、小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 1 杯 1 日 2 回投与する。 生後 6 週～5 ヶ月の乳児には、小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液を計量用小さじ 1 杯 1 日 2 回投与する。</p> <p>成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液 ・標準投与量 成人及び 13 歳以上の若年者には、成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 2 杯 1 日 2 回投与する。 6～12 歳の小児には、成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 1 杯 1 日 2 回投与する。</p> <p>小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液 ・推奨特殊用量 性病性肉芽腫（鼠径部肉芽腫） 小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 4 杯又は成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液計量用大さじ 2 杯を 1 日 2 回、通常 2 週間投与する。 ノカルジア症 小児用 EusaprimK<sup>®</sup>懸濁液を計量用大さじ 4 杯又は成人用 EusaprimE<sup>®</sup>懸濁液計量用大さじ 2 杯を 1 日 3 回 8～10 週間投与する。</p>
--	--

Eusaprim<sup>®</sup> フォルテ錠剤、小児用 EusaprimK<sup>®</sup> 懸濁液、及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup> 懸濁液

治療開始時、少なくとも最初の 5～7 日間は上記の 1 日量であるスルファメトキサゾール 2400mg 及びトリメトプリム 480mg を静脈内投与すること。

・ニューモシスチス・イロベチー肺炎（カリニ肺炎）

標準用量を 5 回まで投与する（1 日に体重 1kg につきスルファメトキサゾール 100mg 及びトリメトプリム 20mg）。治療開始時には、少なくとも最初の 48 時間は静脈内投与すること。

腎機能障害のある患者における用量に関する情報

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量
>30	標準用量
15～30	標準用量の半分
<15	禁忌

腎機能障害のある患者では、血漿中スルファメトキサゾール濃度を測定する必要がある。測定は、投与 3 日ごとに最後の投与 12 時間後に行う。総スルファメトキサゾールの血漿中濃度が 150 $\mu$ g/mL を上回っている場合は投与を中止すること。たとえば血液透析後等で、総スルファメトキサゾールの血漿中濃度が 120 $\mu$ g/mL を下回った場合は、投与を継続してもよい。

投与方法：

Eusaprim<sup>®</sup> フォルテ錠

本錠剤は十分な量の水分とともにそのままの形で飲み下す。

小児用 EusaprimK<sup>®</sup> 懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup> 懸濁液

小児用 EusaprimK<sup>®</sup> 懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup> 懸濁液は、胃腸障害を避けるため、食事のときに十分な量の水分とともに服用する。

小児用 EusaprimK<sup>®</sup> 懸濁液及び成人用 EusaprimE<sup>®</sup> 懸濁液はよく振ってから使用すること。

当該疾患が重症化している場合は、非経口投与、特に静脈内投与の方が望ましい。

	<p>投与期間：</p> <p>投与期間は原疾患及びその経過により異なる。以下の情報が目安となる。</p> <p>細菌感染では、治療期間は疾患の経過により決まる。通常、5～8日間の投与で十分である。治療の成功を持続させるためには、患者は疾患の症状が消失した後も 2～3 日間本剤の服用を続けなければならない。</p> <p><u>ニューモシスチス・イロベチー菌（カリニ菌）による肺炎の治療においては、治療を成功させるためには最低 14 日間の投与が適応となる。</u></p> <p>輸出尿路の急性単純性感染</p> <p>単純性尿路感染は、抗菌活性物質の合剤より活性物質の単剤を用いて治療を開始した方が望ましい。</p> <p>細菌性赤痢</p> <p>細菌の耐性出現により有効性が地域ごとに異なる可能性があるため、本適応における本剤の使用範囲は制限されることがある。</p> <p>下痢患者の治療の根本は十分な水分補給の維持にあることに担当医師は留意すること。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2000 年 6 月
備考	—
4) 仏国：BACTRIM <sup>®4)</sup>	
効能・効果	<p>適応症は、本薬の抗菌活性及び抗寄生虫活性、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの薬物動態学的特徴、副作用（血液及び特に皮膚）の危険性によって決まり、各国における本薬及び他の使用可能な抗生物質に対する細菌の感受性の推移を考慮すべきである。適応症及び起炎菌に応じて、ベネフィット/リスク比が良好な第一選択抗生物質を使用することが望ましい。</p> <p>適応症は感受性菌による成人（錠剤）及び小児（経口懸濁液）の感染に限られる。</p> <p>治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <u>ニューモシスチス・カリニ感染</u></li> <li>— 男性の泌尿生殖器感染、特に前立腺炎（Bactrim 成人用及び Bactrim Forte）</li> </ul>

	<p><u>免疫不全患者におけるニューモシスチス・カリニ感染予防（Bactrim 幼児・小児用、Bactrim 成人用及び Bactrim Forte）：</u></p> <p><u>- HIV 感染者及びニューモシスチス症のリスクがある患者。この場合、脳トキソプラズマ症の発現率はトリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤が投与され長期間忍容した患者を対象として行われた試験では低いと思われる</u></p> <p><u>- 骨髄移植又は臓器移植の場合</u></p> <p>さらに、他の薬剤と比較したベネフィット/リスク比、疫学及びこれら病原菌で認められた細菌耐性を考慮する。</p> <p>治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 小児及び幼児の尿路感染（Bactrim 幼児・小児用）</li> <li>- 女性の上部及び下部尿路感染、特に 65 歳未満の女性における非合併性急性膀胱炎の単回投与療法（Bactrim 成人用及び Bactrim Forte）</li> <li>- 耳炎及び副鼻腔炎、ただし細菌学的検査で証明された後</li> <li>- 特定の気管支肺感染</li> <li>- 消化器感染、及び腸チフス</li> </ul> <p>抗生物質の適正使用に関する薬局方の推奨を考慮することが望ましい。</p> <p>感受性種</p> <p>グラム陽性好気性菌：コリネバクテリウム、腸球菌、リステリア、黄色ブドウ球菌、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎レンサ球菌</p> <p>グラム陰性好気性菌：シトロバクター・フロインディイ、エンテロバクター、大腸菌、ヘモフィルス、クレブシエラ、モルガネラ、パスツレラ、プロテウス、サルモネラ、シゲラ</p> <p>嫌気性菌：ペプトストレプトコッカス</p> <p>その他：マイコバクテリウム（結核菌、アヴィウム・イントラセルラーレを除く）、ボレリア、イソスポラ・ベリ、ニューモシスチス・カリニ、スピロヘータ、トキソプラズマ</p> <p>耐性種</p> <p>グラム陽性好気性菌：マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、結核菌、シュードモナス</p>
用法・用量	用量：

	<p><b>Bactrim 成人用：</b>  通常用量は 1 回 2 錠の 12 時間間隔投与である。重症感染の場合は 1 日 6 錠の 2～3 分割投与が可能である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定例</li> <li>- 65 歳未満の女性における非合併性急性膀胱炎の単回投与療法：6 錠の単回投与</li> <li>- <u>ニューモシスチス・カリニ感染の治療：80～100mg/kg/日のスルファメトキサゾール及び 16～20mg/kg/日のトリメトプリムの 3～4 分割</u></li> <li>- <u>ニューモシスチス・カリニ感染予防：一般に 1 日 1 錠</u></li> <li>- <u>HIV 感染者：1 日 1 錠</u></li> <li>- <u>骨髄移植患者：2 錠を 1 日 2 回、移植後少なくとも 6 カ月は毎週連続 2 日</u></li> <li>- <u>臓器移植患者：1 日 2 錠～1 日 2 錠週 3 回</u></li> </ul> <p><b>Bactrim Forte（倍量処方）：</b>  通常用量は 1 錠の 12 時間間隔投与である。重症感染の場合は 1 日 3 錠まで増量できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定例</li> <li>- 65 歳未満の女性における非合併性急性膀胱炎の単回投与療法：3 錠の単回投与</li> <li>- <u>ニューモシスチス・カリニ感染の治療：80～100mg/kg/日のスルファメトキサゾール及び 16～20mg/kg/日のトリメトプリムを 3～4 分割</u></li> <li>- <u>ニューモシスチス・カリニ感染予防：一般に 1 日 1 錠を週 3 回</u></li> <li>- <u>HIV 感染者：1 日 1 錠を週 3 回</u></li> <li>- <u>骨髄移植患者：1 錠を 1 日 2 回、移植後少なくとも 6 カ月は毎週連続 2 日</u></li> <li>- <u>臓器移植患者：1 日 1 錠～1 日 1 錠週 3 回</u></li> </ul> <p><b>Bactrim 幼児・小児用：</b>  通常用量は、30mg/kg/日のスルファメトキサゾール及び 6mg/kg/日のトリメトプリムを 1 日 2 回に分割。  重症感染の場合は 50%増量できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定例</li> <li>- <u>ニューモシスチス・カリニの治療：100mg/kg/日のスルファメトキサ</u></li> </ul>
--	---

	<p><u>ゾール及び 20mg/kg/日のトリメトプリムを 1 日 2 回に分割</u>  <u>– HIV 血清検査陽性の小児におけるニューモシスチス・カリニ感染予</u>  <u>防、年齢に応じた CD4+細胞数に基づく、あるいは総リンパ球数の</u>  <u>15%未満のリンパ球数：</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>CD4+ (個/mm<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 歳未満</td> <td>750 未満</td> </tr> <tr> <td>1～5 歳</td> <td>500 未満</td> </tr> <tr> <td>6 歳以上</td> <td>200 未満</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>20～30mg/kg/日のスルファメトキサゾール及び 4～6mg/kg/日のトリメ</u>  <u>トプリムの 1 日 1 回週 3 回。</u></p> <p>腎機能不全患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– クレアチニン・クリアランス 30mL/min 超：通常用量</li> <li>– クレアチニン・クリアランス 15mL/min 超、30mL/min 未満：半量（同じ単位用量、ただし 1 日 1 回）</li> <li>– クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満：血液透析が行われている場合のみ本薬を使用する。通常用量を半減して透析後に投与する。血漿中濃度の定期的検査が推奨される。</li> </ul> <p>用法：  投与は食中が望ましい。</p>	年齢	CD4+ (個/mm <sup>3</sup> )	1 歳未満	750 未満	1～5 歳	500 未満	6 歳以上	200 未満
年齢	CD4+ (個/mm <sup>3</sup> )								
1 歳未満	750 未満								
1～5 歳	500 未満								
6 歳以上	200 未満								
承認年月（または仏国における開発の有無）	1970 年								
備考	—								

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### （1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

##### 1) 海外文献

EMBASE を用いて以下の条件で文献検索を行った（1947 年～2010 年 9 月 9 日時点）。

Cotrimoxazole (ST 合剤) 49270 件

+ *Pneumocystis carinii* pneumonia or *Pneumocystis jirovecii* pneumonia or  
*Pneumocystis pneumonia* or PCP（ニューモシスチス肺炎） 3230 件  
+ Randomized controlled trial（無作為化比較試験） 125 件

上記 125 件のうち、成人を対象として、ST 合剤単独の経口投与による PCP への効果を評価し、かつ英語表記であった 18 件を以下に示した。このうち、予防に関する文献は 16 件、治療に関する文献は 2 件であった。

#### PCP の予防（成人）に関する文献

文献番号	5)
表題名	Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection.
著者名	Dirienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT
公表文献	AIDS Research and Human Retroviruses 2002; 18:89-94
目的	HIV 感染者における ST 合剤の予防効果をダブソン及び吸入ペンタミジンと比較する
対象	HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 4 錠を分 2 で連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤群 278 例、ダブソン群 288 例、吸入ペンタミジン群 276 例
結果	治療群での PCP の 100 人・年あたりの発症率は、ST 合剤で 4.2%、ダブソンで 10.1%、吸入ペンタミジンで 9.6%であり、ST 合剤が PCP の発症を最も抑制した（それぞれ P=0.01、0.02）。

文献番号	6)
表題名	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ.
著者名	Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, Stein A, Torres RA, Giffen CA, et al.
公表文献	Journal of Infectious Diseases 2001; 184:992-7
目的	過去に副作用により ST 合剤の予防投与を中止した HIV 感染者に再度予防投与する際、1 日 1 錠を固定用量で再開する場合と、漸増で再開する場合との有効性及び安全性を比較する
対象	HIV 感染者
方法	二重盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠（漸増群では最終的に 1 日 1 錠相当）を連日

有効性評価	PCP の発症率
症例数	固定用量群 94 例、漸増群 97 例
結果	6 ヶ月間継続投与できる確率は、固定用量群で 57%、漸増群で 75%と、漸増群の方が有意に高かった (P=0.014)。また、PCP は漸増群 1 例のみの発症であり、PCP の疑いは各群 1 例ずつにみられた。
文献番号	7)
表題名	Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia: AIDS clinical trials group 268.
著者名	Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR, et al.
公表文献	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2000; 24:337-43
目的	HIV 感染者に ST 合剤を予防投与する際、1 日 2 錠を固定用量で投与する場合と、漸増法を用いて投与する場合との有効性及び安全性を比較する
対象	HIV 感染者
方法	二重盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 2 錠 (漸増群では最終的に 1 日 2 錠相当) を連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	固定用量群 186 例、漸増群 186 例
結果	有害事象による中止率は固定用量群で 33%、漸増群で 17%と、漸増群の方が有意に低かった (P=0.0002)。PCP は漸増群 1 例のみに発症した。
文献番号	8)
表題名	A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons.
著者名	El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al.
公表文献	Clinical Infectious Diseases 1999; 29:775-83
目的	HIV 感染者に ST 合剤を予防投与する際、1 日 2 錠を連日投与した場合と 1 日 2 錠を週 3 日投与した場合との有効性及び安全性を比較する
対象	HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 2 錠を連日又は 1 日 2 錠を週 3 日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	1 日 2 錠連日群 1312 例、1 日 2 錠週 3 日群 1313 例
結果	疑いを含めた PCP の発症率は、連日群で 3.5/100 人・年、週 3 日群で 4.1/100 人・年であり、リスク比に有意差はなかった。確定診断された PCP の発症率は、両群ともに 2.1/100 人・年であった。

	<p>減量又は中止に至った有害事象の発現率は、連日群で 13.9/100 人・年、週 3 日群で 6.3/100 人・年であり、連日群の方が有意に高かった (<math>P&lt;0.001</math>)。その内訳は、主に過敏症又は発疹 (連日群で 130 例、週 3 日群で 86 例 ; <math>P=0.002</math>)、血液障害 (連日群で 72 例、週 3 日群で 17 例 ; <math>P&lt;0.001</math>)、胃腸障害 (連日群で 24 例、週 3 日群で 10 例 ; <math>P=0.02</math>) であった。</p> <p>以上より、連日投与は週 3 日投与より安全性が低いものの、有効性は高かった。</p>
文献番号	9)
表題名	Randomized trial of weekly sulfadoxine/pyrimethamine vs. daily low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia after liver transplantation.
著者名	Torre-Cisneros J, De la Mata M, Pozo JC, Serrano P, Briceño J, Solórzano G, et al.
公表文献	Clinical Infectious Diseases 1999; 29:771-4
目的	肝移植後の患者に ST 合剤を予防投与した際の予防効果及び安全性をスルファドキシシン/ピリメタミンと比較する
対象	肝移植後
方法	不明 (プロスペクティブ)
用法用量	1 日 1 錠を連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤群 60 例、スルファドキシシン/ピリメタミン群 60 例
結果	<p>投与期間は 6 ヶ月であった。ST 合剤群では、白血球数減少のため投与 4 週後及び 6 週後に中止した 2 例に PCP が発症した。スルファドキシシン/ピリメタミン群では発症せず、ST 合剤群との間で発症率に有意差はみられなかった (<math>P&gt;0.05</math>)。副作用は、ST 合剤群に 11 例、スルファドキシシン/ピリメタミン群に 10 例発現した。発現内容は両群とも同様であり、白血球数減少、血小板減少症、胃腸障害、肝炎であった。</p>
文献番号	10)
表題名	A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation.
著者名	Colby C, McAfee SL, Sackstein R, Finkelstein DM, Fishman JA, Spitzer TR
公表文献	Bone Marrow Transplantation 1999; 24:897-902
目的	自己造血幹細胞移植後の患者に ST 合剤を予防投与した際の予防効果及び安全性をアトバコンと比較する
対象	自己造血幹細胞移植後

方法	不明（プロスペクティブ）
用法用量	1日2錠を連日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	ST合剤群19例、アトバコン群20例
結果	ST合剤群、アトバコン群ともに、PCPは発症しなかった。 ST合剤群では、8例がAST増加、嘔吐、血小板減少症又は好中球数減少のため投与を中止した。一方、アトバコン群では有害事象が発現しなかったことから、アトバコンは、ST合剤が服薬できない場合の第二選択薬となれると考えられる。
文献番号	11)
表題名	Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasmic encephalitis.
著者名	Antinori A, Murri R, Ammassari A, De Luca A, Linzalone A, Cingolani A, et al.
公表文献	AIDS 1995; 9:1343-50
目的	HIV感染者におけるST合剤の予防効果及び安全性をダブソン/ピリメタミン及び吸入ペンタミジンと比較する
対象	HIV感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1日2錠を隔日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	ST合剤群66例、ダブソン/ピリメタミン63例、吸入ペンタミジン群68例
結果	PCPの100人・年あたりの発症率は、ST合剤群で2.0%、ダブソン/ピリメタミン群で32.1%、吸入ペンタミジン群で10.2%であった。ST合剤の予防効果は、ダブソン/ピリメタミンより有意に優れ（P=0.007）、吸入ペンタミジンよりも優れていた。 3群間で重篤な副作用発現率に有意差はなかった。副作用による中止例は、ST合剤群で7例（皮疹4例、嘔吐、好中球減少、肝機能検査値異常各1例）、ダブソン/ピリメタミン群で7例、吸入ペンタミジン群で3例であった。ST合剤群に発現した主な副作用は、好中球減少30件、血小板減少22件、貧血10件、肝機能検査値異常13件であった。
文献番号	12)
表題名	Randomized study of sulfamethoxazole-trimethoprim versus aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of <i>pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with AIDS.
著者名	Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing S, Mathiesen LR, Skinhøj P, Nielsen JO

公表文献	Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1995; 27:217-20
目的	PCP の既往がある AIDS 患者における ST 合剤の予防効果及び安全性を吸入ペンタミジンと比較する
対象	PCP の既往がある AIDS 患者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 2 錠を分 2 で連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤群 47 例、吸入ペンタミジン群 47 例
結果	PCP の年あたりの発症率は、ST 合剤群で 2.4%、吸入ペンタミジン群で 9.0% であり、ST 合剤の方が有意に優れていた (P<0.05)。 ST 合剤群及び吸入ペンタミジン群の各 1 例が、PCP を繰り返し、死亡した。ST 合剤群 47 例のうち 8 例が発疹のため吸入ペンタミジンへ変更した。 以上より、PCP 既往のある AIDS 患者への予防効果は、ST 合剤が吸入ペンタミジンよりも優れている。
文献番号	13)
表題名	Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with human immunodeficiency virus.
著者名	Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, Hoepelman AI, Schattenkerk JK, van der Graaf Y, et al.
公表文献	Journal of Infectious Diseases 1995; 171:1632-6
目的	HIV 感染者に ST 合剤を予防投与する際、1 日 1 錠を連日投与した場合と 1 日 2 錠を連日投与した場合との有効性及び安全性を比較する
対象	HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠又は 1 日 2 錠を連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	1 日 1 錠群 131 例、1 日 2 錠群 129 例
結果	当初、ペンタミジン群を含めた 3 群比較試験をしていたが、中間解析でペンタミジン群の有効性が低いことが判明したためペンタミジンの投与を中止した。 PCP は、1 錠群及び 2 錠群ともに発症しなかった。 有害事象による中止例は 1 錠群で 23 例、2 錠群で 40 例であった。1 年後の累積有害事象発現率は、1 錠群で 18%、2 錠群で 31%であった。最も発現率の高い有害事象は発熱を伴う全身性の発疹で、1 錠群で 20 例、2 錠群で 38 例に発現した。

	以上より、1錠群と2錠群の有効性は同等であったが、副作用発現率は1錠群の方が低かったため、1日1錠が推奨される。
文献番号	14)
表題名	Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV.
著者名	Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, et al.
公表文献	Annals of Internal Medicine 1995; 122:755-61
目的	HIV感染者におけるST合剤の予防効果及び安全性をダブソン/ピリメタミンと比較する
対象	HIV感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1日4錠を分2で週3日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	ST合剤群104例、ダブソン/ピリメタミン群96例
結果	PCPは、ST合剤群には発症せず、ダブソン/ピリメタミン群には6例（うち5例は被験者の希望で予防投与を中止していた）に発症した。 副作用による中止例は、ST合剤群で10例（5例で発熱を伴う発疹、3例で胃腸障害、1例で発疹、1例で発熱）、ダブソン/ピリメタミン群で9例であった。 ST合剤はPCPの予防に有効で、忍容性も良好である。
文献番号	15)
表題名	A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.
著者名	Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al.
公表文献	New England Journal of Medicine 1995; 322:693-9
目的	HIV感染者におけるST合剤の予防効果及び安全性をダブソン及び吸入ペンタミジンと比較する
対象	HIV感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1日4錠を分2で連日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	ST合剤群276例、ダブソン群288例、吸入ペンタミジン群278例
結果	PCPの3年あたりの発症率は、ST合剤群で18%、ダブソン群で17%、吸入ペンタミジン群で21%であり、3群間で有意差はなかった（P=0.22）。CD4+細胞数

が 100/μL 未満の患者では、3 年あたりの発症率がそれぞれ 19%、22%、33%であり、有意差がみられた (P=0.04)。  
 開始用量での完了率は、ST 合剤群で 21%、ダブソン群で 25%、吸入ペンタミジン群で 88%であった。ST 合剤群に発現した主な重篤な有害事象は、白血球数減少、発熱、発疹、胃腸障害等であった。グレード 3 の臨床検査値異常がみられた割合は、いずれの群も約 40%~50%であり、3 群間で有意差はなかった。

文献番号	16)
表題名	Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia: A prospective, randomized, controlled clinical trial.
著者名	May T, Beuscart C, Reynes J, Marchou B, Leclercq P, Lebas FB, et al.
公表文献	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1995; 7:457-62
目的	HIV 感染者における ST 合剤の予防効果及び安全性を吸入ペンタミジンと比較する
対象	HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠を連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤群 106 例、吸入ペンタミジン群 108 例
結果	PCP は、ST 合剤群に 2 例、吸入ペンタミジン群に 5 例発症した。ただし、ST 合剤群の 2 例は、臨床検査値異常のため吸入ペンタミジンに変更した後に発症した。 副作用による投与群変更例は、ST 合剤群で 33 例、吸入ペンタミジン群で 5 例であり、ST 合剤群で有意に多かった (P<0.0001)。ST 合剤群に発現した有害事象は、発疹 10 例、胃腸障害 8 例、発熱 4 例、血球系の有害事象 (貧血症、好中球減少、血小板数減少) 11 例であった。ST 合剤の中止に至った有害事象の発現は治療開始 2 ヶ月以内に多かった。 以上より、PCP の予防効果は両剤とも同程度であったが、忍容性は吸入ペンタミジンの方が高かった。

文献番号	17)
表題名	A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection.
著者名	Schneider MM, Hoepelman AI, Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen

	JP, et al.
公表文献	New England Journal of Medicine 1992; 327:1836-41
目的	HIV 感染者に ST 合剤を予防投与する際、1 日 1 錠を連日投与した場合と 1 日 2 錠を連日投与した場合、又は吸入ペンタミジンを毎月投与した場合の有効性及び安全性を比較する。
対象	HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠又は 1 日 2 錠を連日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤 1 日 1 錠群 71 例、ST 合剤 1 日 2 錠群 71 例、吸入ペンタミジン群 71 例
結果	PCP は、ST 合剤群には発症せず、吸入ペンタミジン群に 6 例発症した。 有害事象による中止例は、1 日 1 錠群で 17 例、1 日 2 錠群で 18 例、吸入ペンタミジン群で 2 例であった。ST 合剤群に発現した有害事象はいずれも非重篤で、発熱、発疹、悪心、嘔吐であった。投与 3 ヶ月間の有害事象発現率は、1 日 1 錠群で 21%、1 日 2 錠群で 26%、吸入ペンタミジン群で 0%であった。ST 合剤の用量間での有害事象の内容に差はみられなかったが、有害事象発現までの平均日数は 1 日 1 錠群で 57 日、1 日 2 錠群で 16 日であり、1 日 2 錠群で短かった。以上より、ST 合剤は有害事象の発現が多いものの、予防効果は吸入ペンタミジンより優れていた。
文献番号	18)
表題名	Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients.
著者名	Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, et al.
公表文献	The Online journal of current clinical trials 1992
目的	腎移植後の患者に ST 合剤を予防投与した際の予防効果及び安全性をシプロフロキサシンと比較する
対象	腎移植後
方法	二重盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠を連日
有効性評価	PCP 及び尿路感染症の発症率
症例数	ST 合剤群 52 例、シプロフロキサシン群 51 例
結果	PCP は、ST 合剤群では発症せず、シプロフロキサシン群で 7 例に発症し（2 例は確定診断の 2 週間前に投与中止）、ST 合剤はシプロフロキサシンと比較して有意に発症を抑制した（P=0.006）。

	<p>尿路感染症又は中止を要する有害事象が発現しなかった症例は、ST 合剤群で 71%、シプロフロキサシン群で 75%であった。ST 合剤群に発現した中止を要する副作用は 9 例（発疹 3 例、そう痒 1 例、白血球数減少 2 例、血清クレアチニン上昇 2 例、傷口感染 1 例）であった。</p> <p>PCP の予防効果は、ST 合剤がシプロフロキサシンよりも優れていたが、尿路感染症の予防効果は、ST 合剤とシプロフロキサシンで同等であった。忍容性はシプロフロキサシンの方が高かった。</p>
--	---

文献番号	19)
表題名	Discontinuation of primary prophylaxis for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-Infected patients: The changes in opportunistic prophylaxis study.
著者名	Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, Monforte A d'A, et al.
公表文献	Journal of Infectious Diseases 2000; 181:1635-42
目的	HIV 感染者における ST 合剤の予防投与の中止基準を検討する
対象	CD4+細胞数が 200/ $\mu$ L 以上の HIV 感染者
方法	非盲検、無作為化、比較試験
用法用量	1 日 1 錠を連日、1 日 2 錠を連日又は 1 日 2 錠隔日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	投与中止群 355 例、投与継続群 353 例
結果	PCP は両群ともに発症しなかったことから、CD4+細胞数が 200/ $\mu$ L 以上の HIV 感染者は ST 合剤の予防投与を中止可能である。

文献番号	20)
表題名	Four different regimens for prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients.
著者名	Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E
公表文献	AIDS 1994; 8:272-4
目的	HIV 感染者における ST 合剤の予防効果及び安全性を、ピリメタミン/スルファメトピラジン、ピリメタミン/吸入ペンタミジン及びピリメタミン/ダブソンと比較する
対象	HIV 感染者
方法	無作為化、比較試験
用法用量	1 日 2 錠を週 3 日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	ST 合剤群 15 例、ピリメタミン/スルファメトピラジン群 15 例、ピリメタミン/吸入ペンタミジン群 15 例、ピリメタミン/ダブソン群 15 例

結果	PCP は ST 合剤群で発症せず、ピリメタミン/ダブソン群で 1 例発症した。また、ST 合剤群に有害事象はみられなかった。
----	---

PCP の治療（成人）に関する文献

文献番号	21)				
表題名	Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine.				
著者名	Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al.				
公表文献	Annals of Internal Medicine 1996; 124:792-802				
目的	PCP を発症した HIV 感染者に対する ST 合剤の有効性及び安全性をダブソン/TMP 及びクリンダマイシン/プリマキンと比較する				
対象	HIV 感染者				
方法	二重盲検、無作為化、比較試験				
用法用量	体重 36～50kg の患者には 1 日 9 錠を分 3、体重 51～80kg の患者には 1 日 12 錠を分 3、体重 81～99kg の患者には 1 日 15 錠を分 3				
有効性評価	投与 21 日目の治療不奏効率				
症例数	ST 合剤群 64 例、ダブソン/TMP 群 59 例、クリンダマイシン/プリマキン群 58 例				
結果	投与期間は 21 日間で、結果は以下の表のとおりであった。 治療不奏効率、死亡率、投与量の制限を要した有害事象の発現率は、3 群間で有意差はなかった。 ST 合剤群に発現した有害事象は、嘔吐 6 例、AST 増加 6 例、好中球減少 2 例等であった。				
		ST 合剤群 (n=64)	ダブソン/TMP 群 (n=59)	クリンダマイシン/ プリマキン群 (n=58)	P 値
	治療完了例 (%)	32 (50.0)	35 (59.3)	30 (51.7)	>0.2
	治療不奏効例 (%)				
	7 日目まで	5 (7.8)	3 (5.1)	3 (5.2)	>0.2
	21 日目まで	6 (9.4)	7 (11.9)	4 (6.9)	>0.2
	81 日目までの 死亡例 (%)	4 (6.3)	2 (3.4)	2 (3.4)	>0.2
有害事象により投 与量の制限を要し た例 (%)	23 (35.9)	14 (23.7)	19 (32.8)	>0.2	

文献番号	22)			
表題名	Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with AIDS.			
著者名	Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al.			
公表文献	The New England Journal of Medicine 1993; 328:1521-7			
目的	PCP を発症した HIV 感染者に対する ST 合剤の有効性及び安全性をアトバコンと比較する			
対象	HIV 感染者			
方法	二重盲検、無作為化、比較試験			
用法用量	1 日 12 錠を分 3			
有効性評価	PCP に対する治療奏効率			
症例数	ST 合剤群 162 例、アトバコン群 160 例			
結果	投与期間は 21 日間で、結果は以下の表のとおりであった。 ST 合剤群はアトバコン群よりも有害事象による中止例が多かったものの、治療不奏効例は少なく、有効性は ST 合剤群の方が高かった。			
		ST 合剤群 (n=162)	アトバコン群 (n=160)	P 値
	治療完了例 (%)	103 (64)	99 (62)	0.82
	治療不奏効例 (%)	10 (6)	28 (18)	0.002
	有害事象による中止例 (%)	33 (20)	11 (7)	0.001
死亡例 (%)	1 (0.6)	11 (7)	0.003	

小児の海外文献に関して、本項冒頭の 125 件のうち、小児を対象として ST 合剤単独の経口投与による PCP への効果を評価し、かつ英語表記であった 2 件を以下に示した。いずれも予防に関する文献であった。

#### PCP の予防（小児）に関する文献

文献番号	23)		
表題名	Evaluating a new strategy for prophylaxis to prevent <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in HIV-exposed infants in Thailand.		
著者名	Chokephaibulkit K, Chuachowong R, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Vanprapar N, Waranawat N, et al.		
公表文献	AIDS 2000; 14: 1563-9		
目的	HIV 母子感染が疑われる乳児における感染症予防計画を評価する		
対象	HIV 母子感染が疑われる乳児		

方法	非盲検
用法用量	TMP として 150mg/m <sup>2</sup> を分 2、週 3 日
有効性評価	肺炎発症率及び死亡率
症例数	383 例
結果	HIV 母子感染が疑われる 1～2 ヶ月の乳児に、ST 合剤を年齢が 6 ヶ月に到達するまで予防投与した。6 例が肺炎（種類は不明）になり、2 例が死亡したが、肺炎の発症率及び死亡率は、ともに ST 合剤による予防を徹底する前よりも低かった（発症率：13.0% vs 22.1%、死亡率：4.3% vs 8.8%）。7 例が副作用（発疹、口内炎、貧血）により中止に至った。

文献番号	24)
表題名	Comparison of Atovaquone and Azithromycin with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Prevention of Serious Bacterial Infections in Children with HIV Infection.
著者名	Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, Huang S, Paul ME, Flores MA, et al.
公表文献	CID 2005; 40: 136-45
目的	HIV 感染者における ST 合剤の予防効果及び長期の忍容性をアトバコン/アジスロマイシンと比較する
対象	HIV 感染者（3 ヶ月～19 歳）
方法	二重盲検、無作為化、比較試験
用法用量	TMP として 5mg/kg を 1 日 1 回
有効性評価	PCP の発症率
症例数	366 例（ST 合剤群 182 例、アトバコン/アジスロマイシン群 184 例）
結果	HIV 感染者に、ST 合剤又はアトバコン/アジスロマイシンを予防投与した。ニューモシスチス肺炎は ST 合剤群では 1 例、アトバコン/アジスロマイシン群では 3 例に発症した。PCP を含む感染症全般が発症しなかった 期間及び安全性は両群で同等であった。主な有害事象は、血液学的検査値異常（好中球数減少、血小板数減少等）、血液生化学的検査値異常（肝機能検査値上昇、腎機能検査値上昇、アミラーゼ上昇等）、発疹、胃腸障害、発熱、頭痛であった。

## 2) 国内文献

国内文献に関しては、医中誌のデータベースを用いて以下の検索式で検索した（2010 年 9 月 9 日時点）。

1 : (("Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination" or Co-trimoxazole) or (Sulfamethoxazole and Trimethoprim)) and ((Pneumocystis and pneumonia) or (Pneumocystis and carinii) or

(Pneumocystis and jirovecii and pneumonia)) 125 件

2 : ((コ・トリモキサゾール or コトリモキサゾール) or (スルファメトキサゾール and トリメトプリム)) and (ニューモシスティス肺炎 or ニューモシスチス肺炎 or カリニ肺炎) 361 件

3 : 1 or 2 and 原著論文 not 症例報告 27 件

上記 27 件のうち、日本人において ST 合剤の PCP への効果を検討し、用法用量の情報がある 13 件を以下に示した。

文献番号	25)
表題名	Prediction of and prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy
著者名	Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N
公表文献	Modern Rheumatology 2005; 15: 91-6
目的	中用量又は高用量コルチコステロイド治療中の結合組織病患者における PCP の危険因子を明らかにし、ST 合剤の予防投与の有用性を評価する
対象	プレドニゾロン換算で 30mg/日以上を投与された結合組織病患者
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1 日 1 錠を連日又は 1 日 3 錠を週 3 日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	予防投与群 49 例、未投与群 75 例 (予防投与群 49 例のうち 3 例は、腎機能障害、紅斑、白血球減少症、悪心により 7 日以内に投与を中止したため、予防投与群 46 例及び未投与群 78 例となった。)
結果	PCP は、予防投与群で 2 例のみに、未投与群では 7 例に発症した。 また、ロジスティック回帰分析法による PCP 発症を予測する統計モデルでは、1) 初期ステロイド投与量、2) 2 週後の末梢血リンパ球数減少 (<500/ $\mu$ L)、3) プレドニゾロン (>30 mg/日) の投与開始後 2 週間以内の免疫抑制剤の使用の 3 因子が、独立した PCP 発生の危険因子であった。これらの因子によりハイリスク群とされた 35 例 (予防投与群 21 例、未投与群 14 例) では、ST 合剤による PCP の有意な予防効果 (P = 0.039) が確認された。
文献番号	26)
表題名	ステロイド療法中の間質性肺炎患者に発症した PCP の臨床的検討
著者名	榎本達治、吾妻安良太、松本重紀、根井貴仁、平松久弥子、阿部信二、他
公表文献	日本呼吸器学会雑誌 2005; 43: 725-30
目的	ステロイド治療中の間質性肺炎患者における日和見感染症の予防方法を検討する
対象	プレドニゾロン換算で 500mg/kg 以上を 3 週間以上投与された間質性肺炎患者
方法	レトロスペクティブ

用法用量	1日1錠を連日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	74例（ST合剤投与例は15例）
結果	PCPは74例中7例に発症し、このうちST合剤が予防投与された15例では発症が認められなかった。

文献番号	27)
表題名	造血器腫瘍患者における感染予防（1） <i>Pneumocystis carinii</i> （PC）肺炎とST合剤予防投与について
著者名	森内幸美、上平憲、佐藤智子、柳迫隆夫、宮崎泰司、長井一浩、他
公表文献	臨床血液 1990; 31: 1818-22
目的	20年間に入院した造血器腫瘍患者におけるST合剤の予防投与の有無とPCP合併の有無を調査する
対象	造血器腫瘍患者
方法	レトロスペクティブ
用法用量	成人T細胞白血病患者：1日2錠を連日 成人T細胞白血病患者の一部：1日4錠を連日 成人T細胞白血病以外の患者：1日1錠を連日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	1760例（ST合剤投与例は449例）
結果	PCPは、ST合剤が予防投与された449例では発症せず、ST合剤が予防投与されていなかった1311例では26例に発症し、ST合剤の有意な予防効果がみられた（ $P<0.01$ ）。 PCP発症率は、ST合剤が予防投与されていなかった1970～1975年では2.9%であったのに対し、予防投与を広く使用するようになった1983～1989年では0.6%と有意に減少した（ $P<0.01$ ）。

文献番号	28)
表題名	Efficacy of Sulfamethoxazole-Trimethoprim Administration in the Prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonia in Patients with Connective Tissues Disease
著者名	Okada J, Kadoya A, Rana M, Ishikawa A, Iikuni Y, Kondo H
公表文献	感染症学雑誌 1999; 73: 1123-9
目的	結合組織病患者におけるST合剤のPCPの予防効果と安全性を検討する
対象	プレドニゾロン換算で40mg/日以上を投与され、リンパ球減少又は間質性肺線維症のいずれかがみられた結合組織病患者
方法	レトロスペクティブ

用法用量	1日1錠を連日（11例）又は1日2錠を連日（26例）
有効性評価	PCPの発症率
症例数	84例（ST合剤投与例は37例）
結果	<p>PCPの危険因子であるリンパ球減少又は間質性肺線維症のいずれかがみられた結合組織病患者37例にST合剤を投与し、ST合剤が投与されなかった患者47例と比較した。</p> <p>PCPは、投与群には発症せず、未投与群の2例（4.3%）に発症した。</p> <p>副作用は、1日1錠群には発現しなかったが、1日2錠群の26例中5例（19.2%）に発現し、副作用の発現率は1日2錠群で有意に高かった（<math>P&lt;0.05</math>）。1日2錠群に発現した副作用は、発疹4例、高熱1例、尿量減少1例であった。</p> <p>検査値異常は、1日1錠群では4例（36.4%）、1日2錠群では10例（38.5%）にみられた。検査値異常は、1日1錠群で白血球数減少2例、AST増加、ALT増加、高ビリルビン血症が各1例、1日2錠群で高カリウム血症5例、尿素窒素増加、血清クレアチニン増加、低ナトリウム血症各3例等であった。これらの副作用又は検査値異常により、1日1錠群では1例が、1日2錠群では11例がST合剤の投与を中止された。</p> <p>以上より、ST合剤はPCPの予防に有効であり、1日1錠投与は副作用も少なかった。</p>
文献番号	29)
表題名	PCPの集団発生に対する臨床的検討およびST合剤の予防投与
著者名	加藤大悟、小林泰之、山内洋子、奥野綾子、徳川茂樹、藤井直彦、他
公表文献	今日の移植 2009; 22: 363-7
目的	腎移植後の患者におけるST合剤のPCPの予防効果と安全性を検討する
対象	腎移植後
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1日1錠を連日、隔日又は週2日。経過に伴い徐々に減量
有効性評価	PCPの発症率
症例数	205例
結果	<p>PCPは、予防投与された205例には発症しなかった。予防投与された205例中111例は、1日1錠を連日投与された。</p> <p>また、中止例は16例（7.8%）であり、中止理由は全身倦怠感又は血清クレアチニン上昇といった副作用発現の他、服薬不遵守であった。副作用は投与中止により回復した。</p>
文献番号	30)
表題名	生体肝移植における術後感染症とドナー肝由来活性化 natural killer 細胞療法に

	よる感染予防対策
著者名	田代裕尊、石山宏平、大平真裕、天野尋暢、井手健太郎、大下彰彦、他
公表文献	日本外科感染症学会雑誌 2010; 7: 89-94
目的	生体肝移植後の患者における術後感染症の予防法を検討する
対象	生体肝移植後
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1日1錠を週2日
有効性評価	PCPの発症率
症例数	110例
結果	術後、経口投与が可能な状態となつてから、ST合剤を3ヵ月間投与した。その結果、PCPは、予防投与された110例には発症しなかった。
文献番号	31)
表題名	【臓器移植における真菌性肺炎】 腎移植施設でのPCPアウトブレイク
著者名	後藤憲彦、矢崎博久、岡慎一、小林孝彰、鈴木雅之、若山尚士、他
公表文献	移植 2010; 45: 80-8
目的	腎移植後の患者に発症したPCPの経過及び腎移植後の患者におけるPCPの予防方法を検討する
対象	腎移植後
方法	レトロスペクティブ
用法用量	予防：血清クレアチニン2mg/dL以下は1錠を週3日、2mg/dL以上は1錠を週2日 治療：1週間バクトラミン注7.5A/日投与後、治療用量のST合剤を内服
有効性評価	PCPの経過及び発症率
症例数	33例
結果	PCPを発症した33例に、治療用量のST合剤を21日間投与後、予防用量のST合剤を投与した。 治療の経過は以下のとおりであった。1例は治療初日からST合剤が経口投与され、32例は1週間のST合剤静注の後、経口投与に変更された。19例にカリウム上昇がみられ、4例では6mEq/L以上になったため、ST合剤を減量した。23例に血清クレアチニン上昇がみられた。また、32例はステロイドパルスを併用し、6例は気管内挿管を行った。3例が死亡した。 治療後の予防の経過は以下のとおりである。上述の33例のうち、初期にPCPを発症した26例に予防投与を行ったが、服薬遵守率が低く、完了は9例のみであった。このため、アウトブレイクは収まったものの、その後2年8ヵ月間で同遺伝子型のPCPが6例に発症した。そのため、ほぼ全ての腎移植後外来患者

全例に ST 合剤を 3 ヶ月間予防投与し、その後 1 年半の間、新たな発症は認められていない。

文献番号	32)				
表題名	Clinical characteristics of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with connective tissue diseases				
著者名	Sato T, Inokuma S, Maezawa R, Nakayama H, Hamasaki K, Miwa Y, et al.				
公表文献	Modern Rheumatology 2005; 15: 191-7				
目的	結合組織病患者に発症した PCP の治療経過及び二次予防について報告する				
対象	高用量ステロイド又は免疫抑制剤が投与された、結合組織病患者				
方法	レトロスペクティブ				
用法用量	ST 合剤を TMP として 1 日量 20mg/kg				
有効性評価	PCP の経過及び二次予防の効果				
症例数	9 例				
結果	<p>PCP を発症した結合組織病患者 9 例に ST 合剤 (TMP として 1 日量 20mg/kg) が投与された。治療の経過は下記の表のとおりであった。7 例で PCP に対する効果が認められ、このうち 6 例は副作用のため投与が中止されており、4 例が死亡した。死因はいずれも細菌、真菌等による二次感染であった。中止を要した副作用は、高カリウム血症、腎症、発疹、悪心又は血球減少症であった。生存した 3 例には二次予防のために、ST 合剤 1 日 1 錠の連日投与又は吸入ペンタミジンの月 1 回投与が実施されており、再発や重篤な二次感染を認めていない。</p>				
	症例	ST 合剤の効果	ST 合剤の中止の有無	併用療法	転帰
	1	無効	中止	ペンタミジン、人工呼吸	死亡
	2	無効	中止	ペンタミジン、ステロイドパルス、人工呼吸	死亡
	3	有効	中止	ペンタミジン、人工呼吸	死亡
	4	有効	中止	ペンタミジン、ステロイドパルス、人工呼吸	死亡
	5	有効	中止	ペンタミジン、ステロイドパルス	死亡
	6	有効	継続	ステロイドパルス、人工呼吸	死亡
	7	有効	中止	ペンタミジン	生存
	8	有効	中止	ペンタミジン	生存
9	有効	中止	ペンタミジン、ステロイド内服	生存	

文献番号	33)
表題名	<i>Pneumocystis carinii</i> 肺炎に対する Co-trimoxazole 予防投与法の検討
著者名	望月吉郎、岩田猛邦、種田和清、郡義明、田口善夫、南部静洋、他
公表文献	日本胸部疾患学会雑誌 1988; 26: 102-8
目的	免疫が低下している患者における ST 合剤の PCP の予防効果と安全性を検討する
対象	1 ヶ月のステロイドを投与されている、免疫が低下している患者
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1 日 2 錠を連日又は 1 日 4 錠を隔日
有効性評価	PCP の発症率
症例数	219 例 (ST 合剤投与例は 45 例)
結果	<p>ステロイドが 1 ヶ月投与され、免疫が低下している患者 219 例のうち、45 例に ST 合剤を予防投与した。</p> <p>その結果、PCP は 219 例中 2 例に発症し、予防投与された 45 例では発症しなかった。ST 合剤の平均投与日数は 46.2 日であった。</p> <p>副作用は、白血球数減少が 3 例及び皮疹が 1 例の計 4 例 (8%) にみられ、いずれの症例も ST 合剤の投与が中止された。</p>
文献番号	34)
表題名	HIV 感染者における ST 合剤と Pentamidine の使用経験
著者名	赤松えり子、楊振典、根岸昌功、増田剛太
公表文献	感染症学雑誌 1988; 62: 551-6
目的	HIV 感染者における ST 合剤の PCP の予防効果と安全性及び HIV 感染者に発症した PCP の治療経過について報告する
対象	HIV 感染者
方法	レトロスペクティブ
用法用量	<p>予防：1 日量 1~4 錠を連日</p> <p>治療：1 日量 8~12 錠を連日</p>
有効性評価	—
症例数	6 例 (予防 3 例、治療 3 例)
結果	<p>症例 1 &lt;治療&gt;：1 日量 12 錠を 9 日間投与後、副作用 (発熱、発疹、ALT 増加、AST 増加) のためペンタミジンに変更し、軽快した。</p> <p>症例 2 &lt;予防&gt;：1 日量 1 錠を 13 日間投与後、副作用 (発熱、発疹) のため中止。</p> <p>症例 3 &lt;治療&gt;：1 日量 8 錠を投与後軽快、13 日目に副作用 (発熱、発疹) のため 16 日目に中止。</p>

	<p>症例 4 &lt;治療&gt; : 1 日量 12 錠を投与後、1 ヶ月で軽快。</p> <p>症例 5 &lt;予防&gt; : PCP の既往があり、ST 合剤 1 ヶ月で軽快した。その後、1 日量 4 錠を 6 ヶ月間投与。</p> <p>症例 6 &lt;予防&gt; : 1 日量 4 錠を 6 ヶ月間投与。</p>
文献番号	35)
表題名	立て続けに発症し、腎移植後 PCP が強く疑われた間質性肺炎 7 症例の検討
著者名	福井真二、米田龍生、吉田克法、藤本清秀、平尾佳彦
公表文献	腎移植・血管外科 2008; 20: 16-22
目的	腎移植後に PCP が疑われた症例の経過を報告する
対象	腎移植後
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1 日 6 錠を分 3 で 14 日間、症状改善後は 1 日 1 錠
有効性評価	—
症例数	7 例
結果	<p>腎移植後に PCP が疑われた 7 例に ST 合剤 1 日 6 錠を分 3 で 14 日間、症状改善後は 1 日 1 錠投与した。なお、全例がステロイドパルスを用い、ST 合剤の予防投与は行われていなかった。</p> <p>その結果、6 例が軽快し、1 例が死亡した。</p> <p>死亡した 1 例は、急性前立腺炎によって入院し、入院 4 日目に PCP を発症した。ST 合剤投与、ステロイドパルス療法及び免疫抑制剤の減量、抗真菌剤の併用、呼吸補助を行ったが、入院 16 日目に気胸を合併し、胸腔ドレーンを留置したものの死亡した。</p>
文献番号	36)
表題名	全身性エリテマトーデスに合併した PCP の臨床的検討
著者名	田坂定智、長谷川直樹、山田稚子、斎藤史武、西村知泰、石坂彰敏
公表文献	日本呼吸器学会雑誌 2006; 44: 613-9
目的	全身性エリテマトーデス患者における PCP の診断に有効なバイオマーカーを検討する
対象	全身性エリテマトーデス
方法	レトロスペクティブ
用法用量	1 日 8~12 錠
有効性評価	—
症例数	6 例
結果	PCP を発症した全身性エリテマトーデス患者 6 例に ST 合剤を 1 日 8~12 錠投

	<p>与した。なお、全例がステロイドを併用し、ST 合剤の予防投与は行われていなかった。</p> <p>その結果、6 例全例で PCP は改善したものの、1 例はその後原因不明の呼吸不全で死亡した。また、3 例が汎血球減少、発熱、肝機能障害等によりペンタミジンに変更された。</p>
文献番号	37)
表題名	Complications during clinical courses of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome
著者名	Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, et al.
公表文献	Internal Medicine 2001; 40: 221-6
目的	AIDS 患者に発症した PCP の治療経過について報告する
対象	AIDS 患者
方法	レトロスペクティブ
用法用量	治療用量*
有効性評価	PCP 及び副作用の経過
症例数	<p>29 例 (ST 合剤投与例は 27 例)</p> <p>ST 合剤で治療を開始した 27 例 (ST 合剤投与例) のうち、18 例が副作用のためペンタミジンに変更した。この 18 例に、ペンタミジンで治療を開始した 2 例を加えた 20 例をペンタミジン投与例とした。また、20 例のペンタミジン投与例のうち、3 例はペンタミジンが静注及び吸入投与されたため、ペンタミジン静注投与例が 13 例、ペンタミジン吸入投与例が 10 例となった。</p>
結果	<p>治療期間を 21 日間に設定し、PCP を発症した HIV 感染者 27 例に ST 合剤が投与された。その結果、9 例が回復し、18 例が副作用のため投与が中止され、ペンタミジンに変更した。</p> <p>また、ペンタミジンで治療を開始した 2 例のうち、完了例は 1 例であった。PCP は、再発性気胸がみられた 1 例を除き回復した。</p> <p>有害事象は、ST 合剤投与例では 27 例中 24 例 (88.9%)、ペンタミジン静注投与例では 13 例中 6 例 (46.1%)、ペンタミジン吸入投与例では 10 例中 2 例 (20%) に発現した。ST 合剤投与例に発現した有害事象は、発疹 11 件、電解質異常 11 件、肝機能異常 9 件、発熱 8 件、悪心 3 件、白血球数減少 1 件、肺炎 1 件であった。肺炎の 1 例では、ST 合剤で治療を開始したが、肝機能検査値異常のためにペンタミジン静注投与に変更した。PCP の治療完了後、再発予防のために再度 ST 合剤を投与したが、高熱及び胸部に間質性陰影を認めたため、薬剤性肺炎と診断された。ST 合剤を中止後、ダブソンを投与したところ、再び肺炎が発症したため、薬剤性肺炎と確定診断された。</p>
* : 用法用量の記載はなかったが、当該文献の報告元である国立国際医療研究センターの PCP 治療マニュアルで	

は ST 合剤 15mg/kg/日 (9~12 錠/日) ×21 日、代替療法はペンタミジン 3mg/kg とされていることが企業により確認された。

小児の国内文献に関して、医中誌のデータベースを用いて以下の検索式で検索した (2011 年 2 月 23 日時点)。

1 : (((Pneumocystis/TH or Pneumocystis/AL) and (肺炎/TH or pneumonia/AL)) or ((Pneumocystis/TH or Pneumocystis/AL) and carinii/AL) or ((Pneumocystis/TH or Pneumocystis/AL) and jirovecii/AL and pneumon/AL)) or ((ニューモシスチス肺炎/AL or (肺炎-ニューモシスチス/TH or ニューモシスチス肺炎/AL) or (肺炎-ニューモシスチス/TH or カリニ肺炎/AL))) 2782 件

2 : 1 and (CK=新生児, 乳児 (1~23 ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18)) 155 件

上記 155 件のうち、日本人において ST 合剤の PCP への効果を検討した臨床試験に関する文献はなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) Peer-reviewed journal の総説

5. (1) 1) と同様に、EMBASE を用いて検索した。捕捉された Peer-reviewed journal の総説 6 件のうち、ST 合剤の PCP への効果の記載があった 3 件を以下に示した [1 件は疾病予防管理センター (CDC) ガイドラインの解説のため省略した]。

文献番号	38)
表題名	Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome.
著者名	Wofsy, CB
公表文献	Reviews of Infectious Diseases 1987; 9: S184-94
概要	PCP の治療薬には、ST 合剤とペンタミジンの 2 剤があり、これらを比較した。Winston らの報告 (1980 年) によると、非 HIV 感染者に対し 9 日以上投与した際の有効率は、ST 合剤で 85.5% (62 例中 53 例)、ペンタミジンで 63.4% (93 例中 59 例) であり、有意差はない。一方、有害事象発現率は、ST 合剤で 13.8% (80 例中 11 例)、ペンタミジンで 46.8% (404 例中 189 例) であり、ペンタミジンより ST 合剤の安全性が高いことから、ST 合剤は PCP の第一選択薬となっている。 Kovacs らの報告 (1984 年) によると、ST 合剤の有害事象発現率は、HIV 感染者では 65%、非 HIV 感染者では 12%であった。HIV 感染者では、血球減少及び発疹の発現率が高い (それぞれ 47%及び 29%)。一方、非 HIV 感染者では、血球減少は 12 例中 1 例にしかみられていない。ペンタミジンの有害事象発現率は、HIV 感染者では 47%、非 HIV 感染者では 57%であり、同等であった。

Wharton らの報告（1986 年）によると、HIV 感染者における ST 合剤とペンタミジンの治療効果をプロスペクティブに比較した結果は以下の表のとおりであった。

	ST 合剤 (n=20)	ペンタミジン (n=20)
治療完了例 (%)	5 (25)	8 (40)
治療不奏効例 (%)	5 (25)	1 (5)
有害事象による中止例 (%)	10 (50)	11 (55)

ST 合剤群に発現した、中止を要した有害事象は発疹 4 例、肝障害 4 例、白血球減少症 3 例、血小板減少症 3 例であった。ペンタミジン群には、発現率は低いものの重篤な低血糖症及び心不全が発現した。

文献番号	39)
表題名	Prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia: Too much of a good thing?
著者名	Miller, RF
公表文献	Thorax 2000; 55: S15-22
概要	<p>PCP の予防</p> <p>1) PCP の発症リスクを有する患者</p> <p>PCP のほとんどは、リンパ球の機能と数に異常のある患者に発症している。PCP の発症率は、急性リンパ性白血病の小児で 22%~43%、重症複合型免疫不全の小児で 27%~42%、横紋筋肉腫の小児で 25%以下であった。臓器移植後に予防を受けていない患者における PCP の発症率は、腎臓移植患者で 4%~10%、心臓及び心肺移植患者で 16%~43%であった。様々な試験から、糖質コルチコイドが PCP の独立危険因子であることが判明している。HIV 感染者の CD4+細胞数は、PCP 発症リスクの判断に有用である。</p> <p>2) PCP の予防を受けるべき患者</p> <p>アメリカ公衆衛生局及び IDSA (Infectious Diseases Society of America) は、HIV 感染者は、CD4+細胞数が 200/<math>\mu</math>L 未満又は口腔/咽頭カンジダの既往があれば、妊婦や多剤併用療法中の感染者を含め、PCP の一次予防を受けるべきとしている。また、CD4+細胞数が総リンパ球数の 14%未満又は AIDS 指標疾患の既往があれば、一次予防を受けるべきとしている。PCP の既往がある患者には、CD4+細胞数にかかわらず、二次予防を受けるべきとしている。多剤併用療法で CD4+細胞数が 200/<math>\mu</math>L を超えた場合、二次予防を中止できるかどうかのデータは不十分である、</p> <p>免疫抑制された非 HIV 感染者は、PCP の発症率が高く、予防を受けるべきとしている。Sepkowitz らは、20mg/日のプレドニゾロンを投与され、炎症性疾患や</p>

放射線治療、化学療法によって免疫機能が低下している患者は、予防を受けるべきとしている。

### 3) PCP の予防薬

ST 合剤の 1 日 2 錠投与は、HIV 感染者及び免疫抑制された非 HIV 感染者の両方における、PCP の予防法である。代替薬には、ダプソン、吸入ペンタミジン、アトバコンがあるが、HIV 感染者に対する効果は ST 合剤よりも劣る。予防に望ましい薬剤は、安価で簡単に入手でき、効果的で、コンプライアンスが維持されるように投与し易く、毒性は低く、多剤併用療法や化学療法/免疫抑制薬に悪影響を与えない薬剤である。PCP の予防に加え、他の微生物による感染症も合わせて予防できればなお望ましい。ST 合剤は、脳のトキソプラズマ症や細菌感染も予防できる。ST 合剤の 1 日 1 錠投与又は 1 日 2 錠を週 3 日も効果的である。

### 4) PCP 予防の長期的なベネフィット

PCP の発症率は、ST 合剤を含む予防薬により低下してきている。ロンドンの試験では、PCP による HIV 感染者の入院者数/全入院者数は、予防薬の使用前の 1986～1987 年では 23%であったが、予防法が導入された 1990～1991 年では 13%となった。

CDC の報告によると、アメリカの 90 の HIV 治療施設における PCP の発症率は、1991 年では 9.0/100 人であったが、1996 年では 5.3/100 人となった。また、PCP の予防は、CD4+細胞数が 200/ $\mu$ L 未満の HIV 感染者の寿命を延ばした。サンフランシスコの試験では、HIV 感染者の平均生存期間は、1983～1986 年では 28.4 ヶ月であったが、1988～1993 年では 38.1 ヶ月であった。生存期間の大幅な増加は PCP の患者にも見られ、感染に対する予防と治療は生存期間の延長に重要であると提言した。このベネフィットは、多剤併用療法が普及する以前に報告されていることから、PCP 予防の重要性がわかる。

### 5) ニューモシスチス・イロベチーの ST 合剤に対する耐性菌

ST 合剤に対する *E.coli* や *Klebsiella* 属の耐性菌の増加が報告されている。HIV 患者で顕著であり、耐性菌率は 1988 年→1995 年で、*E.coli* で 24%→74%、*S. aureus* で 0%→48%となった。ニューモシスチス・イロベチーは培養できないため正確な評価はできないが、SMX が作用する代謝酵素をコードするニューモシスチス・イロベチーの遺伝子 (DHPS) の変異が、ST 合剤予防が失敗した患者 27 例中 7 例から検出された。さらに、高用量の ST 合剤が無効で、ペンタミジンに変更したら回復した 1 例及び ST 合剤では再燃がみられ、ペンタミジンで回復した 1 例からも、耐性菌の存在が示唆された。その他、152 例のニューモシス

チス・イロベチーのうち、121例（79.6%）から野生型が、31例（20.4%）からDHPS変異型が検出され、変異型の致死率は野生型の3倍であった。一方、DHPS変異が必ずしも治療の失敗に繋がるわけではなく、変異型19例のうち12例では有効であったことから、DHPSの1～2箇所の変異では耐性化には繋がらないだろうとしている。TMPが作用する代謝酵素をコードする遺伝子DHFRの変異は報告されていない。

文献番号	40)
表題名	Treatment of Infections in the Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome
著者名	Smith, GH
公表文献	Archives of Internal Medicine 1994; 154: 949-73

概要

1) ST合剤によるPCPの治療  
 これまでに得られている多数の研究結果から、ST合剤をTMP量として20mg/kg/日を投与した場合、経口及び静注のいずれも、PCP治療に対してペンタミジンと同様の効果があり、AIDSであるか否かにかかわらず、患者の60%～83%の割合で有効であることが示されている。  
 ST合剤による重度の有害事象は多くなく、ST合剤はペンタミジンよりも第一選択薬としてふさわしい。しかし、ST合剤の副作用は、多剤投与の患者よりもAIDS患者でより重症化することが明らかとなっている。主な副作用は白血球減少症、血小板減少症、低ナトリウム血症、肝機能検査値の上昇、発熱、発疹である。血球減少のメカニズムは不明であるが、血中TMP量として25µg/mL、SMX量として125µg/mLを超える投与が白血球減少症に関係しているとも考えられ、血中濃度モニタリングは重度な有害事象を防止する可能性がある。ST合剤は経口投与でほぼ完全に吸収されるため、経口経路が第一選択である。経口及び静注ともに用量は同じであり、TMP量として20mg/kg/日を、4回までに分割して投与する。  
 PCP発症後の生存率は、様々な免疫不全の患者間での生存率と類似している。一方、再発頻度は全体で20%～40%であるが、AIDS患者でより高い。  
 ST合剤及びペンタミジンは、PCPの初期治療に等しく効果的であるが、ST合剤は忍容性が高いこと、重篤な有害事象がより少ないこと、及び経口投与が可能であることから、第一選択薬となった。ペンタミジンは通常、代替治療とされている。

2) PCPの予防  
 ST合剤、吸入ペンタミジン、スルファドキシシン/ピリメタミン、アトバコン、ダプソンは、PCPの予防に対し有効性を示している。ST合剤は、通常1日2錠を連日又は1日4錠を分2で隔日、無期限に投与する。

	<p>ST 合剤を 1 日 4 錠、分 2 で週 2 日投与した試験では、PCP の発生と再発に対して大きな予防効果を示した。</p> <p>別の試験では、HIV 感染者における PCP の一次予防及び二次予防効果を、ST 合剤 1 日 1 錠又は 2 錠の連日投与と吸入ペンタミジンとで比較した。PCP は、ST 合剤群では発症しなかったのに対し、吸入ペンタミジン群では 6 例に発症と、有効率に有意差がみられた (P=0.002) 。しかし、副作用が ST 合剤群の 173 例中 35 例に発現したのに対し、ペンタミジン群の 72 例には発現しなかった。</p> <p>さらに別の試験では、HIV 感染者における PCP の再発予防効果を、ST 合剤と吸入ペンタミジンとで比較した。310 例の患者のうち、PCP を再発した 50 例の内訳は、ST 合剤群 14 例、ペンタミジン群 36 例であった。1 年での再発率は ST 合剤で 3.5%、ペンタミジンで 18.5%であった。ST 合剤は、吸入ペンタミジンと比較して PCP の再発を遅らせた (P&lt;0.001) 。</p> <p>サルファ剤に不耐性の患者には、吸入ペンタミジン又はダプソンが有効と考えられる。</p>
--	---

小児の Peer-reviewed journal に関して、成人と同様に検索した。捕捉された Peer-reviewed journal の総説のうち、小児に関する総説 3 件を以下に示した。1 件が予防、2 件が予防及び治療に関する内容であった。

文献番号	41)
表題名	Evaluation and Treatment of the Human Immunodeficiency Virus-1—Exposed Infant
著者名	King SM
公表文献	Pediatrics. 2004; 114; 497-505
概要	<p>PCP は、HIV 感染者に最もよくみられ、かつ深刻な日和見感染症である。PCP の予防は、ジドブジンによる HIV 予防投与が完了する付近の生後 4~6 週目から開始し、HIV に感染していないと確定するまで続けることが推奨される。乳児に対する PCP 予防に推奨される薬剤は、ST 合剤(経口、TMP として 150mg/m<sup>2</sup>/日、1 日 1 回又は 2 回を週 3 日、1 日 2 回連日) 、ダプソン、ペンタミジン、アトバコンである。12 ヶ月以降は、「HIV に感染した小児における日和見感染症予防ガイドライン」に従うべきである。</p>

文献番号	42)
表題名	Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonitis in children
著者名	Hughes WT
公表文献	Reviews of infectious diseases. 1982; 4: 602-7
概要	軽度又は中等度の PCP を発症した小児がん患者 20 例に ST 合剤を投与した試験

では、77%の患者に有効であった。用量は、TMPとして20mg/kg/日のほうが、5mg/kg/日より有効であった。

PCPを発症した50例にST合剤又はペンタミジンを投与した試験では、ST合剤で治療を開始した77%(20/26例)及びペンタミジンで治療を開始した75%(18/24例)が回復した。ペンタミジンのみが投与された15例のうち14例に血中尿素、血中クレアチニン、血糖値の異常や注射部位の炎症がみられたが、ST合剤のみが投与された17例では1例にしかこれらの症状はみられなかった。よって、ST合剤は、ペンタミジンと同等の有効性、より良い忍容性、経口投与であるといった利点を持つことが示された。

ST合剤によるPCPの予防効果を検証したプラセボ対照二重盲検比較試験では、小児がん患者160例にST合剤又はプラセボを2年以上投与した。プラセボ群では21%(17/80例)にPCPが発症したが、ST合剤群では0%(0/80例)であった(P<0.01)。ST合剤群では上気道感染症や急性中耳炎などの感染症の発症率もプラセボ群と比較して低かった(P<0.01)。葉酸、AST、ビリルビン、ALP、イムノグロブリン、MCH、骨髄細胞、血中尿素、尿検査に両群で差はみられなかった。また、がんの増悪や、有害事象の種類及び発現率も両群で差はみられなかった。

St. Jude Children's Research Hospitalでは、ST合剤による予防投与を導入する前は発症率が4%~6%であったが、導入後は0.08%となり、投与された小児患者ではPCPは発症しなかった。

白血病に対する化学療法を受けている患者36例のうち、17例には何も投与せず、19例にはST合剤をTMPとして20mg/kg/日を14日間投与した。

PCPは、投与しなかった群では4例に、投与群では発症までの期間が長かったものの2例に発症した。このことから、治療量の投与でもニューモシスチス・イロベチーは完全に除去できず、予防には継続的な投与が必要であることが示された。

Harrisらは、小児がん患者229例にST合剤を2年間予防投与した。ST合剤が投与された例ではPCPは発症しなかった。

米国、英国、日本、オーストラリアの9つの総説(計107例)から、ST合剤のPCP治療に対する有効性が示されている。68%(73/107例)がST合剤単独で回復し、いずれの総説でも有効率は同程度であった。また、ペンタミジンで報告されている有効率とも同程度であった。さらに、1つの総説では注射剤を用いていたが、8つの総説の経口剤での結果と差はなかった。血中濃度がモニターされた試験では、血中濃度が最も低かった症例では不奏効であった。また、治療が奏効するために必要な血中濃度は、TMPとして3~5µg、SMXとして100~150µgと考えられた。

文献番号	43)
表題名	Human immunodeficiency virus infection in children
著者名	Hoernle EH.and Reid TE
公表文献	Am J Health-Syst Pharm. 1995; 52: 961-79
概要	<p>PCP は HIV 感染者に最もよくみられる日和見感染症であり、1982～1992 年に周産期に AIDS に感染した 37% (1374/3665 例) にみられた。他にも、悪性腫瘍、先天性免疫不全、栄養失調などの小児でもみられる。PCP を発症した AIDS 患者のうち、半数以上が 3～6 ヶ月で発症したことから、1 歳未満であることが主な危険因子であるといえる。PCP は、AIDS 診断時に 1～12 歳の患者では 19% (382/2027 例) にみられた一方、1 歳未満では 61% (992/1636 例) にみられた。HIV 感染者における PCP は CD4+細胞数と関連しており、ニューモシスチス肺炎と診断されてからの生存期間の中央値は、初期の試験では 1～8 ヶ月であったが、1993 年には 19 ヶ月になった。これは、PCP を早期に疑えるようになり治療が奏効したこと、抗レトロウィルス療法が普及したこと、PCP の予防が普及したことによると考えられる。</p> <p>ST 合剤による予防</p> <p>PCP の致死率が高いことから、CDC は予防のガイドラインを作成した。予防を開始する時期は、CD4+細胞数が規定値を下回った場合、リンパ球が 20%を下回った場合、又は PCP の既往がある場合とされている。ST 合剤の連日又は間欠予防投与は、小児がん患者において有効かつ忍容性も良好だったため、HIV 感染者にも推奨した。用法・用量は、TMP として 150mg/m<sup>2</sup>/日を分 2 で、連日又は週 3 回投与である。予防投与されるべき対象は、PCP の既往のある HIV 感染者、HIV 感染の否定できない 15 ヶ月未満の者、及びその他 CDC の定めた基準に合致する者としている。また、CDC は予防投与の中止基準も定めている。</p> <p>ST 合剤による副作用は、AIDS の小児の方が成人に比べて軽度かつ頻度も低い (成人では 40～83%、小児では 4～20%)。Chanock らは、ST 合剤による重篤な副作用として 2 例の脳症を報告した。1 例は、集中治療を要するチアノーゼ、低血圧、発熱、頻脈、呼吸困難がみられた。これらの症状は ST 合剤再投与により再発し、さらに蕁麻疹及び急性水頭症がみられた。もう 1 例では、発疹、発熱、過呼吸がみられた。ST 合剤再投与により全身性强直間代発作及び心肺停止となった。</p> <p>皮膚障害及び血液障害が AIDS 患者で最もよくみられる副作用であり、さらに、発熱、肝機能系酵素異常、臓器毒性が成人及び小児で報告されている。また、ST 合剤は 1 ヶ月未満の乳児には核黄疸を起こす可能性があることから推奨されない。小児における白血球数減少及び血小板数減少の発現率は報告によって異なり、0.1%未満から、12～34%であった。スティーブンス・ジョンソン症候群</p>

は 200000 回の投与につき 1 回の頻度で起こると報告されている。  
ST 合剤が忍容でなかった患者には、脱感作などの方法も報告されている。

2) メタアナリシス

5. (1) 1) と同様に、EMBASE を用いて検索した。捕捉されたメタアナリシス 6 件のうち、PCP への効果を検証していた 4 件を以下に示した。いずれも予防に関する内容であった。

文献番号	44)
表題名	Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients.
著者名	Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L
公表文献	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 3: CD005590
目的	免疫抑制下の非 HIV 患者における ST 合剤の予防効果及び安全性について、予防投与した場合と予防しなかった場合とを比較する
対象	免疫抑制下の非 HIV 患者
有効性評価	PCP の発症率
症例数	1155 例 (うち成人 635 例)
結果	<p>ST 合剤が予防投与された症例は、予防投与されていない症例と比較して、以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCP の発症率を 91%低下させた (8 試験、821 例)</li> <li>• 全体の死亡率のリスク比は 0.81 (95%CI 0.27~2.37) であった (5 試験、509 例)</li> <li>• PCP 関連の死亡率のリスク比は 0.17 (95%CI 0.03~0.94) であった (7 試験、701 例)</li> <li>• 白血球数減少、好中球減少の発現率と持続期間に一貫性はなかった</li> <li>• 有害事象発現率に有意差はなかった (4 試験、470 例)</li> </ul> <p>また、ST 合剤の 1 日 1 回連日投与と週 3 日投与の比較 (2 試験、207 例) では、PCP は発症せず、有害事象発現率にも有意差はなかった。</p>

文献番号	45)
表題名	The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.
著者名	Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD
公表文献	Journal of Clinical Epidemiology 1997; 50: 683-91
目的	HIV 感染者における ST 合剤の PCP の予防効果をダブソン/ピリメタミン又は吸入ペンタミジンと比較した際、比較の方法によって有効性の差が異なるかを検討する

対象	HIV 感染者
有効性評価	PCP の発症率
症例数	22 試験 (ST 合剤群 1484 例、ダブソン/ピリメタミン群 1547 例、吸入ペンタミジン群 1837 例)
結果	<p>PCP の発症率は、ST 合剤の方がダブソン/ピリメタミン又は吸入ペンタミジンより低かった。</p> <p>リスク比は、ST 合剤及びダブソン/ピリメタミンの間接的比較 (14 試験) では 0.37 (95%CI 0.21~0.65、P=0.03) であったが、直接的比較 (8 試験) では 0.64 (95%CI 0.45~0.90、P=0.41) であった。</p> <p>また、ST 合剤及び吸入ペンタミジンの直接的比較 (13 試験) では、0.48 (95%CI 0.36~0.65、P=0.98) であった。</p> <p>直接比較が利用できない場合以外は、直接的比較の方が考慮されるべきである。</p>
文献番号	46)
表題名	Meta-analysis of prophylactic treatments against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients.
著者名	Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M
公表文献	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1997; 15: 104-14
目的	HIV 感染者における ST 合剤の PCP の予防効果及び安全性をダブソン/ピリメタミン又は吸入ペンタミジンと比較する
対象	HIV 感染者
有効性評価	PCP の発症率
症例数	4832 例 (22 試験、うち 13 試験が ST 合剤を含む試験)
結果	<p>1) ST 合剤と吸入ペンタミジンとの比較</p> <p>13 試験から算出した有効率 (PCP の発症率) のリスク比は、ST 合剤 (1145 例) vs 吸入ペンタミジン (1081 例) で 0.59 (95%CI 0.45~0.76) であり、ST 合剤が有意に優れていた。</p> <p>中止に至った有害事象の発現率のリスク比は 4.06 (95%CI 2.40~8.83) と、ST 合剤が有意に劣っていた。</p> <p>CD4+細胞数での層別解析 (CD4+細胞数が<math>\geq 100</math> 又は<math>&lt; 100</math>) では、PCP の発症リスクは 100 未満の患者の方が低かった (<math>\geq 100</math> では 0.73、<math>&lt; 100</math> では 0.35)。また、中止に至った有害事象の発現リスクも 100 未満の患者の方が低かった (<math>\geq 100</math> では 5.86、<math>&lt; 100</math> では 2.69)。</p> <p>吸入ペンタミジンに対する有効性は、ST 合剤の低用量 (1 日 1 錠連日投与又は 1 日 2 錠週 3 日投与) と高用量 (1 日 2 錠連日投与) の間で有意差はなかった。</p> <p>2) ST 合剤とダブソン/ピリメタミンとの比較</p>

	<p>8 試験から算出した有効率（PCP の発症率）のリスク比は、ST 合剤（815 例） vs ダブソン/ピリメタミン（803 例）で 0.49（95%CI 0.26～0.92）であり、ST 合剤が有意に優れていた。</p> <p>中止に至った有害事象の発現率のリスク比は 1.08（95%CI 0.88～1.25）と、同程度であった。</p> <p>CD4+細胞数での層別解析では、吸入ペンタミジンと比較した場合と同様、PCP の発症リスクは 100 未満の患者の方が低かった（<math>\geq 100</math> では 0.59、<math>&lt; 100</math> では 0.18）。</p>
--	--

文献番号	47)
表題名	A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of <i>Pneumocystis carinii</i> prophylactic regimens.
著者名	Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS
公表文献	Archives of Internal Medicine 1996; 156: 177-88
目的	HIV 感染者における ST 合剤の PCP の予防効果及び安全性を検討する
対象	HIV 感染者
有効性評価	PCP の発症率
症例数	6583 例（35 試験、ST 合剤群は 1644 例）
結果	<p>PCP は、ST 合剤が予防投与された 1644 例のうち 86 例で発症し、その症例の多くが投与中止後に発症していた。また、用量にかかわらず、ST 合剤に忍容性があつた患者には予防投与が有効であつた。</p> <p>1 日 2 錠を連日投与から週 3 回投与に変更すると、副作用による投与中止率を 43%減少できた。ST 合剤全体の副作用による中止率は、100 人・年あたり 19%であつた。</p>

小児のメタアナリシスについて、成人と同様に検索した結果、上に示した文献番号 44)のみ捕捉された。小児のみに対する有効性の評価はなかつたものの、小児と成人の併合解析では予防投与の有効性が示されていた。また、安全性については、ST 合剤の投与中止を要する高度な有害事象の発現率は、小児では 0.0%（5 試験）、成人では 3.1%（6 試験）と、小児での安全性が成人と比較して劣ることはなかつた。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

以下 1) ～5) では、本要望内容に係る箇所に下線を付した。

#### 1) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010<sup>48)</sup>

ニューモシスチス・カリニ	第一選択薬	第二選択薬	コメント
--------------	-------	-------	------

<p>急性でなく経口薬使用可能</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub>&gt;70mmHg</li> <li>• 血清βグルカン定量によるカリニ肺炎の検出法が注目されている</li> </ul>	<p>(ST合剤4錠経口8時間ごと・21日間) 又は(ダブソン100mg経口24時間ごと+トリメトプリム5mg/kg経口1日3回・21日間)</p>	<p>[クリンダマイシン300~450mg経口6時間ごと+プリマキン15mg塩基経口24時間ごと]・21日又はアトバコン懸濁液750mgを食事とともに経口1日2回・21日</p>	<p>スルファメトキサゾールの標的酵素(Dihydropteroate synthetase)遺伝子変異が同定された。変異がSTあるいはダブソン+トリメトプリムへの耐性に結びつくかは不明。</p> <p>21日後、AIDS患者で長期抑制。</p>
<p>急性で、経口薬治療が不可能</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub>&lt;70mmHg</li> <li>• カリニ肺炎治療中に抗レトロウィルス治療を開始すべきかどうかは不明</li> </ul>	<p>[ST合剤開始15~30分前にプレドニゾンを投与。40mg経口1日2回・5日。その後20mg経口24時間ごと・11日]+[ST(トリメトプリム15mg/kg/日)静注6~8時間ごとに分割して・21日]</p>	<p>プレドニゾンを第一選択薬と同様+[クリンダマイシン600mg静注8時間ごと)+(プリマキン30mg塩基経口24時間ごと)]・21日。又はペンタミジン4mg/kg/日静注・21日。カスポファンギンは動物実験で活性あり。</p>	<p>21日後、AIDS患者で長期抑制。カリニ肺炎はHIV感染がなくステロイド未使用でも生じる可能性あり。4~8日において治療の成否を判断し、無効ならクリンダマイシン+プリマキン又はペンタミジンに代えるか、カスポファンギンを追加。</p>
<p>一次予防と治療後抑制</p>	<p>(ST合剤2錠又は1錠経口24時間ごと又はST2錠週3回)又は(ダブソン100mg経口24時間ごと)。CD4+細胞数&gt;200/μL・3ヵ月なら中止。</p>	<p>(6mL無菌用水中のペンタミジン300mgを噴霧器で4週に1回)又は(ダブソン200mg経口+ピリメタミン75mg経口+ホリナートカルシウム25mg経口-すべて週1回)又はアトバコンを食事とともに1500mg経口24時間ごと。</p>	<p>ST2錠の処方はトキソプラズマ症や他の細菌感染に交差防御効果。ダブソン+ピリメタミンはトキソプラズマ症に防御効果。アトバコン懸濁液1500mg1日1回はダブソン毎日投与及び吸入ペンタミジンと効果は同じ。</p>

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition<sup>49)</sup>

ニューモシスチス肺炎の治療

薬剤名、用法・用量	有害事象
第一選択薬 <sup>a</sup>	
TMP-SMX (5mg/kg TMP、25 mg/kg SMX) <sup>b</sup> を 6～8 時間ごとに経口投与又は静注	発熱、発疹、血球減少、肝炎、高カリウム血症、胃腸障害
その他 <sup>a</sup>	
TMP 5mg/kg を 6～8 時間ごとに経口投与+ダブソン 100mg を 1 日 1 回経口投与	溶血 (グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症)、メトヘモグロビン血症、発熱、発疹、胃腸障害
アトバコン 750mg を 1 日 2 回経口投与	発熱、発疹、胃腸障害、肝障害
クリンダマイシン 300～450mg を 6 時間ごとに経口投与又は 600mg を 6～8 時間ごとに静注+プリマキン 15～20mg/kg を 1 日 1 回静注	溶血 (グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症)、メトヘモグロビン血症、発疹、大腸炎、好中球減少症
ペンタミジン 3～4mg/kg を 1 日 1 回静注	血圧低下、高窒素血症、不整脈、膵炎、低血糖症、低カルシウム血症、好中球減少症、肝炎
トリメトレキサート 45mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回静注+ロイコボリン <sup>c</sup> 20mg/kg を 6 時間ごとに経口投与又は静注	血球減少、末梢神経障害、肝障害
補助療法	
プレドニゾン 40mg 1 日 2 回を 5 日間、40mg 1 日 1 回を 5 日間、又は 20mg 1 日 1 回を 11 日間、経口投与又は静注	免疫抑制、消化性潰瘍、高血糖症、気分変動、高血圧症

a HIV 感染者では 21 日間、非 HIV 感染者では 14 日間

b ST 合剤 4 錠に相当

c ロイコボリンはトリメトレキサートによる骨髄毒性を抑制する

ニューモシスチス肺炎の予防

薬剤名、用法用量	コメント
第一選択薬	
トリメトプリム-スルファメトキサゾール (TMP-SMX) 1 錠又は 2 錠を 1 日 1 回経口投与	TMP-SMX による軽度又は中等度の副作用が過去にみられた患者でも、安全に再投与できる。
その他	
ダブソン 50mg を 1 日 2 回又は 100mg を 1	—

日 1 回経口投与	
ダブソン 50mg を 1 日 1 回経口投与+ピリメタミン 50mg を週 1 回経口投与+ロイコボリン 25mg を週 1 回経口投与	ロイコボリンはピリメタミンによる骨髄毒性を抑制する
ダブソン 200mg を週 1 回経口投与+ピリメタミン 75mg を週 1 回経口投与+ロイコボリン 25mg を週 1 回経口投与	
ペンタミジン 300mg を月 1 回吸入	有害事象として、咳、気管支痙攣を含む
アトバコン 1500mg を 1 日 1 回経口投与	—
<u>TMP-SMX 2錠を週 3 回経口投与</u>	TMP-SMX による軽度又は中等度の副作用が過去にみられた患者でも、安全に再投与できる。

### 3) メルクマニュアル 18 版<sup>50)</sup>

治療は、トリメトプリム-スルファメトキサゾール (TMP-SMX) 4～5mg/kg、静注又は経口で 1 日 3 回を 14～21 日間行う。ニューモシスチス-ジロベジ嚢子は肺で何週間も存続するため、治療は診断が確認される以前に開始してよい。AIDS 患者でより一般的な有害作用には、発疹、好中球減少症、肝炎、及び発熱がある。代替の投与計画としては、ペンタミジン 4mg/kg、静注で 1 日 1 回；アトバコン 750mg、経口で 1 日 2 回；TMP-SMX 5mg/kg、経口で 1 日 4 回とダブソン 100mg、経口で 1 日 1 回；又はクリンダマイシン 300～900mg、静注で 6～8 時間毎とプリマキン塩基 15～30mg/日、経口、を同様に 21 日間行う。ペンタミジンの主な欠点は、腎不全、低血圧、低血糖症を含む毒性有害作用の高い発生頻度である。PaO<sub>2</sub> が 70mmHg 未満の患者には、コルチコステロイドによる補助療法が提唱されている。提案されている投与計画は、最初の 5 日間はプレドニゾン 40mg、1 日 2 回（あるいはそれと同等量）、その次の 5 日間は 40mg/日（1 日 1 回又は 20mg ずつ 2 回）、その後の治療期間は 20mg、1 日 1 回を続けるというものである。

ニューモシスチス-ジロベジ肺炎に罹患しているか、CD4+数が 200/μL 未満の HIV 感染者には、予防的に TMP-SMX 80mg/400mg、1 日 1 回を投与すべきである；この治療が耐容されなければ、ダブソン 100mg、経口で 1 日 1 回、又は噴霧式ペンタミジン 300mg、1 ヶ月 1 回を使用できる。これらの予防的な投与計画は、ニューモシスチス-ジロベジ肺炎の危険性がある非 HIV 感染者に対しても同様に適応されてよい。

入院患者におけるニューモシスチス-ジロベジ肺炎の全死亡率は 15～20%である。死亡の危険因子には、ニューモシスチス-ジロベジ肺炎の既往、高齢、及び HIV 感染者における CD4+細胞数 50/μL 未満がある。

### 4) 今日の治療指針 2010<sup>51)</sup>

スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤が第 1 選択薬である。AIDS 症例では皮疹など

の副作用が生じやすく、このときはペンタミジンをを用いる。治療期間は AIDS 症例で 3 週間、非 AIDS 症例で 2 週間が基準である。PaO<sub>2</sub> 70Torr 未満などの重症例では副腎皮質ホルモンを併用する。

処方例：下記 1)~3) のいずれかを用いる。

- 1) バクタ錠 12 錠、分 3
- 2) バクトラミン注、トリメトプリムとして 1 日 15~20mg/kg を 3 回に分けて 1~2 時間で点滴静注
- 3) ベナンボックス注射用、1 回 4mg/kg 1 日 1 回、1~2 時間で点滴静注  
重症例では 4) を併用する。
- 4) プレドニン錠 (5mg)、第 1~5 日：1 日 1mg/kg 分 2、第 6~10 日：0.5mg/kg 分 1、第 11~21 日：0.25mg/kg 分 1

#### 5) レジデントのための感染症診療マニュアル第 2 版<sup>52)</sup>

##### 治療

##### (1) 重症でない場合

- 1) ST 合剤 (バクタ<sup>®</sup>) 4 錠 (目安としてトリメトプリムにして 5mg/kg) を 8 時間毎に 2~3 週間服用 [副作用には皮疹、発熱、好中球減少症、肝機能異常、腎機能低下、血小板減少症、貧血、低ナトリウム血症、中枢神経症状 (ふるえ、失調、髄膜炎) などがある]。
- 2) 代替薬としてペンタミジン (ベナンボックス<sup>®</sup>) 3~4mg/kg/日静注を 3 週間 (副作用には低血糖・高血糖、肝機能異常、膵臓炎、貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症などがある。特に、好中球減少症は治療変更を余儀なくされる最大の原因である。稀に心臓毒性なども報告されており、徐脈、QT 延長、心室性不整脈などがある)。

##### (2) 重症な場合 (PaO<sub>2</sub><70mmHg)

- 1) ST 合剤 (バクトラミン<sup>®</sup>) をトリメトプリムで 5mg/kg を 8 時間毎に静注。同時に毎日、プレドニン<sup>®</sup>40mg を最初の 5 日間は 1 日 2 回、次の 5 日間は 1 日 1 回、さらに残りの 11 日間は 20mg を 1 日 1 回、経口投与する。
- 2) 代替薬としては、ペンタミジン 3~4mg/kg を 1 日 1 回、静注。

##### 予防

- 1) ST 合剤を 2 錠、1 日 1 回、週 3 回服用させる。もちろん、毎日 1 錠でも可。
- 2) ペンタミジン 300mg を注射用水 40mL に溶解し、月に 1~2 回吸入させる。吸入にあたっては体位を変更しながら肺全体に満遍なく薬剤がいきわたるようにする。
- 3) スルファドキシシン・ピリメタミン (ファンシダール<sup>®</sup>) を週 1 回服用する方法もペンタミジン吸入と同程度には有効と考えられており、さらに ST 合剤と同様、トキソプラズマ症の予防にもなることが示唆されている。

小児については、以下の (A) ~ (E) の教科書等で記載を確認した。ニューモシスチス肺

炎の予防及び治療に係る箇所に下線を付した。

(A) メルクマニュアル 18 版<sup>50)</sup>

小児におけるヒト免疫不全ウイルス感染症

日和見感染症の予防：ニューモシスチス肺炎の予防が、重大な免疫不全（すなわち、免疫学的カテゴリー3）を伴う HIV 感染児に適応とされている。予防的化学療法は一般に生涯にわたり継続されるが、免疫再構築（すなわち、数カ月間の免疫カテゴリー1 または 2）を認める HAART 施行中の年長の青少年および小児は、カテゴリー1 または 2 に留まっている限りは予防を中止できる場合がある。現時点では、ニューモシスチス肺炎発症の既往のある患者には、CD4+数にかかわらず終生の予防的化学療法が推奨されている。ニューモシスチスの予防は、HIV 感染女性から生まれた HIV 暴露児全てに、生後 4～6 週時に開始するよう推奨されている。連続した HIV 検出 PCR または培養により HIV が十分除外されている場合は、予防の中止が可能である。最もよく用いられる薬物はトリメトプリム/スルファメトキサゾール (TMP-SMX) であり、75mg TMP/375mg SMX/m<sup>2</sup>、経口、1 日 2 回で、1 週間に連続 3 日間（例、月曜日-火曜日-水曜日）投与するが、これに代わるスケジュールとしては、総用量は同じで、1 日 1 回、1 週間に 3 日、または 1 日 2 回、1 週間を通じて毎日もしくは隔日、などがある。5 歳以上で TMP-SMX に耐えられない患児には、ペンタミジンのエアロゾル（300mg、特別に設計された吸入器にて）を 1 ヶ月に 1 回投与してもよい。静注用ペンタミジンもまた使用されているが、効果が弱く、より毒性が強い可能性があるようである。他に代わりうるものとして、特に 5 歳未満の小児に対して、ダプソンの連日経口投与（2mg/kg、最大 100mg）がある。有用と思われる他の薬剤には、ピリメタミンのダプソンとの併用、ピリメタミン-スルファドキシム、経口アトバコンなどがある。しかしながら、これらの薬剤の経験は非常に限られており、推奨レジメンに耐容性を示さない場合または施行できない場合にのみ、これらを考慮するべきである。

(B) 今日の治療指針 2010<sup>51)</sup>

原発性免疫不全症候群

T 細胞機能低下を主体とする疾患

総合免疫不全症、DiGeorge 症候群などでは、真菌感染症やニューモシスチス肺炎予防のため抗真菌薬（イトリゾール 3～5mg/kg）や ST 合剤（バクタ 0.05～0.1g/kg） を投与することが多い。

処方例：10 歳、30kg の場合、下記の薬剤を用いる。

イトリゾールカプセル（50mg）2 カプセル 分 1

バクタ錠 2 錠 分 2

(C) 小児感染症治療ハンドブック<sup>53)</sup>

ニューモシスチス症

<p>原因菌は <i>P. jirovecii</i>。以前は原虫の <i>P. carinii</i> とされていたが、ゲノム解析の結果真菌に分類されヒト寄生性のものは <i>P. jirovecii</i>、動物寄生性のものは <i>P. jirovecii</i> とされている。</p>		
<p>ニューモシスチス肺炎</p>		
<p>軽症又は中等症</p>	<p><u>ST 合剤をトリメトプリムとして 15~20mg/kg/日、6 又は 8 時間ごと (1 回 5mg/kg) を 1 時間以上かけて点滴静注、又は分 3~4 を経口。3 週。</u></p>	<p>初期治療では経静脈投与が望ましいが、軽症から中等症で吸収不良や下痢がなく、急性肺炎も改善しているようなら全投与期間はそのまま内服治療に変更は可能である。実際は調剤と副作用の点から内服が選択されることが多い。</p>
<p>重症</p>	<p>ST 合剤をトリメトプリムとして 15~20mg/kg/日、6 又は 8 時間ごと (1 回 5mg/kg) を 1 時間以上かけて点滴静注。3 週。</p>	<p>ST 合剤の発疹や発熱などの副作用発現は高率で 40~50%が 3 週間の治療終了まで継続できない (Ann Intern Med 100:495, 1984)。 ST 合剤に対する過敏症を呈した場合でも発疹など軽度なら脱感作により 8 割以上が投与可能になる (Ann Allergy Asthma Immunol 85:241, 2000)。 副作用などにより ST 合剤の投与が難しい場合や、5~7 日間適切に使用しても効果が得られない場合は、ペンタミジンイセチオン酸塩 4mg/kg/日、24 時間ごと、5%ブドウ糖液に溶解し 1~2 時間以上かけて点滴静注、3 週 (Cancer Treat Rev 2:89, 1975)、(Ann Intern Med 105:37,1986)。</p>
<p>ニューモシスチス肺炎に対する ST 合剤の予防投与</p>		
<p>予防投与</p>	<p><u>トリメトプリムとして 150mg/m<sup>2</sup>/日又は 5mg/kg/日を分 2 で連続ないし隔日で 3 日/週投与する。</u>一次予防は非 HIV 感染者で末梢血 CD4 陽性リンパ球数が 200/mm<sup>2</sup>以上、HIV 感染者で上記の条件を満たさなくなり 3 ヶ月以上経過した場合は終了する。二次予防は終生継続する (Semin Respir Infect 17:33, 2002)。 5 歳以上で ST 合剤が使用できない場合はペンタミジンイセ</p>	<p>一次予防対象：中等量以上のステロイドを 1 ヶ月以上全身投与する場合。化学療法や臓器移植など長期免疫不全状態となる治療を行う場合。HIV 陽性母体からの出生児 (生後 1~4 ヶ月)。HIV 感染者で下記の条件を満たすもの：1~12 ヶ月児すべて；1~5 歳児で末梢血 CD4 陽性リンパ球数 500/mm<sup>2</sup>未満もしくは 15%未満；6~12 歳児で 200/mm<sup>2</sup>未満もしくは 15%未満；13 歳以上児で 200/mm<sup>2</sup>未満。 二次予防対象：ニューモシスチス肺炎治療後 HIV 感染者</p>

	チオン酸塩 300mg を注射用水 6mL に溶解し、1 回/4 週吸入させる。	
--	--	--

(D) 小児科診療ガイドライン<sup>54)</sup>

好中球減少症

抗生物質の予防投与の効果は議論の余地があるが、ST 合剤は細胞性免疫不全におけるカリニ肺炎の予防に効果的であり、重症好中球減少が長期に続く場合は、細菌感染症の頻度も減らす。

処方例：ST 合剤予防投与

バクタ又はバクトラミン C (散剤、錠剤) 0.05~0.1g/kg/日、分 2、連日又は週 3 回

先天性免疫不全症

慢性肉芽腫症では生活指導や ST 合剤やイトラコナゾール等の投与により感染をできるだけ予防することが重要であるが、IFN- $\gamma$  の投与により感染症の頻度が低下する例がある。また、造血幹細胞移植の成績はわが国では比較的良い。

処方例：慢性肉芽腫症 (体重 20kg、体表面積 0.8m<sup>2</sup>)

処方 A：イムノマックス- $\gamma$  20 万 U、週 3 回皮下注

処方 B：バクタ 1g、分 2、朝夕

処方 C：イトリゾール 100mg、分 1、朝

(E) RED BOOK 2009<sup>55)</sup>

ニューモシスチス肺炎

第一選択薬：TMP/SMX

小児の用法・用量：TMP 15mg/SMX 75mg/kg/日、経口又は静注、分 3~4 を 21 日

ニューモシスチス肺炎の 1 次及び 2 次予防

第一選択薬：TMP/SMX

小児の用法・用量：TMP 150mg/SMX 750mg/m<sup>2</sup>/日、経口、分 2 で週 3 日連続 (推奨)

TMP 150mg/SMX 750mg/m<sup>2</sup>/日、経口、1 日 1 回で週 3 日連続

TMP 150mg/SMX 750mg/m<sup>2</sup>/日、経口、分 2 で連日

TMP 150mg/SMX 750mg/m<sup>2</sup>/日、経口、分 2 で週 3 日隔日

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

(A) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (成人および青少年 HIV 感染者における日和見感染症の予防法と治療法に関するガイドライン) [CDC、国立衛生研究所 (NIH)、米国感染症学会の HIV 医学協会]<sup>56)</sup>

## 発症予防

### 一次予防の開始

予防薬として推奨されるのは TMP-SMX である [AI (以下、AI~EIII はエビデンスレベルを指す。詳細は下表を参照)]。DS (double-strength) 錠を 1 日 1 錠投与するのが望ましい (AI) が、SS (single-strength) 錠を 1 日 1 錠でも有効であり、DS 錠を 1 日 1 錠投与する場合に比べて忍容性に優れている場合もある (AI)。DS 錠 1 錠を週 3 回投与するのも有効である (BI)。TMP-SMX DS 錠を 1 日 1 錠投与すると、トキソプラズマ症や一部の一般的な呼吸器細菌感染症に対する交差防御も得られる。こうした効果は TMP-SMX の低量投与によっても得られる可能性が高い。副作用が認められても生命を脅かすほどではなく、臨床的に可能であれば、TMP-SMX による化学的予防を継続すべきである。副作用のために化学的予防を中止した場合は、有害事象が解消した後に TMP-SMX を再開することを積極的に検討すべきである (AII)。発熱や発疹等の有害事象が生じた患者には、公表されている方法に従って用量を漸増しながら投与を再開する (脱感作法) か (BI)、又は TMP-SMX の用量もしくは投与回数を少なくして再開する (CIII) ことで、忍容性が改善することがある。こうした方法で投与を再開すれば、70%の患者は治療継続が可能である。TMP-SMX に対する不耐性が認められる場合は、別の予防法として、ダブソン (BI)、ダブソン+ピリメタミン+ロイコボリン (BI)、Respirgard II ネブライザー (製造: Marquest, Englewood, Colorado) によるペンタミジンエアゾル吸入 (BI)、アトバコン (BI) 等が考えられる。

### 疾患の治療

TMP-SMX が選択治療となる (AI)。腎機能に異常がある場合は用量調節を行う必要がある。TMP-SMX はペンタミジン非経口薬と同程度に有効であり、他の治療法よりも効果が優れていることが、複数の無作為化臨床試験で示されている。急性期治療時の骨髄抑制を防ぐためにロイコボリンを追加する方法は、有効性が不確かであり、治療失敗率が高くなるというエビデンスもあるため、推奨されない (DII)。軽度~中等度の患者には、TMP-SMX の外来内服治療が非常に有効である (AI)。サルファ剤耐性を伴う変異が複数報告されているが、臨床転帰に及ぼす影響は不明である。一般に、TMP-SMX による予防にもかかわらずニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症した患者には、標準量の TMP-SMX が治療として有効である (BIII)。PCP が確認された、あるいは PCP が疑われる中等度~重度の患者 (室内空気吸入時の PaO<sub>2</sub> が 70mmHg 未満又は肺泡気・動脈血酸素分圧勾配が 35mmHg を上回る者) には補助としてステロイド薬を PCP に対する具体的な治療を開始してから可及的速やかに投与すべきであり、72 時間以内に投与すれば確実である (AI)。ステロイド薬の開始がこれより遅れた場合の効果は明らかではないが、医師の多くはこうした状況でも中等度~重度の患者にステロイド薬を慣例的に使用している (BIII)。非経口投与が必要な場合は、各プレドニゾンの用量の 75% のメチルプレドニゾロンを投与してもよい。

PCP の推奨治療期間は 21 日である (AII)。治療が奏効する確率及び実際の奏効率は、使用する薬剤や過去の PCP 発現回数、疾患重症度、免疫不全の程度、治療開始時期によって異

なる。

#### エビデンスレベル評価システム

推奨レベル	
A	有効性を示す有力なエビデンスと十分な臨床的ベネフィットによって裏付けがとれているため、必ず推奨すべきである。
B	有効性を示す中程度のエビデンスによって裏付けがとれている、又は臨床的ベネフィットは限られているが有効性を示す有力なエビデンスによって裏付けがとれているため、通常は推奨すべきである。
C	有効性を示すエビデンスが十分でないため、その使用の賛否は明示できない。又は有効性を示すエビデンスが、有害な結果（薬剤の毒性、薬物相互作用等）もしくは治療コストもしくは別のアプローチを上回るほどではないと思われる。推奨するかどうかは任意。
D	有効性の欠如又は有害な転帰を示す中程度のエビデンスによって使用すべきでないと考えられる。通常は推奨すべきでない。
E	有効性の欠如又は有害な転帰を示す十分なエビデンスによって使用すべきでないと考えられる。絶対に推奨すべきでない。
推奨の裏付けとなるエビデンスの質	
I	少なくとも1件の適切にデザインされた無作為化対照試験のエビデンス。
II	少なくとも1件の適切にデザインされた非無作為化臨床試験のエビデンス、又は複数のコホート研究もしくは症例対照分析研究のエビデンス（できれば複数の施設で得られたもの）、又は複数の時系列研究のエビデンス、又は非対照実験で得られた劇的な結果。
III	高名な権威ある専門家の臨床経験に基づく意見、記述的研究、専門家委員会の報告書から得られたエビデンス。

(B) 血管炎症候群の診療ガイドライン（日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本小児科学会、日本腎臓学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本病理学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会）<sup>57)</sup>

結節性多発動脈炎の免疫抑制療法中には、種々の日和見感染症を合併しやすい。特にニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス（CMV）感染症、真菌感染症等の感染症は重症化し死因に関連する。このため、これらの感染症の予防と早期発見、治療が重要である。ニューモシスチス肺炎の予防にはST合剤（バクタ<sup>®</sup>）の1錠/日を連日投与又は2錠/日を週2～3日の投与を行う。典型的なニューモシスチス肺炎は、乾性咳嗽、息切れ、発熱、胸部X線写真でびまん性のすりガラス様陰影を呈し、血清β-1,3-D-グルカンが高値である。確定診断は喀痰や気管支洗浄液からの*P. jirovecii*の検出であるが、ニューモシスチス肺炎の進行は急速

なため、上記所見がみられた時は、菌の検出結果を待たず治療を開始する。バクタ<sup>®</sup>（12～9錠/日）又は副作用でバクタ<sup>®</sup>が使用できない時はペントミジン静注を行う。

(C) 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン（日本リウマチ学会）<sup>58)</sup>

年齢・病歴・胸部画像所見・副腎皮質ステロイド使用量・末梢血リンパ球数などから総合的にニューモシスチス肺炎の発症リスクが高いと判断される症例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1錠又は1g/日、連日あるいは、2錠又は2g/日、週3回）による化学予防を考慮する。

(D) 造血細胞移植ガイドライン—GVHD（日本造血細胞移植学会）<sup>59)</sup>

ニューモシスチス肺炎は慢性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、あるいはペント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。

(E) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007（深在性真菌症のガイドライン作成委員会）<sup>60)</sup>

PCPの治療は薬剤の副作用が高頻度にみられる。治療はST合剤（トリメトプリムとして15～20mg/kgを目安に3回に分けて投与）が第一選択薬であるが、発疹や発熱などの副作用発現が高率であり、約50%の例において治療終了まで継続できない。しかし、ST合剤に対し過敏反応を呈した場合でも脱感作により8割以上が経口投与可能となるため、一度は試みるべきである。第二選択薬であるペントミジンも副作用発現率が高く（50%）、しかも低血圧や低血糖など重篤なものが多い。

第一選択薬

・ST合剤 4錠/回 1日3回経口投与3週間\* [AI]

\*ST合剤アレルギーの場合には、右頁（注：下表）のプロトコールに従い脱感作を行う。

ST合剤脱感作プロトコール

Day	ST合剤投与量 (g)	
	朝	夕
1	0.005	0.01
2	0.02	0.04
3	0.1	0.2
4	0.4	0.8

5	1.0	(1.0)
---	-----	-------

発赤等が認められた場合には、その投与量を増やさずに軽快するまで継続、軽快後増量

小児については、下記の学会又は組織等の診療ガイドラインで記載を確認した。

(A) The Medical Letter (Drugs for Parasitic Infections) (CDC) <sup>61)</sup>

	薬剤名	成人の用法・用量	小児の用法・用量
治療			
第一選択薬	トリメトプリム/スルファメトキサゾール	トリメトプリムとして 15mg/kg/日、経口又は静注、 分3～4、21日	トリメトプリムとして 15mg/kg/日、経口又は静注、 分3～4、21日
代替薬	プリマキン+クリンダマイシン、トリメトプリム+ダブソン、ペンタミジン、アトバコンについて、成人及び小児の用法・用量が記載されていた。		
第一選択薬	トリメトプリム/スルファメトキサゾール	1～2錠を連日又は2錠を週 3日	トリメトプリムとして 150mg/m <sup>2</sup> /日、経口、分2、 週3日
代替薬	ダブソン、ダブソン+ピリメタミン、ペンタミジン、アトバコンについて、成人及び小児の用法・用量が記載されていた。		

(B) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children (CDC、NIH、米国感染症学会の HIV 医学協会、米国小児感染症学会、米国小児科学会) <sup>62)</sup>

ST 合剤はニューモシスチス肺炎の治療に推奨されている [AI (エビデンスレベルは前述の表参照)]。HIV に感染している 2 ヶ月以上の小児の用法・用量は、トリメトプリムとして 15～20mg/kg/日を分 3～4、1 時間以上かけて静注で、21 日間である (AI)。軽度から中等度の症状で、吸収不良や下痢がない場合は、静注と同じ投与量を分 3～4 の経口投与に切り替えてもよい (AII)。HIV 感染者において、推奨されている経口投与量で、有効濃度 (トリメトプリムとして 5～10µg/mL) に到達可能である。

リスクの高い HIV 感染者のニューモシスチス肺炎予防における、有効かつ比較的 안전한薬剤は以下のとおりである。ST 合剤は高い有効性、比較的良好な安全性、広い抗菌スペクトルを持つ、安価な第一選択薬である (AI)。用法・用量は、トリメトプリムとして 150mg/m<sup>2</sup>/日 (約 5.0mg/kg/日) を分 2 で、週 3 日連続で経口投与である。1 日量はトリメトプリムとして 320mg を超えてはならない。腎機能が低下している患者では、減量が必要である。また、ST 合剤を連日投与することも可能である (AI)。

(C) 厚生労働省エイズ関連の指針等<sup>63)</sup>

カリニ肺炎対策としては年齢ごとに CD4 陽性リンパ球数 (1 歳未満 1500/ $\mu$ L 以下、1~2 歳 750/ $\mu$ L 以下、3~5 歳 500/ $\mu$ L 以下、6 歳以上 200/ $\mu$ L 以下) を考慮し、ST 合剤あるいはペンタミジンの予防投与を考慮する。

(D) 造血細胞移植ガイドライン—GVHD (日本造血細胞移植学会)<sup>59)</sup>

ニューモシスチス肺炎は慢性 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。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

ST 合剤の錠剤及び顆粒は、抗菌物質 TMP と、持続性サルファ剤 SMX を 1 : 5 の比率で配合した経口用抗菌剤であり、本邦では 1969 年から開発を進め、現在は、塩野義製薬株式会社よりバクタ<sup>®</sup>配合錠及び配合顆粒として、中外製薬株式会社よりバクトラミン<sup>®</sup>配合錠及び配合顆粒として製造販売を行っている。

バクタ配合錠及び配合顆粒は、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が、現在まで PCP に対する開発は行われていない。

また、バクトラミン<sup>®</sup>配合錠及び配合顆粒は、それぞれ 1976 年 2 月及び 1979 年 6 月に承認され、バクタ<sup>®</sup>と同じ適応を取得しているが、現在まで PCP に対する開発は行われていない。

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

文献検索の結果、本邦での臨床研究に関する文献は 13 件 (文献 25~37) であった。このうち、予防に関する文献は 10 件 (文献 25~34)、治療に関する文献は 6 件 (文献 31、32、34~37) であり、いずれもレトロスペクティブ研究であった。

予防に関する文献では、膠原病患者及び腎移植後の患者等を対象に、ST 合剤が 1 日 1~4 錠連日、隔日、週 3 日又は週 2 日投与され、いずれの文献でも、予防投与された症例では PCP の発症がほとんどみられず、ST 合剤の予防効果が確認された。

治療に関する文献では、膠原病患者<sup>32,36)</sup>、腎移植後の患者<sup>31,35)</sup>及び HIV 感染症<sup>34,37)</sup>を対象に、ST 合剤が 1 日 6~12 錠連日投与され、副作用による投与中止例及び死亡例が散見されるものの、いずれの文献でも回復した症例が認められ、ST 合剤の治療効果が確認された。

以上のことから、PCP の予防及び治療に対する ST 合剤の有効性が確認された。また、教科書や診療ガイドライン等では本剤が予防及び治療の第一選択薬として推奨されており<sup>51, 52, 56-59)</sup>、ST 合剤は本邦でも一般的に使用されている実態がうかがえた。

小児については、本邦での臨床試験に関する文献は捕捉できなかったが、教科書やガイドラインでは、本剤が小児の PCP の予防及び治療の第一選択薬として推奨されていた<sup>50, 51, 53-55, 60-63</sup>。このうち、「今日の治療指針 2010 年版」<sup>51)</sup> や「小児科診療ガイドライン」<sup>54)</sup> では、予防用量に TMP として 4~8mg/kg/日が示され、海外の承認用量である TMP として 150mg/m<sup>2</sup> (TMP として 5mg/kg に相当) が含まれていた。治療用量については、「小児感染症治療ハンドブック」<sup>53)</sup> で TMP として 15~20mg/kg/日と示されており、海外の承認用量と同じであった。

また、小児 (14 歳以下) における本剤の使用実態を把握するために、特定非営利活動法人 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の協力の下、塩野義製薬株式会社及び中外製薬株式会社が使用実態調査を行った (調査対象期間: 2011 年 6 月 1 日~2011 年 7 月 31 日)。本調査において、JPLSG 登録医療機関 163 施設のうち、141 施設から回答を得た結果、国内臨床現場での小児の PCP の予防及び治療に対する用法・用量は、教科書やガイドラインの記載と大きく異ならず、小児でも ST 合剤が本邦で一般的に使用されている実態がうかがえた。調査結果の詳細を以下に示す。

#### 小児の PCP に対する ST 合剤の使用実態調査結果

##### (1) 予防

小児の PCP に対して、本剤が予防投与された患者数は、141 施設中 132 施設の延べ 3344 人であった。また、132 施設中 129 施設で用量が体重換算により算出されていた。

用量別の患者数及び施設数 (予防) を表 1 に示す。用量が体重換算により算出され、本剤が予防投与された患者のうち、92.5% (2906/3141 例) の患者において、「TMP として 4~8mg/kg/日」の用量が投与されていた。なお、用量が体表面積換算により算出され、本剤が予防投与された患者では、99.5% (202/203 例) の患者において、「TMP として約 150mg/m<sup>2</sup>/日」の用量が投与されていた。

表 1 用量別の患者数及び施設数 (予防)

1 日あたりの用量 (TMP として)		患者数* (%)	施設数*
体重換算	4mg/kg 未満	67 (2.1%)	16
	4~8mg/kg	2906 (92.5%)	156
	8mg/kg 超	168 (5.3%)	9
	合計	3141 (100%)	181
体表面積換算	約 150mg/m <sup>2</sup>	202 (99.5%)	3
	160mg/m <sup>2</sup>	1 (0.5%)	1
	合計	203 (100%)	4

\*: 延べ数

「TMP として 4~8mg/kg/日」が投与されていた患者の用法の内訳を表 2 に示す。「1 日 2 回の週 3 日投与」が延べ 1898 人と最も多く、次いで「1 日 2 回の連日投与」が延べ 464 人であ

った。

表2 TMPとして4~8mg/kg/日が予防投与された患者の用法の内訳

1日の投与回数	1週間の投与日数	患者数
1	3	23
	4	5
	7	40
2	2	258
	3	1898
	3.5	130
	4	19
	7	464
2.5	3	20
3	3	49

## (2) 治療

小児のPCPに対して、本剤による治療を受けた患者数は、141施設中17施設の延べ22人であった。用量別の患者数及び施設数（治療）を表3に示す。

用量は、8割以上の患者において、「15~20mg/kg/日」が投与されていた。用法は、「15~20mg/kg/日」が投与されていた患者のうち「1日3回投与」が延べ15人と最も多かった。

表3 用量別の患者数及び施設数（治療）

1日あたりの用量（TMPとして）	患者数*（%）	施設数*
10mg/kg以下	4（18.2%）	4
15~20mg/kg	18（81.8%）	15
合計	22（100%）	19

\*: 延べ数

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外（米国、英国、独国、仏国）では、既に「PCPに対する予防及び治療」について、今回の要望内容に沿った用法・用量で承認されている。

文献検索の結果、外国人における無作為化比較試験に関する文献は18件であった。このう

ち、予防に関する文献は 16 件（文献 5～20）、治療に関する文献は 2 件（文献 21、22）であった。

予防に関する文献は、ほぼすべてが非盲検の無作為化比較試験であった。HIV 感染者又は肝、腎等の臓器移植後の患者に対して、ST 合剤が 1 日 1 回 1～2 錠、連日、隔日又は週 3 日投与された。これらの比較試験は、吸入ペンタミジン、ダブソン又はアトバコン等を対照薬とした比較試験と、ST 合剤の用法・用量間での比較試験に二分された。

前者では、ST 合剤の予防効果は、上述の対照薬と同程度もしくは有意に優れていた。後者では、ST 合剤の漸増群と比較して固定用量群が優れており、1 日 1 錠連日投与と 1 日 2 錠連日投与の予防効果は同程度であった。また、週 3 日投与と比較して連日投与は安全性が低く、有効性は高かった。

治療に関する文献は、いずれも二重盲検比較試験であった。PCP を発症した HIV 感染者に対して、ST 合剤が 1 日 9～15 錠（分 3）投与されていた。ST 合剤の有効性は、ダブソン/TMP 及びクリンダマイシン/プリマキン（国内未発売）と同程度であった<sup>21)</sup>。ST 合剤の有効性はアトバコンと比較して有意に優れていた<sup>22)</sup>。

メタアナリシスは 4 件（文献 44～47）であり、いずれも予防に関する文献であった。これらの文献によると、ST 合剤の予防効果は、予防投与なし、吸入ペンタミジン及びダブソンと比較して有意に優れていた。

教科書では、PCP に対する予防及び治療について、本剤が第一選択薬として推奨されている<sup>48-52)</sup>。また、CDC、NIH 及び米国感染症学会の HIV 医学協会が合同で作成した日和見感染症の予防及び治療のガイドラインでも<sup>56)</sup>、本剤が予防及び治療の第一選択薬として推奨されており、そのエビデンスは「少なくとも 1 件の適切にデザインされた無作為化対照試験に基づいた、有効性を示す有力なエビデンスと十分な臨床的ベネフィットによって裏付けがとれているため、必ず推奨すべきである」と評価されている。

このように、海外では無作為化比較試験の文献を含め、複数のメタアナリシス、教科書やガイドラインに本剤の要望内容に関する記載があり、対照薬と比較したときの有効性の程度や、用法・用量間の有効性の差は文献によって異なるものの、本剤が PCP の予防及び治療の第一選択薬に挙げられ、要望に沿った用法・用量での有効性が検証されている。

外国人と同様、日本人における PCP に対する有効性も、要望に沿った用法・用量で、レトロスペクティブ研究の文献から確認されている。また、本邦における PCP に対する予防及び治療の指針として、本邦でも HIV 感染症については上述の米国で作成された日和見感染症の予防及び治療のガイドラインが参照されており、その他の疾患でも血管炎症候群の診療ガイドライン、関節リウマチ治療薬の使用ガイドライン及び造血細胞移植ガイドラインという複数のガイドラインで本剤の使用が推奨されている<sup>56-59)</sup>。さらに、教科書では本剤が予防及び治療の第一選択薬として推奨されており<sup>48, 49)</sup>、臨床現場で広く使用されている実態がうかがえる。

以上のことから、本剤の要望内容に対する有効性のエビデンスは十分であると考えられる。

本剤の小児への適用につき、外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価を以下に示す。

海外（米国、英国、仏国）では、既に「PCP に対する予防及び治療」について小児への適応があり、米国、英国では用法・用量も設定されている。

文献検索の結果、外国人小児における無作為化比較試験に関する文献は 2 件であり、いずれも予防に関する内容であった<sup>23, 24)</sup>。HIV の可能性のある乳児に ST 合剤（TMP として 150mg/m<sup>2</sup>）を予防投与した結果、肺炎の発症率及び死亡率はともに ST 合剤による予防を徹底する前よりも低かった<sup>23)</sup>。HIV 感染者に ST 合剤（TMP として 5mg/kg）又はアトバコン/アジスロマイシンを予防投与した結果、両群とも同等の予防効果がみられた<sup>24)</sup>。

メタアナリシスでは、成人との併合解析であったものの、ST 合剤の予防効果がみられた<sup>44)</sup>。

教科書では、成人と同様、小児の PCP に対する予防及び治療について、本剤が第一選択薬として推奨されている<sup>50, 55)</sup>。また、CDC、NIH、米国感染症学会の HIV 医学協会、米國小児感染症学会及び米國小児科学会が合同で作成した小児の日和見感染症の予防及び治療のガイドラインでも、成人と同様、本剤が予防及び治療の第一選択薬として推奨されており、エビデンスレベルも高い<sup>62)</sup>。

日本人の小児については、本邦での臨床試験に関する文献は捕捉できなかったため、その成績に基づく用法・用量の妥当性は検討できなかったが、教科書やガイドラインでは、本剤が小児の PCP の予防及び治療の第一選択薬として推奨されていた<sup>51, 53, 54, 59, 60, 63)</sup>。また、これらに記載されていた用法・用量は、海外の承認用法・用量と異ならず、小児（14 歳以下）を対象とした使用実態調査の結果から、その使用実態がうかがえた。また、国内使用実態調査ならびに国内の使用実態に関する文献調査において当該用法・用量で日本人患者に使用した際に、有効性を否定する情報は得られなかった。

以上のことから、本剤の小児への適応追加に関する有効性に特段の問題はないと考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

外国人における無作為化比較試験に関する文献<sup>5-22)</sup>では、予防及び治療投与ともに、ST 合剤は、吸入ペンタミジン、ダプソン、アトバコン等の対照薬と比較して、有害事象の発現率が同程度又は有意に高かった。ST 合剤が投与された患者で発現した主な有害事象は、発疹、発熱、胃腸障害（悪心、嘔吐）、血球減少（白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少）であり、ほぼすべての文献で報告され、いずれも添付文書に記載されている。また、予防投与における有害事象の発現率は、漸増群と比較して固定用量群が、週 3 日投与と比較して連日投与が、1 日 1 錠連日投与と比較して 1 日 2 錠連日投与がそれぞれ高かった。

本邦での臨床試験に関する文献<sup>25-37)</sup>でも、海外の文献と同様に、発疹、発熱、胃腸障害、血球減少が主な有害事象として報告されているが、投与を中止する等の適切な処置により、コントロールが可能であると考えられる。

さらに、塩野義製薬株式会社及び中外製薬株式会社への安全性自発報告（2000 年 1 月 1 日

～2010年9月10日、別紙1参照)のうち、PCPの治療を目的に、本剤9錠相当(1日量)以上が投与された43例において、電解質異常、発熱、発疹、血球減少、胃腸障害が主な有害事象として発現しており、これらは文献調査の結果に沿った内容であった(表3)。また、いずれの有害事象も添付文書には記載されている。

以上のことから、要望内容に対する本剤の安全性について患者背景等が異なるため、国内外で厳密な比較は困難であるものの、国内と海外でほぼ同様の安全性のエビデンスがあると考えられる。

また、国内外の教科書やガイドライン<sup>49-52, 56)</sup>においては、治療及び予防に対する本剤の安全性情報として、高カリウム血症、低ナトリウム血症、発疹、発熱、胃腸障害、血球減少(好中球減少症、血小板減少症)、貧血、肝炎、肝機能障害、腎機能低下、中枢神経症状(ふるえ、失調、髄膜炎)が示されている。これらの有害事象はいずれも添付文書には記載されており、既に注意喚起がなされている。

表3 安全性自発報告による有害事象の種類別発現状況

有害事象(基本語)	N=43*	例数	件数
高カリウム血症		11	11
低ナトリウム血症		11	11
発熱		5	7
発疹		4	5
血小板数減少		4	4
悪心		4	4
嘔吐		4	4
食欲減退		3	3
腎機能障害		3	3
汎血球減少症		3	3
肝機能異常		2	3
無顆粒球症		2	2
肝酵素上昇		1	2
低血糖症		1	1
肝不全		1	1
AST増加		1	1
ALT増加		1	1
全身性皮疹		1	1
全身紅斑		1	1
紅斑		1	1
ざ瘡		1	1

そう痒症	1	1
シェードモナス感染	1	1
ニューモシスチスジロヴェシ肺炎	1	1
間質性肺疾患	1	1
倦怠感	1	1
横紋筋融解	1	1
腎不全	1	1
腎尿細管障害	1	1
血尿	1	1
腹部不快感	1	1
消化性潰瘍	1	1
再生不良性貧血	1	1
顆粒球数減少	1	1
血中アミラーゼ増加	1	1
電解質失調	1	1
血中ナトリウム減少	1	1
血中カリウム増加	1	1
薬物相互作用	1	1

\* : PCP (疑い含む) の治療を目的として、本剤 9 錠相当 (1 日量)  
以上が投与された症例

小児については、外国人における無作為化比較試験に関する文献では、予防投与における主な有害事象として発疹、発熱、貧血、頭痛、胃腸障害、口内炎、好中球数減少、血小板数減少、肝機能検査値上昇、腎機能検査値上昇、アミラーゼ上昇が報告され<sup>23, 24)</sup>、いずれも添付文書に記載されている。一方、本邦の臨床試験に関する文献は捕捉されなかった。

国内の教科書である小児感染症治療ハンドブックでは<sup>53)</sup>、小児の PCP だけでなくその他の感染症も含む治療時の副作用 (発現率 0.1%以上) として、発疹・皮疹、発熱、顆粒球減少症・血小板減少症、好酸球増多、悪心・嘔吐、下痢・腹痛、めまい・ふらつきが示されており、いずれも国内の添付文書に記載され、注意喚起されている。これらの副作用は、海外の文献<sup>23, 24)</sup>で報告されている主な有害事象と大きく異ならず、海外のガイドライン<sup>62)</sup>で報告されている本疾患の予防又は治療時の主な有害事象 (発疹、発熱、汎血球減少、貧血) とともに大きく異ならなかった。その他の国内の教科書やガイドラインでは、小児の PCP の予防及び治療における安全性情報は報告されていなかった。

塩野義製薬株式会社及び中外製薬株式会社への安全性自発報告 (2000 年 1 月 1 日～2010 年 9 月 10 日、別紙 3 参照) のうち、14 歳以下かつ感染予防又は PCP の治療が投与目的と推測され、投与量が確認できた 27 例 (予防 26 例、治療 1 例) において、発疹、発熱、肝障害、電解質異常、血球減少が主な有害事象として発現しており、いずれも添付文書に記載されている (表 4)。

以上のことから、予防に対する本剤の安全性について、その情報量は異なるものの、国内と海外ではほぼ同様のエビデンスがあると考ええる。

表4 安全性自発報告による有害事象の種類別発現状況（小児）

有害事象（基本語）	N=27*	例数	件数
発疹**		8	8
発熱		5	6
肝機能異常		4	5
無顆粒球症		3	3
肝障害		2	2
低ナトリウム血症		2	2
好中球減少症		2	2
貪食細胞性組織球症		2	2
移植片対宿主病		2	2
関節痛		2	2
抗利尿ホルモン不適合分泌		1	2
急性膵炎		1	1
アナフィラキシー様反応		1	1
痙攣		1	1
白質脳症		1	1
急性心不全		1	1
呼吸困難		1	1
徐脈**		1	1
スティーブンス・ジョンソン症候群		1	1
紅斑		1	1
薬疹		1	1
全身性剥脱性皮膚炎		1	1
ファンコニー症候群		1	1
水腎症		1	1
尿崩症		1	1
尿路結石		1	1
出血性膀胱炎		1	1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		1	1
腸炎			
下痢		1	1
変色便		1	1

口腔障害	1	1
播種性血管内凝固	1	1
特発性血小板減少性紫斑病	1	1
血中カリウム増加	1	1
血小板減少**	1	1
C-反応性蛋白増加	1	1

\*：14歳以下かつ感染予防又はPCPの治療が投与目的と推測され、投与量が確認できた症例  
\*\*：うち1例1件はPCPの治療を目的として投与された症例に発現

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外（米国、英国、独国、仏国）では、既に「PCPに対する予防及び治療」について、本剤の要望内容に沿った用法・用量で承認されており、国内外の教科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、海外の文献では予防及び治療に対する有効性及び安全性が無作為化比較試験で検証され、本邦の文献では臨床使用実態も認められている。

以上のことから、PCPの予防及び治療に対するST合剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

開発要望に基づき、以下の内容を「効能・効果」として設定することが適切であると考え

#### 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及びその発症抑制

##### <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：現行の効能・効果からの変更点

## 設定の根拠

本剤に対して各学会及び団体から要望された効能・効果は「PCP の予防及び治療」であった。文献調査の結果、PCP に対し、発症を抑制する効果及び治療効果が認められた。

海外での本剤の効能・効果は、尿路感染症、急性中耳炎等の急性感染症に加え、PCP の予防及び治療である。

PCP はニューモシスチス・イロベチーによって引き起こされる肺炎であることから、効能・効果の適応菌種にニューモシスチス・イロベチーを加えることは妥当であるとする。

## (2) 用法・用量について

開発要望に基づき、以下の内容を「用法・用量」として設定することが適切であるとする。

### [錠剤（顆粒）]

#### 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9～12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. ニューモシスチス肺炎への適用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。

下線：現行の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意からの変更点

## 設定の根拠

### (1) 治療に用いる場合

成人には1日量として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、とされている。

海外（米国、英国、独国、仏国）の添付文書や Harrison's Principles of Internal Medicine などの教科書では、PCP の治療における ST 合剤の推奨用量は、いずれも TMP として1日量 15～20mg/kg の範囲内で設定されている。この場合、体重 50kg の患者では TMP 量が 750～1000mg となり、治療に用いる場合の ST 合剤の1日量 9～12錠（顆粒の場合は9～12g）の TMP 量 720～960mg に概ね相当する。したがって、PCP の治療に対する ST 合剤の1日量は、海外の添付文書や教科書に記載された推奨用量に概ね相当すると考える。また、曝露量の観点から経口投与と点滴静脈内投与の薬物動態プロファイルは類似していること<sup>64</sup>から、経口剤の用法・用量は、曝露量の観点からも注射剤の用法・用量（TMP として 15～20mg/kg/日 1日3回）と同じにすることは適切であり、注射剤の用法・用量で設定された体重当たりの1日量に相当する量を、経口剤の1日量に換算して用量及びその範囲を設定することは妥当であると考えられる。

投与量については、体重のみで判断することは適当ではなく、年齢や症状を加味した上で判断する必要があると考える。なお、TMP 量 15～20mg/kg に基づき、体重から ST 合剤の投与量（錠数）を換算した場合、以下の例示のようになる。

体重 (kg)	ST 合剤の投与量 (錠数)
34～37	9
38～41	9～10
42～45	9～11
46～50	9～12
51～55	10～12
56～61	11～12
62～66	12

一方、小児の PCP の治療に対する用法・用量は、各国添付文書やガイドラインで規定されており、米国添付文書、CDC ガイドライン及び小児 HIV 感染者の日和見感染ガイドラインでは「15～20mg/kg/日（トリメトプリムとして）を3～4回に分割」、英国添付文書では「最大で 20mg/kg/日（トリメトプリムとして）を2回以上に分割」と記載されている。また、本邦における使用実態調査の結果から、治療目的で 22 例中 18 例に 15～20mg/kg/日（TMP として）の用量が投与されたことを確認している。したがって、小児の PCP の治療に対する用法・用量として「15～20mg/kg/日（TMP として）を3～4回に分割」と設定する。

ただし、小児における PCP の治療に対する用法・用量は限られた患者数からの情報であり、治療時の安全性情報も、塩野義製薬株式会社及び中外製薬株式会社への安全性自発報告（2000年1月1日～2010年9月10日）の1件と限られている。そのため、小児における PCP の治療については、上述の用法・用量の設定と共に、用法・用量に関連する使用上の注意等で「国内外の最新のガイドライン等を確認すること」等の注意喚起が必要と考える。

## (2) 発症抑制に用いる場合

メルクマニュアル 18 版（日本語版）<sup>50)</sup>では、「予防には ST 合剤を 1 日 1 回 1 錠投与する」、日和見感染症の予防及び治療のガイドライン<sup>56)</sup>では、「予防には ST 合剤 1 日 1 回 1～2 錠を連日経口投与する」と記載されている。また、「レジデントのための感染症診療マニュアル 第 2 版」<sup>52)</sup>では、PCP に対して「予防には ST 合剤 1 日 1 回 1 錠を連日又は 2 錠を週 3 回経口投与する」と記載されている。海外の添付文書並びに多くの国内外の文献及び教科書等では 1～2 錠（1～2g）と記載されているため、用法・用量に「1 日 1 回 1～2 錠（顆粒の場合は 1～2g）」と設定することは適切と考える。また、成人での週当たりの投与日数については、国内外の文献、教科書及びガイドラインにおいて、週 2～7 日投与のいずれの場合も確認されたが、その多くが連日又は週 3 日投与であるため、週当たりの投与日数を「連日又は週 3 日」と設定することは適切と考える。

一方、小児の用法・用量については、米国、英国で既に「PCP に対する予防及び治療」に対して設定され、国内外の教科書やガイドラインで、ST 合剤は本疾患の予防や治療の第一選択薬と位置づけられている<sup>50, 51, 53-55, 60, 62)</sup>。本邦の教科書である「今日の治療指針 2010 年版」<sup>51)</sup>では、「ニューモシスチス肺炎予防のため、ST 合剤（トリメトプリムとして 4～8mg/kg）を投与」と記載されており、「小児科診療ガイドライン」<sup>54)</sup>でも同様であった。これらの予防用量に、海外の承認用量である TMP として 150mg/m<sup>2</sup>（TMP として 5mg/kg に相当）が含まれていた。また、治療について、「小児感染症治療ハンドブック」<sup>53)</sup>では、「ST 合剤をトリメトプリムとして 15～20mg/kg/日」と記載されており、海外の承認用量と同じであった。

国内の小児（14 歳以下）を対象とした使用実態調査では、年間 3000 人以上の小児患者に対して本剤が予防投与されており、92.5%（2906/3141 例）の患者で 4～8mg/kg/日（TMP として）の 1 日 2 回投与が用いられていた。このように、国内での使用実態は、国内外の教科書やガイドライン及び海外添付文書と異なるものではないことが確認されたことから、小児の PCP の発症抑制に対する用法・用量は「TMP として 4～8mg/kg/日の 1 日 2 回投与」が妥当と考える。小児での週当たりの投与日数についても、海外の添付文書並びに国内外の教科書及びガイドラインでは「連日又は週 3 日」と記載されている。さらに、使用実態調査の結果から、「TMP として 4～8mg/kg/日を 2 回に分割」して投与された延べ 2769 名の患者のうち、延べ 1898 名（68.5%）が「1 日 2 回の週 3 日投与」、延べ 464 名（16.8%）が「1 日 2 回の連日投与」されていた。したがって、成人と同様に、小児の発症抑制に対する週当たりの投与日数についても、「連日又は週 3 日」と設定することは適切と考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

成人について、本剤の PCP の発症抑制及び治療に対する有効性及び安全性は、国内外ともに認められている。また、本邦の教科書及び診療ガイドライン等で本剤が第一選択薬として

推奨されていること、及び臨床現場において多くの使用実績があることを確認した。したがって、本要望内容におけるエビデンス及び臨床使用実態に不足はないと考える。

一方、小児については、PCP の発症抑制及び治療に対する本剤の有効性及び安全性は国内外の教科書及び診療ガイドライン等で第一選択薬として推奨されている。発症抑制については本邦における使用実態調査の結果においても十分な使用実態が確認されたことから不足はないと考えるが、治療については本邦の臨床使用実態としては限られた情報しか得られていないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

小児における PCP の治療に対する用法・用量は限られた患者数からの情報であり、治療時の安全性情報も限られているため、用法・用量の設定と共に、用法・用量に関連する使用上の注意において「国内外の最新のガイドライン等を確認すること」等の注意喚起が必要と考える。

## 10. 備考

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リスクを有する患者を対象とする旨を注意喚起する必要があると考える。

なお、現行の添付文書「11. その他の注意」の項に記載されている、適応外疾患（カリニ肺炎）に対する高用量（用法・用量外）投与例において発現することが報告されている重篤な副作用（高カリウム血症、低ナトリウム血症）については、「4. (1) 重大な副作用」の項において注意喚起を行うことが適切と考える。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 BACTRIM<sup>®</sup> 2010 年 7 月更新 (Roche)
- 2) 英国添付文書 Septrin<sup>®</sup> 2009 年 7 月更新 (Aspen Europe)
- 3) 独国添付文書 Eusaprim<sup>®</sup> 2008 年 12 月更新 (Aspen Europe)
- 4) 仏国添付文書 BACTRIM<sup>®</sup> 2004 年 10 月更新 (Roche)
- 5) Dirienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of Patients with advanced HIV infection. AIDS Research and Human Retroviruses 2002; 18:89-94.

- 6) Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, Stein A, Torres RA, Giffen CA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 184:992-997.
- 7) Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS clinical trials group 268. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000; 24:337-343.
- 8) El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:775-783.
- 9) Torre-Cisneros J, De la Mata M, Pozo JC, Serrano P, Briceño J, Solórzano G, et al. Randomized trial of weekly sulfadoxine/pyrimethamine vs. daily low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia after liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:771-774.
- 10) Colby C, McAfee SL, Sackstein R, Finkelstein DM, Fishman JA, Spitzer TR. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24:897-902.
- 11) Antinori A, Murri R, Ammassari A, De Luca A, Linzalone A, Cingolani A, et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1995; 9:1343-1350.
- 12) Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing S, Mathiesen LR, Skinhøj P, Nielsen JO. Randomized study of sulfamethoxazole-trimethoprim versus aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1995; 27:217-220.
- 13) Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, Hoepelman AI, Schattenkerk JK, van der Graaf Y, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171:1632-1636.
- 14) Podzamecz D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, Casanova A, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122:755-761.
- 15) Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized

- trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1995; 322:693-699.
- 16) May T, Beuscart C, Reynes J, Marchou B, Leclercq P, Lebas FB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1995; 7:457-462.
  - 17) Schneider MM, Hoepelman AI, Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii*. *New England Journal of Medicine* 1992; 327:1836-1841.
  - 18) Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *The Online journal of current clinical trials* 1992
  - 19) Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, Monforte A d'A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-Infected patients: The changes in opportunistic prophylaxis study. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181:1635-1642.
  - 20) Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8:272-274.
  - 21) Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Annals of Internal Medicine* 1996; 124:792-802.
  - 22) Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:1521-1527.
  - 23) Chokephaibulkit K, Chuachoowong R, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Vanprapar N, Waranawat N, et al. Evaluating a new strategy for prophylaxis to prevent *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-exposed infants in Thailand. *AIDS* 2000; 14: 1563-1569.
  - 24) Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, Huang S, Paul ME, Flores MA, et al. Comparison of Atovaquone and Azithromycin with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Prevention of Serious Bacterial Infections in Children with HIV Infection. *CID* 2005; 40: 136-145.
  - 25) Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium-

- or high-dose corticosteroid therapy. *Modern Rheumatology* 2005; 15: 91-96.
- 26) 榎本達治、吾妻安良太、松本重紀、根井貴仁、平松久弥子、阿部信二、他. ステロイド療法中の間質性肺炎患者に発症したニューモシスチス肺炎の臨床的検討 日本呼吸器学会雑誌 2005; 43: 725-730.
- 27) 森内幸美、上平憲、佐藤智子、柳迫隆夫、宮崎泰司、長井一浩、他. 造血器腫瘍患者における感染予防 (1) *Pneumocystis carinii* (PC) 肺炎と ST 合剤予防投与について 臨床血液 1990; 31: 1818-1822.
- 28) Okada J, Kadoya A, Rana M, Ishikawa A, Iikuni Y, Kondo H. Efficacy of Sulfamethoxazole-Trimethoprim Administration in the Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with Connective Tissues Disease. *感染症学雑誌* 1999; 73: 1123-1129.
- 29) 加藤大悟、小林泰之、山内洋子、奥野綾子、徳川茂樹、藤井直彦、他. ニューモシスチス肺炎の集団発生に対する臨床的検討および ST 合剤の予防投与 今日の移植 2009; 22: 363-367.
- 30) 田代裕尊、石山宏平、大平真裕、天野尋暢、井手健太郎、大下彰彦、他. 生体肝移植における術後感染症とドナー肝由来活性化 natural killer 細胞療法による感染予防対策日本外科感染症学会雑誌 2010; 7: 89-94.
- 31) 後藤憲彦、矢崎博久、岡慎一、小林孝彰、鈴木雅之、若山尚士、他. 【臓器移植における真菌性肺炎】 腎移植施設でのニューモシスチス肺炎アウトブレイク 移植 2010; 45: 80-88.
- 32) Sato T, Inokuma S, Maezawa R, Nakayama H, Hamasaki K, Miwa Y, et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Modern Rheumatology* 2005; 15: 191-197.
- 33) 望月吉郎、岩田猛邦、種田和清、郡義明、田口善夫、南部静洋、他. *Pneumocystis carinii* 肺炎に対する Co-trimoxazole 予防投与方法の検討 日本胸部疾患学会雑誌 1988; 26:102-108.
- 34) 赤松えり子、楊振典、根岸昌功、増田剛太. HIV 感染者における ST 合剤と Pentamidine の使用経験 感染症学雑誌 1988; 62: 551-556.
- 35) 福井真二、米田龍生、吉田克法、藤本清秀、平尾佳彦. 立て続けに発症し、腎移植後ニューモシスチス肺炎が強く疑われた間質性肺炎 7 症例の検討 腎移植・血管外科 2008; 20: 16-22.
- 36) 田坂定智、長谷川直樹、山田稚子、斎藤史武、西村知泰、石坂彰敏. 全身性エリテマトーデスに合併したニューモシスチス肺炎の臨床的検討 日本呼吸器学会雑誌 2006; 44: 613-619.
- 37) Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, et al. Complications During Clinical Courses of *Pneumocystis Carinii* Pneumonia in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Internal Medicine* 2001; 40: 221-226.
- 38) Wofsy, CB. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Reviews of infectious*

- diseases 1987; 9: S184-194.
- 39) Miller, RF. Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Too much of a good thing? Thorax 2000; 55: S15-22.
  - 40) Smith, GH. Treatment of Infections in the Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. Archives of Internal Medicine 1994; 154: 949-973.
  - 41) King SM. Evaluation and Treatment of the Human Immunodeficiency Virus-1—Exposed Infant. Pediatrics. 2004; 114: 497-505.
  - 42) Hughes WT. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children. Reviews of infectious diseases. 1982; 4: 602-607.
  - 43) Hoernle EH and Reid TE. Human immunodeficiency virus infection in children. Am J Health-Syst Pharm. 1995; 52: 961-979.
  - 44) Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 3: CD005590.
  - 45) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology 1997; 50: 683-691.
  - 46) Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1997; 15: 104-114.
  - 47) Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. Archives of Internal Medicine 1996; 156: 177-188.
  - 48) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 40th Edition. Antimicrobial Therapy; 2010. pp. 133.
  - 49) Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. McGraw-Hill Professional; 2008. pp. 1269.
  - 50) 「免疫不全宿主における肺炎」、「小児におけるヒト免疫不全ウイルス感染症」メルクマニュアル 18 版日本語版
  - 51) 山口 徹. 今日の治療指針. 2010 年版. 医学書院; 2010. pp. 193、1125.
  - 52) 青木 眞. レジデントのための感染症診療マニュアル. 第 2 版. 医学書院; 2007. pp. 1254-1255.
  - 53) 砂川 慶介, 尾内 一信. 小児感染症治療ハンドブック 2011-2012. 診断と治療社; 2010.
  - 54) 五十嵐 隆. 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—. 総合医学社. 2007.
  - 55) Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2009. Section 3, Section 4.
  - 56) CDC, 国立衛生研究所 (NIH), 米国感染症学会の HIV 医学協会. 成人および青少年 HIV

感染者における日和見感染症の予防法と治療法に関するガイドライン. 2009.

- 57) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本小児科学会, 日本腎臓学会, 他. 血管炎症候群の診療ガイドライン. In: *Circulation Journal* 2008; 72: 1253-1318.
- 58) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン. 2010.
- 59) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン. 2008.
- 60) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 協和企画. 2007. pp. 32-33.
- 61) CDC. *The Medical Letter (Drugs for Parasitic Infections)*. 2003.
- 62) CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children*. 2009.
- 63) 厚生労働省健康局疾病対策課関連文書 エイズ関連の指針等 妊婦、小児の HIV 感染症. 1994.
- 64) Klepser ME, Zhu Z, Nicolau DP, Banevicius MA, Belliveau PP, Ross JW, et al. Oral absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Pharmacotherapy*. 1996 Jul-Aug; 16(4):656-662.