

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ニューモシスチス肺炎治療薬
アトバコン内用懸濁液

サムチレル内用懸濁液15%

SAMTIREL Oral Suspension15%

剤形	内用懸濁液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1包（5mL）中にアトバコン750mgを含有
一般名	和名：アトバコン（JAN） 洋名：Atovaquone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 発売年月日：2012年4月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

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

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	9
1. 開発の経緯	1	14. その他	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	11
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	11
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	17
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	26
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	28
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	28
		(1) 作用部位・作用機序	28
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	30
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	31
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	31
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	31
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	31
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(5) 食事・併用薬の影響	34
3. 有効成分の確認試験法	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	35
4. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	35
		(1) 解析方法	35
IV. 製剤に関する項目	7	(2) 吸収速度定数	35
1. 剤形	7	(3) バイオアベイラビリティ	35
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(4) 消失速度定数	35
(2) 製剤の物性	7	(5) クリアランス	35
(3) 識別コード	7	(6) 分布容積	36
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	7	(7) 血漿蛋白結合率	36
2. 製剤の組成	7	3. 吸収	36
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	4. 分布	36
(2) 添加物	7	(1) 血液-脳関門通過性	36
(3) その他	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	36
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 髄液への移行性	36
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(5) その他の組織への移行性	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	5. 代謝	37
7. 溶出性	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	37
8. 生物学的試験法	8	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	8		
11. 力価	8		
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37	X. 管理的事項に関する項目	59
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37	1. 規制区分	59
6. 排泄	37	2. 有効期間又は使用期限	59
(1) 排泄部位及び経路	37	3. 貯法・保存条件	59
(2) 排泄率	37	4. 薬剤取扱い上の注意点	59
(3) 排泄速度	37	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	59
7. トランスポーターに関する情報	38	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	59
8. 透析等による除去率	38	(3) 調剤時の留意点について	59
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39	5. 承認条件等	59
1. 警告内容とその理由	39	6. 包装	60
2. 禁忌内容とその理由	39	7. 容器の材質	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	8. 同一成分・同効薬	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	9. 国際誕生年月日	60
5. 重要な基本的注意とその理由	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41	11. 薬価基準収載年月日	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	41	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	60
(2) 腎機能障害患者	41	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	60
(3) 肝機能障害患者	41	14. 再審査期間	60
(4) 生殖能を有する者	41	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
(5) 妊婦	41	16. 各種コード	61
(6) 授乳婦	42	17. 保険給付上の注意	61
(7) 小児等	42	X I. 文献	62
(8) 高齢者	42	1. 引用文献	62
7. 相互作用	43	2. その他の参考文献	62
(1) 併用禁忌とその理由	43	X II. 参考資料	63
(2) 併用注意とその理由	43	1. 主な外国での発売状況	63
8. 副作用	44	2. 海外における臨床支援情報	64
(1) 重大な副作用と初期症状	44	(1) 妊婦に関する海外情報	64
(2) その他の副作用	44	(2) 小児等に関する記載	66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52	X III. 備考	67
10. 過量投与	53	その他の関連資料	67
11. 適用上の注意	53		
12. その他の注意	53		
(1) 臨床使用に基づく情報	53		
(2) 非臨床試験に基づく情報	53		
IX. 非臨床試験に関する項目	54		
1. 薬理試験	54		
(1) 薬効薬理試験	54		
(2) 副次的薬理試験	54		
(3) 安全性薬理試験	54		
(4) その他の薬理試験	55		
2. 毒性試験	55		
(1) 単回投与毒性試験	55		
(2) 反復投与毒性試験	56		
(3) 生殖発生毒性試験	57		
(4) その他の特殊毒性	57		

略語一覧

AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome (後天性免疫不全症候群)
ATP	: Adenosine Triphosphate (アデノシン三リン酸)
AUC _{ss}	: Area under the concentration-time curve at steady state (定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積)
AZT (ZDV)	: Azidothymidine (zidovudine) (アジドチミジン (ジドブジン))
C _{avg}	: Average plasma concentration (平均血漿中濃度)
CDC	: Centers for disease control and prevention (米国疾病予防管理センター)
C _{max}	: Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
C _{ss}	: Plasma concentration at steady state (定常状態における血漿中濃度)
CYP	: Cytochrome P450 (チトクロームP450)
ED ₅₀	: Effective dose in 50% (試験対象動物の50%に有効性が認められる用量)
HIV患者	: Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス) に感染した患者
IC ₅₀	: Inhibitor concentration yielding 50% inhibition (50%阻害濃度)
LD ₅₀	: 50% lethal dose (50%致死量)
MIC	: Minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)
MID	: Minimum inhibitory dose (最小発育阻止用量)
NADH	: Nicotinamide adenine dinucleotide (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)
PCP	: Pneumocystis pneumonia (ニューモシスチス肺炎)
SMX	: Sulfamethoxazole (スルファメトキサゾール)
ST合剤	: Sulfamethoxazole (スルファメトキサゾール) と Trimethoprim (トリメトプリム) の合剤
TMP	: Trimethoprim (トリメトプリム)
ZDV (AZT)	: Zidovudine (ジドブジン)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は、酵母様真菌であるニューモシスチス・イロベチー (*Pneumocystis jirovecii*) によって引き起こされる肺炎である。*P. jirovecii* は、日和見感染症の原因菌であり、免疫不全患者での肺炎の重要な病原体である。*P. jirovecii* は、血清学的調査によって世界各地に分布していることや健康な小児の大部分は3~4歳までに *P. jirovecii* に曝露されていることが示されており¹⁾、また、PCPの院内感染例や分離株の分子疫学的解析から *P. jirovecii* の空気伝播の可能性も示唆されている。免疫正常者においても *P. jirovecii* が定着していることは、口腔内洗浄液検体のPCR検査によって示唆されている²⁾。HIV感染者でのPCP発症リスクは、循環血中のCD4陽性細胞数が200/mm³を下回った場合に顕著に増大し、典型的な症例の場合、PCPは治療しなければ進行性の呼吸器障害によって死に至ることもある。

アトバコン (以下、本剤) は、Wellcome社 (現 GlaxoSmithKline社) により開発され、現在までにさまざまな国々や地域でPCPに対する標準的な治療 (及び発症抑制) 薬として承認されている。当初、本剤は錠剤として開発、承認されたが、その後、バイオアベイラビリティの改善を目的として懸濁液製剤が開発された。本邦においては、本剤は厚生労働省エイズ治療薬研究班によりエイズ治療研究を目的に個人輸入され、国内医療機関に提供されてきたほか、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターも独自に個人輸入し、PCP治療の選択肢の一つとして使用されてきた。この状況を踏まえ、日本エイズ学会より、PCPの治療及び予防を目的とする本剤懸濁液の開発に関する要望書が提出され、厚生労働省より「医療上の必要性が高い未承認の医薬品」として、開発が要請された。

本剤は、本邦での臨床試験をまとめた論文はないものの、厚生労働省のエイズ治療薬研究班の研究等により、日本人に対する十分な使用実績があり、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく本剤の製造販売承認申請を行い、2012年1月にPCPの治療及び発症抑制の適応にて承認を取得した。

注) かつて、ヒトでのPCP感染症はニューモシスチスカリニ肺炎と呼ばれていたが、ヒトに感染するのは別菌種の *P. jirovecii* であることが明らかにされ、最近ではヒトの感染ではカリニという用語は用いられない

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. サムチレールはスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤（ST 合剤）の使用が困難な患者に対するニューモシスチス肺炎治療薬である。

（「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照）

2. ニューモシスチス肺炎の治療において、軽症から中等症の PCP 患者に対する有効性が確認された。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

3. ニューモシスチス肺炎の発症抑制において、PCP 発症リスクの高い患者に対する有効性が確認された。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

4. 海外臨床試験 2 試験（軽症から中等症のニューモシスチス肺炎を有する AIDS 患者を対象としたアトバコン錠の第 I/II 相試験及び軽症から中等症のニューモシスチス肺炎を有する AIDS 患者を対象としたアトバコン錠の ST 合剤との比較試験）で得られた安全性成績を評価した。249 例中 169 例（68%）に臨床検査値異常を含む有害事象（本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象）が報告された。その主なものは、悪心 61 例（24%）（このうち本剤との関連性が否定できないもの（以下、副作用）は 41 例、16%）、発疹 54 例（22%）（このうち副作用は 46 例、18%）、下痢 52 例（21%）（このうち副作用は 14 例、6%）、頭痛 43 例（17%）（このうち副作用は 16 例、6%）、嘔吐 34 例（14%）（このうち副作用は 22 例、9%）、発熱 34 例（14%）（このうち副作用は 9 例、4%）であった（承認時）。

*アトバコン錠剤は本邦未承認

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

5. 重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、重度の肝機能障害、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サムチレール内用懸濁液 15%

(2) 洋名

SAMTIREL Oral Suspension 15%

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アトバコン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

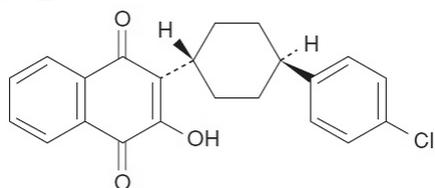
Atovaquone（JAN）

atovaquone（INN）

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₁₉ClO₃

分子量：366.84

5. 化学名（命名法）

2- [trans-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン (IUPAC)

2- [trans-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

566C80

7. CAS 登録番号

95233-18-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

アトパコンの各種溶媒に対する溶解性 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
テトラヒドロフラン	140	溶けやすい
クロロホルム	35	やや溶けやすい
アセトン	10	溶けにくい
酢酸エチル	10	溶けにくい
酢酸 (100)	2.0	溶けにくい
1-オクタノール	2.0	溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	1.7	溶けにくい
メタノール	0.8	極めて溶けにくい
アセトニトリル/水混液	0.4	極めて溶けにくい
水	$<2 \times 10^{-4}$	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	$<2 \times 10^{-4}$	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

25°C/75%RH で 14 時間保存後の吸湿量は 0.4%、25°C/90.3%RH でさらに 1 時間保存した場合の吸湿量は 1.4%であり、わずかに吸湿性が認められた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 221°C

(5) 酸塩基解離定数

水にほとんど溶けないため、pKa は測定されていない。

(6) 分配係数

分配係数 (logP) : 5.3 (1-オクタノール/水系、25°C)

(7) その他の主な示性値

1) pH

本品は水にほとんど溶けないため、pH は測定されていない。

2) 旋光度

不斉中心を有さないことから、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 ¹	25°C/60%RH	ポリエチレン袋+ ファイバードラム	0、3、6、9、12、 18、24、36、48、 60 ヶ月	変化なし
	30°C/65%RH	ポリエチレン袋+ プラスチック容器	0、3、6、9、12、 18、24、36、48、 60 ヶ月	変化なし
加速試験 ¹	40°C/75%RH	ポリエチレン袋+ ファイバードラム	0、1、3、6 ヶ月	変化なし
	40°C/75%RH	ポリエチレン袋+ プラスチック容器	0、1、2、3、 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 ² 温度	50°C ^{注1)}	褐色ガラス容器 (密栓)	0、3、6、12 ヶ月	変化なし
苛酷試験 ² 温度/湿度	40°C/75%RH	褐色ガラス容器 (開栓)	0、3、6、12 ヶ月	変化なし
苛酷試験 ² 光	ライトキャビネット ^{注2)}	透明ガラス容器 (密栓) (対照：5°C保存)	0、3、6、12 ヶ月	性状の変化(粉末の 表面が黄色からだ いだい色へ変色)も 認められた。

試験項目

1. 性状、結晶形、類縁物質、水分及び含量

2. 性状、類縁物質及び含量(測定開始時：滴定法、3 ヶ月以降：HPLC 法)

注1) 成り行き湿度、注2) 曝光量、可視光：約 1770 万 lux・hr、紫外放射：約 2160W・h/m²

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：懸濁剤

外観及び性状：本剤は果実よりの芳香がある鮮黄色の懸濁剤で、分包品である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：3.5～7.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は1包（5mL）中にアトバコンを750mg含有する。

(2) 添加物

ベンジルアルコール、キサンタンガム、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコー
ル、サッカリンナトリウム水和物、香料

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C/40%RH 以下	ラミネートシート	0、3、6、9、12 カ月	変化なし
加速試験	40°C/25%RH 以下	ラミネートシート	0、1、3、6 カ月	5 カ月で粒度が規格から逸脱した。
苛酷試験	-20°C/25°C (12 時間ごとの サイクル)	HDPE ボトル	14 日間	粒度が規格から逸脱した。その他の試験項目に大きな変化は認められなかった。

試験項目：性状、pH、類縁物質、粒度、ベンジルアルコール含量及びアトバコン含量（長期保存試験、加速試験、苛酷試験）、含量均一性、微生物限度（長期保存試験）、沈降テスト（苛酷試験）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

微生物限度試験

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における合成由来物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

サムチレール内用懸濁液はフォールドアンドティアタイプの乳幼児誤飲防止包装*を採用している。
(薬剤の開封方法については「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照)

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ニューモシスチス・イロペチー

〈適応症〉

- ニューモシスチス肺炎
- ニューモシスチス肺炎の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤は、副作用によりスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤（ST 合剤）の使用が困難な場合に使用すること。
- 5.2 本剤を食後に投与できない患者では、代替治療を検討すること。
- 5.3 投与開始時及び投与中に下痢が認められている場合には、本剤の吸収が低下し、効果が減弱する可能性がある。下痢が認められている患者では、代替治療を検討すること。

〈ニューモシスチス肺炎の治療〉

- 5.4 重症のニューモシスチス肺炎患者（肺泡気・動脈血酸素分圧較差 [(A-a) DO₂] が 45mmHg を超える患者）での本剤の使用に関する成績は、十分に検討されていない。また、他の治療法で効果が得られなかった重症のニューモシスチス肺炎患者における本剤の有効性を示すデータは限られている。
- 5.5 本剤は他の真菌又は細菌、マイコバクテリア又はウイルス疾患の治療に有効ではない。

〈ニューモシスチス肺炎の発症抑制〉

- 5.6 ニューモシスチス肺炎のリスク（CD4⁺細胞数が目安として 200/mm³ 未満、ニューモシスチス肺炎の既往歴がある等）を有する患者を対象とすること。[8.2 参照]

（解説）

- 5.1 本剤は国内のガイドラインでニューモシスチス肺炎の第一選択薬とされる ST 合剤に対し不耐容の患者を対象として使用される薬剤である。
- 5.2、5.3 本剤の吸収は摂食の有無により影響を受けることが明らかとなっている（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。また、下痢が認められている場合には本剤の吸収が低下する可能性が考えられる。したがって、本剤を食後に投与できない患者や、下痢が認められている患者では、他の治療法を検討すること。
- 5.4 本剤の臨床試験は軽症から中等症のニューモシスチス肺炎を有する患者を対象に実施されており、重症のニューモシスチス肺炎を有する患者での本剤の使用成績は十分に検討されていない。また、第一選択薬による治療に抵抗性を示した重症のニューモシスチス肺炎を有する患者での本剤の有効性を示すデータは限られている。これらの情報を踏まえた上で、本剤の使用を考慮する必要がある。
- 5.5 本剤はその抗菌活性スペクトルから、本剤以外の真菌又は細菌、マイコバクテリア、ウイルスに対して有効性が期待できない。
- 5.6 ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して本剤を投与する場合の、対象となる患者を記載した。ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対しての本剤の臨床試験は、CD4⁺細胞数が 200/mm³ 未満又はニューモシスチス肺炎の既往歴がある患者を対象として実施された。

2. 用法及び用量

〈ニューモシスチス肺炎の治療〉

通常、成人には1回 5mL（アトバコンとして 750mg）を1日 2回 21日間、食後に経口投与する。

〈ニューモシスチス肺炎の発症抑制〉

通常、成人には1回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を1日 1回、食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は絶食下では吸収量が低下するため、食後に投与すること。[16.2.1 参照]

（解説）

本剤の吸収は摂食の有無により影響を受けることが明らかとなっている（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

＜外国人データ＞

1) ニューモシスチス肺炎の治療

軽症から中等症（肺泡気・動脈血酸素分圧較差 [(A-a) DO₂] が 45mmHg 以下かつ PaO₂ が 60mmHg 以上）のニューモシスチス肺炎を有する AIDS 患者を対象としてアトバコン錠を ST 合剤と比較した試験において、アトバコン 250mg 錠 1回 3錠を1日 3回、又は ST 合剤（トリメトプリム/スルファメトキサゾール 160mg/800mg）錠 1回 2錠を1日 3回、21日間投与した。有効率を表-1 に示した。ニューモシスチス肺炎の確定診断例 322 例の 21 日間の治療期間中及び 4 週間の追跡期間中の死亡は、アトバコン錠群が 11 例/160 例（7%）、ST 合剤群が 1 例/162 例（0.6%）で、両群の死亡率に有意な差（p=0.003）が認められた。投与終了 4 週から 8 週後の追跡期間中の死亡は、アトバコン錠群が 2 例、ST 合剤群が 3 例であった。アトバコン錠群の死因は、ニューモシスチス肺炎が 4 例、細菌感染症が 6 例、クリプトコッカス髄膜炎、播種性のヒストプラスマ症、HIV の合併症が各 1 例であった。ST 合剤群の死因は、ニューモシスチス肺炎、栄養失調、肺アスペルギルス症、播種性カポジ肉腫が各 1 例であった³⁾。

表-1 ST 合剤との比較試験における臨床成績

	アトバコン錠 (n=160)	ST 合剤 (n=162)	p 値 ¹⁾
有効	99 (62%)	103 (64%)	0.75
無効			
効果不足	28 (17%)	10 (6%)	<0.01
有害事象	11 (7%)	33 (20%)	<0.01
評価不能	22 (14%)	16 (10%)	0.28

1. Fisher's exact test

*アトバコン錠剤は本邦未承認

3) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、33384-03 試験）

V. 治療に関する項目

アトバコン錠投与群で発現した主な副作用は、発疹 19% (38/203 例)、悪心 17% (35/203 例)、嘔吐 11% (22/203 例)、頭痛 7% (14/203 例) 及び下痢 7% (14/203 例) であった。

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg) を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」である。

トリメトプリム又はサルファ剤に不耐容の軽症から中等症のニューモシスチス肺炎を有する AIDS 患者を対象としアトバコン錠とペンタミジンと比較した試験において、アトバコン 250mg 錠 1 回 3 錠を 1 日 3 回、又はペンタミジンイセチオン酸塩 (静注) 3~4mg/kg を 1 日 1 回、21 日間投与した。初回治療集団での有効率を表-2 に示した⁴⁾。

表-2 ペンタミジンとの比較試験における臨床成績

	アトバコン錠 (n=56)	ペンタミジン (n=53)	p 値 ¹⁾
有効	32 (57%)	21 (40%)	0.09
無効			
効果不足	16 (29%)	9 (17%)	0.18
有害事象	2 (4%)	19 (36%)	<0.01
評価不能	6 (11%)	4 (8%)	0.74

1. Fisher's exact test

*アトバコン錠剤は本邦未承認

4) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験 (海外、33384-05 試験)

アトバコン錠投与群で発現した主な副作用は、発疹 12% (9/73 例)、悪心 11% (8/73 例)、嘔吐 8% (6/73 例)、発熱 7% (5/73 例)、頭痛 7% (5/73 例) 及び下痢 5% (4/73 例) であった。

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg) を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」である。

2) ニューモシスチス肺炎の発症抑制

ニューモシスチス肺炎のリスク (CD4⁺細胞数が 200/mm³ 未満又はニューモシスチス肺炎の既往歴がある) がある患者を対象にジアフエニルスルホン (ダブソン) 又はペンタミジン吸入と比較した 2 試験^{5) 6)} において、本剤 1500mg を 1 日 1 回投与した。試験終了/中止 30 日後までのニューモシスチス肺炎の発症率を表-3 及び表-4 に示した。

表-3 ダブソンとの比較試験における臨床成績

	本剤 1500mg/日 (n=527)	ダブソン 100mg/日 (n=510)
発症率 (%)	15%	19%
相対リスク (95%信頼区間)	0.77 (0.57, 1.04)	

表-4 ペンタミジン吸入との比較試験における臨床成績

	本剤 1500mg/日 (n=172)	ペンタミジン吸入 300mg/月 (n=169)
発症率 (%)	18%	17%
相対リスク (95%信頼区間)	1.14 (0.68, 1.91)	

注) ダブソン (ジアフェニルスルホン JAN) はハンセン病、持久性隆起性紅斑、ジューリング疱疹状皮膚炎、天疱瘡、類天疱瘡、色素性痒疹治療の適応で、本邦ではニューモシスチス肺炎の適応はない。

5) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、115-211 試験)

6) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、115-213 試験)

ペンタミジン吸入との比較試験において、本剤投与群における副作用発現頻度は、51% (90/175 例) であった。主な副作用は、発疹 23% (41/175 例)、下痢 19% (34/175 例)、悪心 10% (18/175 例)、そう痒症 6% (10/175 例) 及び腹痛 5% (8/175 例) であった。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(4) 探索的試験

ニューモシスチス肺炎の治療

<外国人データ>

33384-02 試験⁷⁾ (Phase I / II)

軽症から中等症の PCP 患者に対するアトバコン錠剤の有効性、安全性及び用法及び用量を検討するために実施した。HIV が陽性で、動脈血液ガス異常を認める PCP 患者を選択した。アトバコン錠剤は、軽症から中等症の PCP 患者に対する治療として忍容性が高く、有用であることが確認され、アトバコン錠剤 1 回 750mg1 日 3 回投与が用法及び用量として選択された。

試験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者 46 例
主な登録基準	1) PCP 未治療 2) 13 歳以上 3) 肺泡気-動脈血酸素分圧が 30mmHg 以下かつ動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上
主な除外基準	1) 妊娠又は授乳中の患者 2) PCP の本エピソードに治療歴のある患者 3) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者 4) PCP に効果のある薬剤が投与されている患者 5) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害又は嘔吐を有する患者 6) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症又はカポジ肉腫を有する患者
試験方法	5 種類の用法及び用量を評価した。 Cohort1 ではアトバコン錠剤 750mg1 日 3 回 5 日間投与後に 1 日 2 回 16 日間投与 Cohort2 ではアトバコン錠剤 750mg1 日 3 回 21 日間投与 Cohort3 ではアトバコン錠剤 750mg1 日 4 回 21 日間投与 Cohort4 ではアトバコン錠剤 750mg1 日 3 回 42 日間投与 Cohort5 ではアトバコン錠剤 750mg1 日 3 回 21 日間投与にコルチコステロイドを併用
主要評価項目	生存率、有効率（有効、有害事象による無効及び効果不足による無効で評価）、再発率、薬物動態
副次的評価項目	呼吸困難、咳、胸痛、発熱、呼吸数、胸部 X 線、動脈血液ガス、LDH 及び気管支鏡検査
結果	主要評価 <u>有効性</u> PCP 確定診断例 44 例中 35 例（79.5%）が有効と判定され、本試験でアトバコン錠剤は軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者に対する安全で有効な治療薬であることが示された。 各 Cohort の有効例は、Cohort1 が 9 例/10 例、Cohort2 が 11 例/14 例、Cohort3 が 5 例/9 例、Cohort4 が 9 例/10 例、Cohort5 が 1 例/1 例であった。Cohort3 の 4 例及び Cohort4 の 1 例が有害事象により投与を中止した。このうち 2 例は発熱、1 例は発疹のために投与 3 週目に投与を中止したが、臨床効果は 3 例とも有効と判定された。残り 2 例は発疹のために投与 2 週目に投与を中止し、有害事象による無効と判定された。Cohort2 の 1 例、Cohort3 の 2 例が効果不足により無効と判定された。

結果	有効性の結果						
		Cohort1 (n=10)	Cohort2 (n=14)	Cohort3 (n=9)	Cohort4 (n=10)	Cohort5 (n=1)	合計 N (%)
	有効	9	11	5	9	1	35 (79.5)
	21日又は42日間 ¹ 投与	9	11	3	8	1	32
	21日又は42日未 満	0	0	2	1	0	3
	無効	0	1	4	0	0	5 (11.4)
	有害事象	0	0	2	0	0	2
	効果不足	0	1	2	0	0	3
	評価不能 ²	1	2	0	1	0	4 (9.1)
不適格 ³	0	2	0	0	0	0	

1. Cohort4 では42日間の投与を受けた
2. 投与期間が7日未満 (2例)、コンプライアンス違反 (1例)、投与4週後の追跡不能 (1例)
3. PCPの確定診断がされなかった被験者

副次的評価
動脈血液ガス検査結果から投与1週目の早期から改善が認められることが示唆された。ほとんどの被験者で血清LDH値は減少し、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸痛などの臨床症状及び胸部X線の改善が認められた。

安全性
46例中42例 (91.3%) に有害事象が発現した。20%以上の被験者に発現した有害事象は悪心 (39%)、発疹 (30%)、下痢 (28%) 及び頭痛 (22%) であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。
因果関係が否定されなかった有害事象でもっとも多かったのは発疹であり、発疹を発現した14例のうち、11例は治験担当医師により因果関係を否定できない有害事象と判定された。発熱は6例 (13%) 発現し、そのうち因果関係を否定されなかったのは2例、また本剤の投与中止に至ったのは2例であった。
本試験では投与終了又は中止後24週間の追跡期間中に3例 (6.8%) が死亡した。死因はAIDSの悪化が2例、腎不全が1例であった。また、46例中11例 (23.9%) に重篤な有害事象が発現した (Cohort 1 ; 2例、Cohort 2 ; 1例、Cohort 3 ; 3例、Cohort 4 ; 5例、Cohort 5 ; 0例)。発疹は4.3%の被験者で重篤と判定された。Cohort 3及び4のそれぞれ1例でアトバコン錠剤と因果関係を否定できない斑状丘疹状皮疹が発現した。

*アトバコン錠剤は本邦未承認

7) 承認時評価資料：第I/II相試験 (海外、33384-02 試験)

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回5mL (アトバコンとして750mg) を1日2回21日間、食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

<外国人データ>

115-202 試験⁸⁾

軽症から中等症の PCP 患者を対象に本剤懸濁液の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的として実施し、4 種類の用法及び用量を評価した。本剤懸濁液 750mg1 日 2 回投与又は 1500mg1 日 1 回投与での血漿中濃度、有効性及び安全性は、アトバコン錠剤 750mg1 日 3 回投与と同様であった。

試験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者 82 例 (PCP 確定診断例 69 例)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) CDC 基準により AIDS と推定診断された患者 2) PCP と診断された未治療患者 3) 13 歳以上の患者 4) 肺泡気一動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下又は動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上 5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下かつクレアチニンクリアランス (計算値) が 50mL/min を超える患者 6) 好中球数が 750/mm³ 以上の患者 7) 血小板数が 60,000/mm³ 以上の患者 8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上の患者 9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下の患者 10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者 11) 妊娠可能な女性の場合、組み入れ 2 週間前の妊娠検査が陰性の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 呼吸不全のおそれがある患者 2) 妊娠又は授乳中又は避妊に同意しない患者 3) 今回の PCP に対して治療を受けた患者、又は組み入れ前 4 週間以内に前回の PCP に対して治療を受けた患者。ペンタミジン吸入及び ST 合剤を含む PCP 発症予防を受けている患者は組み入れ可能とする。 4) 試験の実施に影響する精神疾患を有する患者 5) PCP に効果がある薬剤が投与されている患者 6) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害又は嘔吐を有する患者 7) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫又は慢性肺疾患などの合併症を有する患者 8) 他の試験薬を投与中の患者 9) 食事時に経口投与ができない又は拒否する患者 10) 過去に本剤、トリメトプリム又はサルファ剤で致死的な有害事象を発現したことのある患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ Group1 本剤懸濁液 1000mg を 1 日 1 回、21 日間、経口投与及び ST 合剤 (トリメトプリム/スルファメトキサゾール 160/800mg) 錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回、7 日間、経口投与 ・ Group2 本剤懸濁液 750mg を 1 日 2 回、21 日間、経口投与 ・ Group3 本剤懸濁液 1500mg を 1 日 1 回、21 日間、経口投与 ・ Group4 本剤懸濁液 1000mg を 1 日 2 回、21 日間、経口投与
主要評価項目	生存率、PCP 症状の推移、投与中止に至った有害事象、薬物動態

結果	<p>主要評価 有効性 有効率は 62%であった。各治療群での有効率の範囲は 50~75%であったが、明確な用量反応性は認められなかった。効果不足による無効が 25%、有害事象による無効が 4%、評価不能が 9%であった。</p> <p>PCP 確定診断例での有効性の結果 (115-202 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">Group</th> </tr> <tr> <th>1 (n=22) n (%)</th> <th>2 (n=24) n (%)</th> <th>3 (n=11) n (%)</th> <th>2 及び 3 (n=35) n (%)</th> <th>4 (n=12) n (%)</th> <th>全体 (n=69) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td>14 (63.6)</td> <td>12 (50.0)</td> <td>8 (72.7)</td> <td>20 (57.1)</td> <td>9 (75.0)</td> <td>43 (62.3)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>効果不足</td> <td>6 (27.3)</td> <td>7 (29.2)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>9 (25.7)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>17 (24.6)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (12.5)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (8.6)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>2 (9.1)</td> <td>2 (8.3)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>3 (8.6)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>6 (8.7)</td> </tr> </tbody> </table>							Group						1 (n=22) n (%)	2 (n=24) n (%)	3 (n=11) n (%)	2 及び 3 (n=35) n (%)	4 (n=12) n (%)	全体 (n=69) n (%)	有効	14 (63.6)	12 (50.0)	8 (72.7)	20 (57.1)	9 (75.0)	43 (62.3)	無効							効果不足	6 (27.3)	7 (29.2)	2 (18.2)	9 (25.7)	2 (16.7)	17 (24.6)	有害事象	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (4.3)	評価不能	2 (9.1)	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)	1 (8.3)	6 (8.7)
		Group																																																				
		1 (n=22) n (%)	2 (n=24) n (%)	3 (n=11) n (%)	2 及び 3 (n=35) n (%)	4 (n=12) n (%)	全体 (n=69) n (%)																																															
	有効	14 (63.6)	12 (50.0)	8 (72.7)	20 (57.1)	9 (75.0)	43 (62.3)																																															
	無効																																																					
	効果不足	6 (27.3)	7 (29.2)	2 (18.2)	9 (25.7)	2 (16.7)	17 (24.6)																																															
	有害事象	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (4.3)																																															
評価不能	2 (9.1)	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)	1 (8.3)	6 (8.7)																																																
<p>薬物動態 本剤懸濁液 1500mg/日投与 (750mg1 日 2 回又は 1500mg1 日 1 回) での定常状態での平均血漿中濃度の中央値 (範囲) は 19.7µg/mL (6.1~40.6µg/mL) であり、15~25µg/mL の平均血漿中濃度を確保できることが示された。</p>																																																						
<p>安全性 主な有害事象は斑状丘疹状皮疹を含む発疹 (28%)、悪心 (30%)、下痢 (28%) 及び発熱 (33%) であった。</p>																																																						

*アトバコン錠剤は本邦未承認

8) 承認時評価資料：薬物動態試験 (海外、115-202 試験)

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg) を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

ニューモシスチス肺炎の治療

<外国人データ>

33384-05 試験⁴⁾

軽症から中等症の PCP を有するトリメトプリム又はサルファ剤を含む治療に不耐容の AIDS 患者を対象にアトバコンの有効性及び安全性をペンタミジン (静注) と比較検討した。

トリメトプリム又はサルファ剤に不耐容の軽症から中等症の PCP 患者に対し、アトバコン錠剤はペンタミジンと同程度の有効性を示した (アトバコン錠剤 57%、ペンタミジン 40%)。投与中止に至った有害事象の発現率は、ペンタミジンに比べアトバコン錠剤の方が有意に低く、アトバコン錠剤の忍容性が高いことが示された (アトバコン錠剤 7%、ペンタミジン 41%、 $p<0.001$)。

V. 治療に関する項目

試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照
対象	軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者 174 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) ST 合剤に不耐容であった経験がある、又は不耐容の患者 2) PCP と診断された患者 3) 13 歳以上の患者 4) 肺泡気一動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下又は動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上 5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下かつクレアチニンクリアランス（計算値）が 50mL/min を超える患者。ただし、トリメトプリム又はサルファ剤により腎毒性を発現している場合は、血清クレアチニンが 4.0mg/dL 以下かつクレアチニンクリアランス（計算値）20mL/min を超えていなければよい。 6) 好中球数が 750/mm³ 以上の患者。ただし、トリメトプリム又はサルファ剤による影響が考えられる場合は、24 時間以内の好中球数が 300/mm³ 以上であればよい。 7) 血小板数が 80,000/mm³ 以上の患者。ただし、トリメトプリム又はサルファ剤による影響が考えられる場合は、24 時間以内の血小板数が 40,000/mm³ 以上であればよい。 8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上の患者 9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下の患者。ただし、トリメトプリム又はサルファ剤による影響が考えられる場合は、24 時間以内のビリルビンが 4.0mg/dL 以下であればよい。 10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者。ただし、トリメトプリム又はサルファ剤による影響が考えられる場合は、ALT が施設基準値上限の 10 倍以下であればよい。 11) 妊娠可能な女性の場合は、組み入れ 2 週間前の妊娠検査が陰性の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 呼吸不全のおそれがある患者 2) 妊娠又は授乳中又は避妊に同意しない患者 3) ペンタミジンに忍容性が認められなかったことがある患者、又は PCP の本エピソードに対しペンタミジンの効果が認められなかった患者 4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者 5) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害又は嘔吐を有する患者 6) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫又は慢性肺疾患等の合併症を有する患者 7) 食事時に経口投与ができない又は拒否する患者 8) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症を有する患者 9) QT 延長の既往歴又は合併症を有する患者 10) PCP に効果のある薬剤が投与されている患者 11) 21 日間の投与期間中にガンシクロビルの投与が必要な患者 12) 21 日間の投与期間中にジドブジンの投与が必要な患者 13) 抗レトロウイルス薬を含む治験薬を投与中の患者 14) 21 日間の治験薬投与期間中にコルチコステロイドの投与が必要な患者 15) Class1A の抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等）を投与中の患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・アトバコン錠剤群—アトバコン 250mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回、21 日間、経口投与 ・ペンタミジン群—イセチオン酸ペンタミジン 3~4mg/kg を 1 日 1 回、21 日間、静脈内投与
主要評価項目	有効率、生存率、投与中止に至った有害事象の発現率、PCP に対する代替治療の有無
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血液ガス測定、胸部 X 線、臨床症状、呼吸数、体温 ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）

結果	<p>主要評価 有効性 初期治療での ITT 解析での有効率は、アトバコン錠剤群が 57% (32 例/56 例)、ペンタミジン群が 40% (21 例/53 例) であり、有意差は認められなかった (Fisher's exact test、$p=0.085$)。有効性評価項目である生存率は、投与終了/中止 4 週間時点で人工呼吸器を導入していない被験者を生存として評価した。初期治療での生存率は、アトバコン錠剤群が 86% (48 例/56 例)、ペンタミジン群が 92% (49 例/53 例) であり、有意差は認められなかった (Fisher's exact test、$p=0.362$)。PCP による死亡は、アトバコン錠剤群が 4 例/7 例、ペンタミジン群が 2 例/4 例であり、両群間に大きな差はなかった。</p> <p>救済治療での有効率は、アトバコン錠剤群が 93% (13 例/14 例)、ペンタミジン群が 64% (7 例/11 例) であった。両群ともに効果不足による無効例はなく、ペンタミジン群の 3 例が有害事象により無効と判定された。評価不能例は各群 1 例であった。投与終了/中止 4 週後に人工呼吸器が不要であった生存率は、アトバコン錠剤群が 93% (13 例/14 例)、ペンタミジン群が 100% (11 例/11 例) であった。アトバコン錠剤群の 1 例は、投与 8 日目にクレブシエラ肺炎のために死亡した。</p>
	<p>副次的評価 個々の臨床パラメータで、アトバコン錠剤群とペンタミジン群に有意差は認められなかった。</p>
	<p>安全性 初期治療における有害事象の発現率は、アトバコン錠剤群で 63% (46 例/73 例)、ペンタミジン群で 72% (51 例/71 例) であった。初期治療における重篤な有害事象は、アトバコン錠剤群で 12 例 (16%)、ペンタミジン群で 19 例 (27%) に発現した。 投与中止に至った有害事象の発現率は、ペンタミジンに比べアトバコン錠剤の方が有意に低く、アトバコン錠剤の忍容性が高いことが示された (アトバコン錠剤 7%、ペンタミジン 41%、$p<0.001$)。治験薬に関連する死亡例は認めなかった。</p>

*アトバコン錠剤は本邦未承認

4) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験 (海外、33384-05 試験)

注) 本剤懸濁剤のニューモシチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg) を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」である。

2) 比較試験

a) ニューモシチス肺炎の治療

<外国人データ>

33384-03 試験³⁾

軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者を対象にアトバコン錠剤の有効性及び安全性を ST 合剤と比較検討した。

軽症の PCP 患者に対し、アトバコン錠剤は ST 合剤と同程度の有効性を示した。中等症の PCP 患者に対しては ST 合剤の有効率の方が高かったが、統計的な差を証明するには被験者数が不十分であった。アトバコン錠剤の有害事象のほとんどは軽度であり、可逆的であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、ST 合剤に比べアトバコン錠剤の方が低く、忍容性が高いことが示された。また、アトバコン錠剤の有効性は血漿中濃度に相関していることが示された。

V. 治療に関する項目

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー
対象	軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者 408 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) CDC の基準により AIDS と診断された患者 2) PCP に対する治療を受けていない患者 3) 13 歳以上の患者 4) 肺泡気-動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下かつ動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上 5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下かつクレアチンクリアランス（計算値）が 50mL/min を超える患者 6) 好中球数が 750/mm³ 以上 7) 血小板数が 80,000/mm³ 以上 8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上 9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下 10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下 11) 組み入れ 2 週間前の妊娠検査が陰性の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 呼吸不全のおそれがある患者 2) 妊娠又は授乳中又は避妊に同意しない患者 3) PCP の本エピソードに治療歴のある患者又は組み入れから 4 週間以内に前エピソードの治療を受けた患者 4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者 5) PCP に効果のある薬剤が投与されている患者 6) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害又は嘔吐を有する患者 7) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫又は慢性肺疾患などの合併症を有する患者 8) 21 日間の投与期間中にガンシクロビルの投与が必要な患者 9) 21 日間の投与期間中、ジドブジンの投与が必要な患者 10) 抗レトロウイルス薬を含む治験薬を投与中の患者 11) 経口投与が不可能な患者、又は治験薬を食事とともに服用することが困難な患者 12) グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症が認められる患者（治験薬投与により溶血を引き起こす可能性があるため） 13) ST 合剤による重篤な皮疹又はスティーブンス・ジョンソン症候群の既往歴を有する患者 14) PCP の軽症患者で 21 日間の治験薬投与中にコルチコステロイドの投与が必要な患者 15) スクリーニング時の体重が 96kg を超える患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・アトバコン錠剤群-アトバコン 250mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回、21 日間、経口投与及び ST 合剤のプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回、21 日間、経口投与 ・ST 合剤群-ST 合剤（トリメトプリム/スルファメトキサゾール 160/800mg）錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回、21 日間、経口投与及びアトバコン錠剤のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回、21 日間、経口投与
主要評価項目	生存率、有効率、投与中止に至った有害事象の発現率、PCP に対する代替治療の有無
副次的評価項目	動脈血液ガス測定値、胸部 X 線画像、臨床症状、呼吸数、体温

結果	<p>主要評価</p> <p>1) 有効率</p> <p>PCP 確定診断例に対する有効率は、アトバコン錠剤群が 62%、ST 合剤群が 64%であり、有意差は認められなかった (Fisher's exact test, $p=0.753$)。しかしながら、効果不足による無効率及び死亡率は、アトバコン錠剤群が ST 合剤群に比べ有意に高いことが示された (それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.003$)</p>																																								
	<p>PCP 確定診断例に対する有効性の結果 (33384-03 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>アトバコン錠剤群 (n=160) n (%)</th> <th>ST 合剤 (n=162) n (%)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td>99 (62)</td> <td>103 (64)</td> <td>0.753</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>効果不足</td> <td>28 (17)</td> <td>10 (6)</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>11 (7)</td> <td>33 (20)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>22 (14)</td> <td>16 (10)</td> <td>0.282</td> </tr> <tr> <td>生存率¹</td> <td>148 (92)</td> <td>160 (98)</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>死亡¹</td> <td>11 (7)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>1 (0.6)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>代替治療の有無</td> <td>55 (34)</td> <td>55 (34)</td> <td>0.948</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. 投与中止後 4 週以内の死亡</p>		アトバコン錠剤群 (n=160) n (%)	ST 合剤 (n=162) n (%)	p 値	有効	99 (62)	103 (64)	0.753	無効				効果不足	28 (17)	10 (6)	0.002	有害事象	11 (7)	33 (20)	<0.001	評価不能	22 (14)	16 (10)	0.282	生存率 ¹	148 (92)	160 (98)	0.006	死亡 ¹	11 (7)	1 (0.6)	0.003	不明	1 (0.6)	1 (0.6)	-	代替治療の有無	55 (34)	55 (34)	0.948
		アトバコン錠剤群 (n=160) n (%)	ST 合剤 (n=162) n (%)	p 値																																					
	有効	99 (62)	103 (64)	0.753																																					
無効																																									
効果不足	28 (17)	10 (6)	0.002																																						
有害事象	11 (7)	33 (20)	<0.001																																						
評価不能	22 (14)	16 (10)	0.282																																						
生存率 ¹	148 (92)	160 (98)	0.006																																						
死亡 ¹	11 (7)	1 (0.6)	0.003																																						
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	-																																						
代替治療の有無	55 (34)	55 (34)	0.948																																						
<p>2) 投与中止に至った有害事象</p> <p>投与中止に至った有害事象は、アトバコン錠剤群で 19 例 (9%) [軽症患者; 14 例 (10%)、中等症患者; 5 例 (8%)]、ST 合剤群で 50 例 (24%) [軽症患者; 35 例 (24%)、中等症患者; 15 例 (25%)] に発現した。発現率は ST 合剤群の方が有意に高かった ($p<0.001$)。</p>																																									
<p>3) 薬物動態</p> <p>治療効果と定常状態での平均血漿中濃度の相関を解析した結果、有効と判定された被験者の平均血漿中濃度は、効果不足により無効と判定された被験者よりも高かった (それぞれ $16.0\pm 6.7\mu\text{g/mL}$、$8.1\pm 4.0\mu\text{g/mL}$)。有効と判定された被験者と有害事象により無効と判定された被験者の平均血漿中濃度は同程度であった (それぞれ $16.0\pm 6.7\mu\text{g/mL}$、$13.1\pm 6.0\mu\text{g/mL}$)。ロジスティック回帰分析を実施した結果、有効性はアトバコン錠剤の平均血漿中濃度に相関することが示唆された。</p>																																									
<p>副次的評価</p> <p>個々の臨床パラメータで両群の有効性を評価した。軽症患者及び中等症患者で、アトバコン錠剤群と ST 合剤群に大きな差は認められなかった。</p>																																									
<p>安全性</p> <p>アトバコン錠剤群の 127 例 (63%)、ST 合剤群の 134 例 (65%) に有害事象が発現した。重篤な有害事象は、アトバコン錠剤群で 23 例 (11%)、ST 合剤群で 44 例 (21%) に発現した。投与中止に至った有害事象は、アトバコン錠剤群で 19 例 (9%) [軽症患者; 14 例 (10%)、中等症患者; 5 例 (8%)]、ST 合剤群で 50 例 (24%) [軽症患者; 35 例 (24%)、中等症患者; 15 例 (25%)] に発現した。アトバコン錠剤群の有害事象のほとんどは軽度であり、可逆的であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、ST 合剤群に比べアトバコン錠剤群の方が低く、忍容性が高いことが示された。治験薬に関連する死亡例は認めなかった。</p>																																									

*アトバコン錠剤は本邦未承認

3) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験 (海外、33384-03 試験)

注) 本剤懸濁剤のニューモシチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg) を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」である。

b) ニューモシスチス肺炎の発症抑制

<外国人データ>

115-211 試験⁵⁾

ランダム化非盲検比較試験にて PCP の発症又は再発抑制効果の検討を目的に、ダブソン 1 回 100mg 日 1 回と本剤懸濁液 1 回 1500mg 日 1 回の有効性及び安全性を比較した。本剤懸濁液の ST 合剤に不耐容の患者での PCP 発症抑制効果をダブソンと比較した結果、PCP 発症率、死亡率及び忍容性で同程度の結果を示した。ダブソンの投与歴がある被験者では、本剤懸濁液群に比べダブソン群の方が高い忍容性を示したため、ダブソンに忍容性が認められている患者は継続して使用することが妥当と考えられた。一方、ダブソンの投与歴がない被験者では、本剤懸濁液群の方が高い忍容性を示した。以上のことから、ST 合剤に不耐容でダブソン投与歴のない患者に対しては、安全性の観点から本剤懸濁液は予防薬の選択肢の一つになり得ると考えられた。

試験デザイン	多施設共同、非盲検						
対象	HIV 感染患者 1057 例						
主な登録基準	1) HIV 感染と診断された患者 2) CD4 ⁺ 細胞数が 200/mm ³ 以下又はリンパ球数が 15% 以下であったことのある患者 又は PCP の既往歴がある患者 3) トリメトプリム又はサルファ剤に不耐容であった経験がある患者 4) 13 歳以上の患者 5) 十分なグルコース-6-リン酸脱水素酵素を有する患者 (治験薬投与により溶血を引き起こす可能性があるため) 6) ヘモグロビンが 7.0g/dL 以上の患者 7) 血小板数が 50,000/mm ³ 以上の患者 8) 好中球数が 750/mm ³ 以上の患者 9) AST が施設基準値上限の 5 倍以下である患者 10) 総ビリルビンが 2.5mg/dL 以下の患者						
主な除外基準	1) ダブソン又は本剤により投与中止に至る有害事象を認めた経験がある患者 2) 治験開始後も PCP に効果がある薬剤の投与が必要な患者 3) 活動性のニューモシスチス肺炎を有する患者						
試験方法	・本剤懸濁液群-本剤懸濁液 1 回 1500mg を 1 日 1 回、30 ヶ月間まで、経口投与 ・ダブソン群-ダブソン 1 回 100mg を 1 日 1 回、30 ヶ月間まで、経口投与						
主要評価項目	確定又は推定診断された PCP の発症/再発率						
副次的評価項目	投与中止に至った有害事象の発現率、死亡率						
結果	主要評価						
	確定/推定 PCP の発症率 (Intent-to-Treat 解析)						
		本剤懸濁液 (n=536)		ダブソン (n=521)		相対リスク (95%信頼区間) ³⁾	p 値 ⁴⁾
		発症数	発症比率 ²⁾	発症数	発症比率 ²⁾		
PCP ¹⁾	122	15.7	135	18.4	0.83 (0.65, 1.06)	0.13	
死亡	232	26.2	208	24.2	1.06 (0.88, 1.28)	0.54	
PCP 又は死亡	281	36.0	275	37.2	0.95 (0.80, 1.12)	0.51	
1. 割付け後に PCP の確定又は推定診断を受けた症例 2. 1 年間で 100 例中に発症する比率=発症率/平均観察期間 (年) 3. Proportional hazards regression models 4. Log-rank test							

結果 (つづき)	副次的評価 1) <u>As-Treated</u> 解析による確定/推定 PCP の発症率 As-Treated 解析として投与終了/中止 30 日後までの期間のデータで PCP 発症率について解析を実施した。その結果、投与終了/中止 30 日後までの期間に PCP の確定又は推定診断を受けた患者は、本剤懸濁液群が 80 例 (15%)、ダブソン群が 98 例 (19%) であった (相対リスク=0.77、95%信頼区間 ; 0.57~1.04、p=0.08)																																								
	2) <u>投与中止に至った有害事象</u> 本試験では投与中止に至った有害事象のみを集積した。本剤懸濁液群の 131 例 (24%、100 例中 28.5 例/年)、ダブソン群の 135 例 (26%、100 例中 29.4 例/年) が有害事象のために投与を中止した (相対リスク=0.93、95%信頼区間 ; 0.73~1.19、p=0.58)。本剤懸濁液群では胃腸障害 (悪心、嘔吐及び下痢) の発現率が有意に高く、ダブソン群では発熱、過敏症及び貧血の発現率が有意に高かった。ダブソンの投与歴の有無で層別解析した結果、ダブソンの投与歴がある被験者では、本剤懸濁液群の 79 例/285 例 (28%、100 例中 33.1 例/年)、ダブソン群の 24 例/261 例 (9%、100 例中 8.7 例/年) が有害事象のために投与を中止した。本剤懸濁液のダブソンに対する相対リスクは 3.5 であった (95%信頼区間 ; 2.23~5.55、p<0.001)。一方、ダブソン及び本剤懸濁液の投与歴がない被験者では、本剤懸濁液群の 48 例/238 例 (20%、100 例中 22.8 例/年)、ダブソン群の 108 例/249 例 (43%、100 例中 62.2 例/年) が有害事象のために投与を中止した。本剤懸濁液のダブソンに対する相対リスクは 0.39 であった (95%信頼区間 ; 0.28~0.55、p<0.001)。																																								
	3) <u>死亡</u> <div style="text-align: center;">死因</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤懸濁液</th> <th style="text-align: center;">ダブソン</th> <th style="text-align: center;">合計</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">n</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>複数要因¹</td> <td style="text-align: center;">65</td> <td style="text-align: center;">63</td> <td style="text-align: center;">128</td> </tr> <tr> <td>呼吸器関連事象²</td> <td style="text-align: center;">62 (22)</td> <td style="text-align: center;">53 (32)</td> <td style="text-align: center;">115 (54)</td> </tr> <tr> <td>HIV の進行³</td> <td style="text-align: center;">61</td> <td style="text-align: center;">52</td> <td style="text-align: center;">113</td> </tr> <tr> <td>脳関連事象⁴</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">26</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td>癌関連事象⁵</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">19</td> </tr> <tr> <td>腎不全</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td>心血管関連事象⁶</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td style="text-align: center;">232</td> <td style="text-align: center;">208</td> <td style="text-align: center;">440</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> 1. 複数要因 : 不明、敗血症、蜂巣炎、脱水、アシドーシス、ヘロイン過剰投与、肝硬変、低血糖、血管腫、出血、脾炎、貧血、肝不全、副腎機能不全、汎血球減少症、大腸炎 2. 呼吸器関連事象 : PCP、肺カポジ肉腫、肺リンパ腫、呼吸困難、肺炎/肺臓炎、呼吸不全、誤嚥、気胸 3. HIV の進行 : 消耗、栄養障害、サイトメガロウイルス感染、ヒストプラズマ症、カンジダ症、非定型抗酸菌症、エイズ 4. 脳関連事象 : トキソプラズマ症、髄膜炎、認知症、進行性多巣性白質脳症、脳リンパ腫、脳出血、脳室炎 5. 癌関連事象 : カポジ肉腫、リンパ腫 6. 心血管関連事象 : 心停止、心筋症、心筋梗塞 		本剤懸濁液	ダブソン	合計		n	n		複数要因 ¹	65	63	128	呼吸器関連事象 ²	62 (22)	53 (32)	115 (54)	HIV の進行 ³	61	52	113	脳関連事象 ⁴	25	26	51	癌関連事象 ⁵	13	6	19	腎不全	4	3	7	心血管関連事象 ⁶	2	5	7	合計	232	208	440
	本剤懸濁液	ダブソン	合計																																						
	n	n																																							
複数要因 ¹	65	63	128																																						
呼吸器関連事象 ²	62 (22)	53 (32)	115 (54)																																						
HIV の進行 ³	61	52	113																																						
脳関連事象 ⁴	25	26	51																																						
癌関連事象 ⁵	13	6	19																																						
腎不全	4	3	7																																						
心血管関連事象 ⁶	2	5	7																																						
合計	232	208	440																																						

注 1) ダブソン (ジアフェニルスルホン JAN) はハンセン病、持久性隆起性紅斑、ジューリング疱疹状皮膚炎、天疱瘡、類天疱瘡、色素性痒疹治療の適応で、本邦ではニューモシスチス肺炎の適応はない。

注 2) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL (アトバコンとして 1500mg) を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。

5) 承認時評価資料 : 第Ⅲ相臨床試験 (海外、115-211 試験)

V. 治療に関する項目

<外国人データ>

115-213 試験^{6, 9)}

ランダム化非盲検比較試験にて PCP の発症又は再発抑制効果の検討を目的に実施した。投与群は、本剤懸濁液低用量（1回 750mg、1日1回）、本剤懸濁液高用量（1回 1500mg、1日1回）及びペンタミジン吸入（1回 300mg、月1回）の3群とし、これらの投与群の有効性及び安全性を比較検討した。PCP の発症率及び死亡率では、本剤懸濁液（低用量及び高用量）及びペンタミジン吸入との間に有意差は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率はペンタミジンに比べ、本剤懸濁液の方が有意に高かった。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照
対象	HIV 感染患者 549 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) HIV 感染と診断された患者 2) PCP の既往歴がある患者、CD4⁺細胞数が 200/mm³ 未満である患者、カンジダ症を有する患者又は不明熱（37.8℃以上）が 2 週間以上継続する患者 3) ST 合剤、トリメトプリム又はサルファ剤に不耐容であった経験がある患者 4) 13 歳以上の患者 5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下の患者 6) 血清アミラーゼが施設基準値の 2 倍より低値の患者 7) 好中球数が 750/mm³ 以上の患者 8) 血小板数が 80,000/mm³ 以上の患者 9) ヘモグロビンが 8.0g/dL 以上の患者 10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者 11) 胸部 X 線の検査結果が正常、又は活動性 PCP の兆候が認められない患者 12) 文書による同意取得が可能な患者 13) 妊娠している女性の場合、文書による同意を取得し、担当医師が適切と判断した患者
主な除外基準 ⁹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1) 6 ヶ月以上の生存が見込めない患者 2) カポジ肉腫、リンパ腫、活動性の血液腫瘍などに有効性及び安全性評価に影響を与える全身化学療法を施行している患者 3) 組み入れ 30 日前に PCP の治療を行ったことがある又は活動性の PCP を有する患者 4) PCP に効果のある薬剤を投与している患者 5) 経口剤の吸収を妨げるおそれのある重度の下痢を有する患者 6) 本剤又はペンタミジン吸入剤に忍容性が認められなかった経験がある患者 7) リファンピシンを投与している患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤懸濁液低用量群—本剤懸濁液 750mg を 1 日 1 回、経口投与 ・本剤懸濁液高用量群—本剤懸濁液 1500mg を 1 日 1 回、経口投与 ・ペンタミジン群—ペンタミジン 300mg を 1 ヶ月ごとに 1 回、吸入投与
主要評価項目	PCP の確定、推定診断率
副次的評価項目	死亡率、投与中止に至った有害事象
結果	<p>主要評価</p> <p>本剤懸濁液群とペンタミジン吸入群での PCP 発症率で 50% の差を検証する目的で実施されたが、その差は検証されなかった。ITT 解析では 549 例中 117 例 (21%) が PCP を発症し、本剤懸濁液低用量群が 47 例 (25%)、本剤懸濁液高用量群が 39 例 (22%)、ペンタミジン吸入群が 31 例 (17%) であった。</p>

結果 (つづき)	副次的評価																																																							
	<p>1) As-Treated 解析による確定/推定 PCP の発症率</p> <p>As-Treated 解析として投与終了/中止 30 日後までの期間のデータで PCP 発症率について解析を実施した。その結果、投与終了/中止 30 日後までに PCP を発症したのは PCP 発症例全体の 89%であった。投与終了/中止 30 日後までの PCP 発症率は、本剤懸濁液低用量群が 23%、本剤懸濁液高用量群が 18%、ペンタミジン吸入群が 17%であった。</p> <p>2) 有害事象</p> <p>本試験では 549 例が割り付けされ、529 例が治験薬の投与を受けた。投与開始から投与終了/中止 30 日後までに発現した有害事象を評価した。因果関係にかかわらず発現したすべての有害事象を収集した。本剤懸濁液低用量群及び本剤懸濁液高用量群の有害事象発現率は 96%及び 98%、ペンタミジン吸入群の有害事象発現率は 89%であり、本剤懸濁液群の方が高かった。ペンタミジン吸入群と比べ、本剤懸濁液群では発疹及び下痢の発現率が高かったが、本剤懸濁液の用量との相関は認められなかった。発疹以外の有害事象はペンタミジン群でも同程度に認められ、気管支痙攣の発現率はペンタミジン群の方が高かった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">有害事象名</th> <th style="width: 20%;">本剤懸濁液 (低用量) 750mg/日 n=188 (%)</th> <th style="width: 20%;">本剤懸濁液 (高用量) 1500mg/日 n=175 (%)</th> <th style="width: 30%;">ペンタミジン吸入 n=186 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>下痢</td><td>42</td><td>42</td><td>35</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>46¹</td><td>39</td><td>28</td></tr> <tr><td>無力症</td><td>31</td><td>22</td><td>31</td></tr> <tr><td>咳嗽</td><td>25</td><td>25</td><td>31</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>31</td><td>28</td><td>22</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>32</td><td>26</td><td>23</td></tr> <tr><td>発熱</td><td>31¹</td><td>25</td><td>18</td></tr> <tr><td>腹痛</td><td>21</td><td>20</td><td>20</td></tr> <tr><td>感染</td><td>18</td><td>22</td><td>19</td></tr> <tr><td>鼻炎</td><td>18</td><td>24</td><td>17</td></tr> <tr><td>呼吸困難</td><td>21</td><td>15</td><td>16</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>22¹</td><td>15</td><td>11</td></tr> <tr><td>気管支痙攣</td><td>2¹</td><td>4¹</td><td>11</td></tr> </tbody> </table> <p>1. ペンタミジン吸入群に対し p<0.025、Fisher's exact test</p> <p>3) 死亡、重篤な有害事象</p> <p>試験期間中に 105 例 (19%) が死亡した。ITT 解析での死亡は、本剤懸濁液低用量群が 42 例 (22%)、ペンタミジン吸入群が 36 例 (19%)、本剤懸濁液高用量群が 27 例 (15%) であり、各治療群間に有意差は認められなかった。</p> <p>本試験での重篤な有害事象の発現頻度は各群間で同程度であった。投与終了/中止 30 日後までの期間に 114 例の重篤な有害事象が報告され、本剤懸濁液低用量群が 43 例、本剤懸濁液高用量群が 36 例、ペンタミジン吸入群が 35 例であった。もっとも高頻度で発現した重篤な有害事象は肺炎であるが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象として高頻度に発現した発疹及び下痢については、重篤な有害事象として報告されたのは発疹が 2 例 (本剤懸濁液低用量群 1 例、本剤懸濁液高用量群 1 例)、下痢が 4 例 (本剤懸濁液低用量群 3 例、ペンタミジン吸入群 1 例)であった。ペンタミジン吸入との因果関係を否定できない重篤な有害事象は報告されなかったが、本剤懸濁液との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 6 例報告された (各群 3 例)。</p>	有害事象名	本剤懸濁液 (低用量) 750mg/日 n=188 (%)	本剤懸濁液 (高用量) 1500mg/日 n=175 (%)	ペンタミジン吸入 n=186 (%)	下痢	42	42	35	発疹	46 ¹	39	28	無力症	31	22	31	咳嗽	25	25	31	頭痛	31	28	22	悪心	32	26	23	発熱	31 ¹	25	18	腹痛	21	20	20	感染	18	22	19	鼻炎	18	24	17	呼吸困難	21	15	16	嘔吐	22 ¹	15	11	気管支痙攣	2 ¹	4 ¹
有害事象名	本剤懸濁液 (低用量) 750mg/日 n=188 (%)	本剤懸濁液 (高用量) 1500mg/日 n=175 (%)	ペンタミジン吸入 n=186 (%)																																																					
下痢	42	42	35																																																					
発疹	46 ¹	39	28																																																					
無力症	31	22	31																																																					
咳嗽	25	25	31																																																					
頭痛	31	28	22																																																					
悪心	32	26	23																																																					
発熱	31 ¹	25	18																																																					
腹痛	21	20	20																																																					
感染	18	22	19																																																					
鼻炎	18	24	17																																																					
呼吸困難	21	15	16																																																					
嘔吐	22 ¹	15	11																																																					
気管支痙攣	2 ¹	4 ¹	11																																																					

結果 (つづき)	<p>4) 投与中止に至った有害事象</p> <p>投与中止に至った有害事象は88例(16%)に発現した。本剤懸濁液低用量群、本剤懸濁液高用量群及びペンタミジン吸入群の発現率は、それぞれ16%、25%及び7%であった。本剤懸濁液の各群間比較では本剤懸濁液高用量群の発現率の方が高かった。ペンタミジン吸入群との比較では本剤懸濁液低用量群及び本剤懸濁液高用量群の発現率が有意に高かった(それぞれ $p=0.004$ 及び $p=0.001$)。本剤懸濁液群では皮膚及び胃腸障害(発疹、下痢、嘔吐、悪心)が多く、ペンタミジン吸入群では呼吸器障害(気管支痙攣、咳嗽、呼吸困難)が顕著であった。</p>
-------------	--

6) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験(海外、115-213試験)

9) Chan C, et al. : J Infect Dis. 1999 ; 180 : 369-376.

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回10mL(アトバコンとして1500mg)を1日1回、食後に経口投与する。」である。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

使用成績調査^{10, 11)}

PCPの治療又はPCPの発症抑制を目的にアトバコン(以下、本剤)を使用した全症例を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の情報収集を目的として実施した。

観察期間は、PCP治療の場合は最長21日間、PCP発症抑制の場合は最長1年とした。PCP治療の有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時(投与を中止した場合は投与中止時)までの臨床経過等より「改善」、「不変」、「悪化」で判定し、何らかの理由により判定できない場合は「判定不能」とした。「改善」に該当した症例を有効例、「不変」、「悪化」に該当した症例を無効例として集計した。PCP発症抑制の有効性の評価は、観察期間中の状態を「発症せず」、「発症」で判定し、何らかの理由により判定できない場合は「判定不能」とした。「発症せず」に該当した症例を有効例、「発症」に該当した症例を無効例として集計した。

a) PCP 治療 (HIV 患者)

安全性解析対象症例129例における副作用発現割合は23.26%(30/129例)であり、主な副作用は「発熱」9例、「発疹」8例、「薬疹」4例であった。有効性解析対象症例122例における有効割合は88.52%(108/122例)であった。

b) PCP 発症抑制 (HIV 患者)

安全性解析対象症例143例における副作用発現割合は13.99%(20/143例)であり、主な副作用は「発疹」4例、「薬疹」及び「血小板数減少」各3例であった。有効性解析対象症例134例における有効割合は100.00%(134/134例)であった。

c) PCP 治療 (非 HIV 患者)

安全性解析対象症例265例における副作用発現割合は19.25%(51/265例)であり、主な副作用は「肝機能異常」8例、「下痢」及び「肝障害」各6例であった。有効性解析対象症例243例における有効割合は83.54%(203/243例)であった。

d) PCP 発症抑制（非 HIV 患者）

安全性解析対象症例520例における副作用発現割合は18.46%（96/520例）であり、主な副作用は「肝機能異常」14例、「下痢」及び「発疹」各12例であった。有効性解析対象症例494例における有効割合は99.80%（493/494例）であった。

10) 尾中夕奈ほか：Ther Res. 2019；40：719-744.

11) 田中里佳ほか：Ther Res. 2019；40：745-770.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」との承認条件が付された。本承認条件については、医薬品再審査結果通知書（2021年9月8日付）に基づき、添付文書から削除した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

＜作用部位・作用機序＞

ミトコンドリア内膜には、4つの複合体（complex I～IV）からなる電子伝達系が存在し、各複合体がそれぞれに ATP 合成過程に関与している。アトバコンの作用部位はミトコンドリア呼吸鎖であり、*P. jirovecii* のミトコンドリア内膜の complex III（チトクローム bc₁ 複合体）に作用し、電子伝達系の機能を阻害する結果、電子伝達系とリンクしている酵素機能が阻害され、最終的に核酸及び ATP の合成が阻害される結果¹²⁾として抗 *P. jirovecii* 活性を示すと考えられる。

＜*P. carinii* 選択性＞

P. carinii に対する生物学的データは乏しく、*P. carinii* に対するアトバコンの作用機序や作用部位に関するデータは限られており、完全には解明されていない。

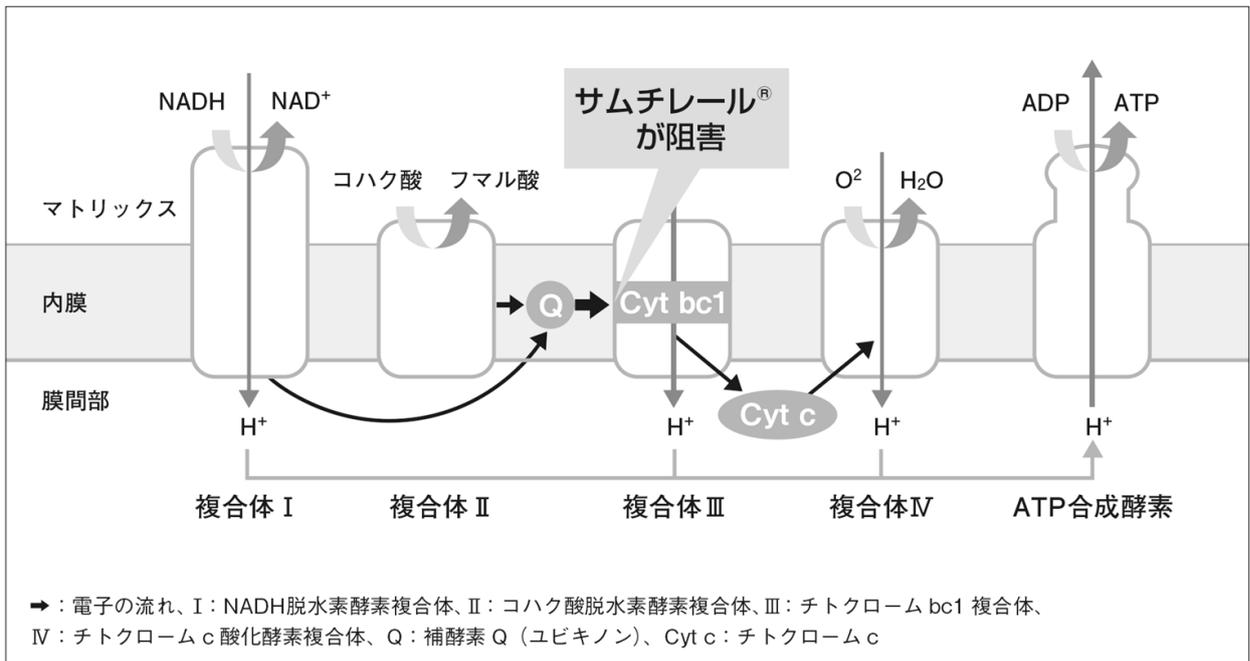
アトバコンは *in vitro* で *P. carinii* の酸素消費量を低濃度で阻害する（IC₅₀=0.043μM）のに対して、ヒト肝ミトコンドリアに対しては、ジヒドロオロト酸及びコハク酸を基質としたときの酸素消費を、それぞれ 27.4 及び 6.1μM の IC₅₀ でしか阻害せず¹³⁾、また、NADH を基質としたときには、50μM においても 28.5% の阻害作用しか示さなかった。このようにヒト肝ミトコンドリアの酸素消費に対してアトバコンが影響を及ぼす濃度は、*P. carinii* の酸素消費量に対するアトバコンの阻害濃度に比べて、少なくとも約 140 倍高濃度であった（「(2) 薬効を裏付ける試験成績 1) 抗 *P. carinii* 活性 (*in vitro*)」の項参照）。

このような、アトバコンの *P. carinii* 選択性を説明する知見として以下の報告がある。培養が困難な *P. carinii* のモデルとして使用されるイースト菌を用いた実験において、アトバコンの結合部位にあたるチトクローム b のアミノ酸の 275 番はロイシンであり、一方アトバコンの結合親和性の低いウシのチトクローム b ではフェニルアラニンであった。ヒトのチトクローム b の 275 番もまたフェニルアラニンであることから、アトバコンはヒトのチトクローム b に対しても結合親和性が低下していると考えられる。実際に、イースト菌でチトクローム b も 275 番のアミノ酸がロイシンからフェニルアラニンに変異することでアトバコンの結合親和性が低下し耐性を示す¹⁴⁾。

以上のことから、PCP 患者においてアトバコンは選択的に抗真菌活性を示すと考えられ、同じ投与量で、ヒトミトコンドリアに対する何らかの影響を介して有害事象を発現する可能性は低いと考えられる。

(注意) *P. jirovecii* は *Pneumocystis* 属の一種でありヒトにのみ感染するため、動物試験では、その代替種として、近縁種の *Pneumocystis carinii* がよく使用されている。

ミトコンドリア電子伝達鎖におけるアトバコンの作用部位

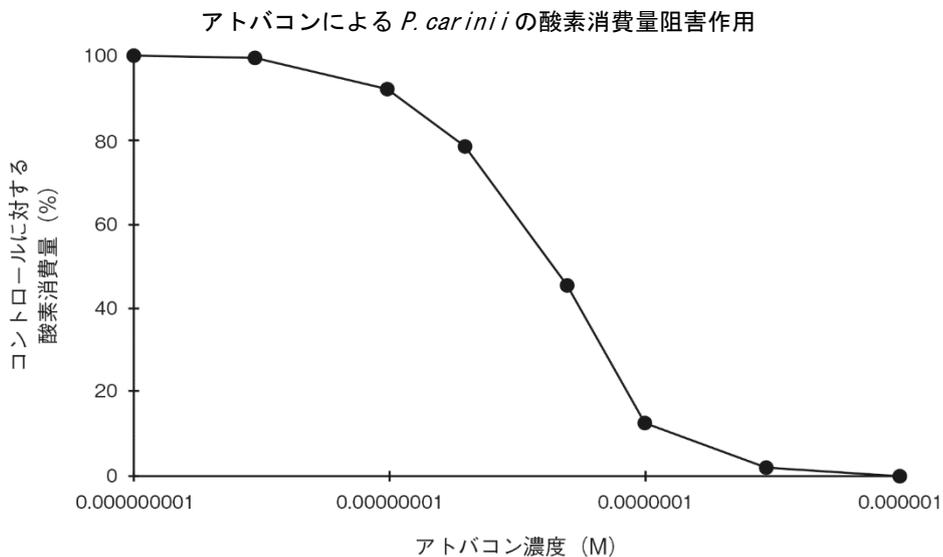


Biochimica et Biophysica Acta 1797 (2010) 664–670 より改編

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗 *P. carinii* 活性 (*in vitro*)

- ヒト胎児肺線維芽細胞に感染させた *P. carinii* の増殖を評価する系¹⁵⁾において、アトバコンは増殖を抑制し、その MIC は約 0.3 μ M であった。
- ³H-p-aminobenzoate 取込みを指標としたときの *P. carinii* の増殖に対する IC₅₀ はアトバコン、ペンタミジン及びスルファメトキサゾール (SMX) でそれぞれ 1.4、7.3 及び 0.1 μ M であった¹⁶⁾。
- アトバコンは *P. carinii* の酸素消費量を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ は 0.043 μ M であった。また、*P. carinii* から分離したミトコンドリアの complex III (ユビキノーン-チトクローム c レダクターゼ活性を指標として測定) を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ は 0.015 μ M であった。



VI. 薬効薬理に関する項目

2) *P. carinii*に対する予防及び治療効果 (*in vivo*)

デキサメタゾン誘発免疫不全ラットでは自然に潜伏感染していた *P. carinii* が日和見感染的に再活性化する。この免疫不全ラット (SD ラット) を用いて、アトバコンの 100mg/kg/日を免疫不全誘発時から予防的に 8 週間 (週 5 日間投与)、又は 25、50 もしくは 100mg/kg/日を *P. carinii* 感染が顕在化する時点 (免疫不全誘発の 4 週間後) から治療的に 2 週間いずれも経口投与した。投与終了後にラット肺病巣を摘出し、*P. carinii* のシスト数を指標に感染の程度を検討したところ、100mg/kg/日の予防投与では *P. carinii* の再活性化は完全に抑制され、25~100mg/kg/日の治療投与では感染の程度が用量依存的に軽減された。トリメトプリム (TMP) 及び SMX のそれぞれ 50 及び 250mg/kg/日の併用投与でもアトバコンの 100mg/kg/日と同様の結果が得られた。また、アトバコンを投与した免疫不全ラットを *P. carinii* が新たに感染しないような環境で飼育するとそれ以上の再活性化は起こらなかった¹⁷⁾。

免疫不全ラットの *P. carinii* 感染に対する効果

投与方法	投与群	感染の程度					感染例/n	感染率 (%)
		0+	1+	2+	3+	4+		
予防投与	非投与	0	1	2	5	0	8/8	100
	非投与	0	0	2	8	0	10/10	100
	本薬、100mg/kg ^{a)}	8	0	0	0	0	0/8	0
	TMP/SMX、50/250mg/kg ^{b)}	10	0	0	0	0	0/10	0
治療投与	非投与	0	1	0	8	-	9/9	100
	非投与	0	1	3	6	-	10/10	100
	本薬、25mg/kg ^{c)}	1	0	1	6	-	7/8	88
	本薬、50mg/kg ^{c)}	2	0	3	4	-	7/9	78
	本薬、100mg/kg ^{c)}	8	0	0	0	-	0/8	0
	TMP/SMX、50/250mg/kg ^{d)}	8	1	1	0	-	2/10	20

TMP：トリメトプリム、SMX：スルファメトキサゾール

a) 又は b)：免疫不全誘発時点から、週 5 日間投与×8 週間又は 8 週間連続的に飲水投与

c) 又は d)：免疫不全誘発時の 4 週間後から、週 5 日間投与×2 週間又は 2 週間連続的に飲水投与

3) 薬剤耐性

アトバコン無効例の複数のニューモシスチス肺炎患者から分離した *P. jirovecii* のチトクローム bDNA 配列を解析したところ、ユビキノロンが結合する Qo 部位に耐性に関連すると思われる変異が数種類認められた^{18, 19)}。しかし、これらの変異はアトバコン無効例の一部でしか認められていないことから、臨床におけるアトバコン耐性に関してのチトクローム b 遺伝子変異の意義は明らかではない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

＜外国人データ＞

軽度～中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者（133 例）にアトバコン錠 750mg を 1 日 3 回 21 日間経口投与したときの定常状態における血漿中アトバコン濃度（平均値±標準偏差）は 13.9±6.9µg/mL であり、血漿中濃度と臨床効果との間に相関が確認された²⁰⁾。

*アトバコン錠剤は本邦未承認

定常状態での平均血漿中濃度 (µg/mL)	臨床効果 ¹ (%) (有効例数/投与例数)	
	実測値	予測値 ²
0～<5	0 (0/6)	25 (1.47/6)
5～<10	62 (16/26)	57 (14.72/26)
10～<15	79 (30/38)	84 (31.90/38)
15～<20	95 (18/19)	95 (18.14/19)
20～<25	100 (18/18)	99 (17.79/18)
25～	100 (6/6)	100 (5.98/6)

1. 有効例は臨床症状及び治療 4 週間以内の呼吸数の改善と定義した。本データは患者での研究結果及び定常状態での血漿中濃度より得られた。
2. ロジスティック回帰分析で予測した。

軽度～中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者（69 例）に本剤 1000mg を 1 日 1 回、750mg を 1 日 2 回、1500mg を 1 日 1 回及び 1000mg を 1 日 2 回経口投与したときの平均血漿中濃度（Cavg,ss）の中央値は、それぞれ 9.6、22.5、18.1 及び 26.5µg/mL であった。

食後の HIV 患者（5 例）に本剤 750mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Cavg,ss は 21.0±4.9µg/mL であった。

線形性

HIV 患者（9～19 例）に本剤 500、750 及び 1000mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与したときの Cavg,ss は、それぞれ 11.7±4.8、12.5±5.8 及び 13.5±5.1µg/mL であり、血漿中濃度は 500～1000mg の範囲では投与量に比例した増加がみられなかった。また、HIV 患者（5 例）に本剤 750mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの血漿中アトバコンの Cavg,ss は、21.0±4.9µg/mL、Cmax,ss は 24.0±5.7µg/mL、Cmin,ss は 16.7±4.6µg/mL であった。

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL（アトバコンとして 750mg）を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 (tmax) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

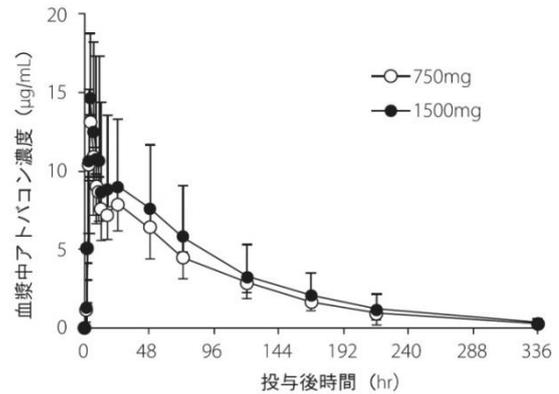
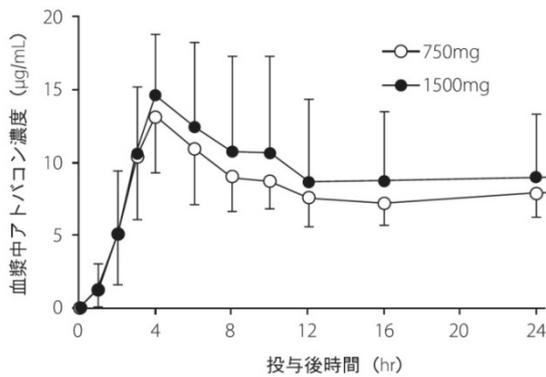
単回投与

日本人健康成人に本剤の750及び1500mgを食後にそれぞれ単回経口投与したときの血漿中アトバコン濃度推移及び薬物動態パラメータを下記に示す²¹⁾。

日本人健康成人男性に本剤の750及び1500mgを食後にそれぞれ単回経口投与したときの血漿中濃度推移

1) 投与後0～24時間

2) 投与後0～336時間



平均値±標準偏差 (n=10)

日本人健康成人男性に本剤の750及び1500mgを食後にそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
750	14.0±3.4	4.0 (3, 8)	934.4±242.9	70.2±11.6
1500	15.7±5.4	4.0 (3, 10)	1109.6±646.7	59.7±14.1

平均値±標準偏差 (n=10)、tmax：中央値 (範囲)

健康成人 (16例) に本剤750mgを経口投与したときのCmax及びAUCは食事摂取により約2.5～3.5倍に増加した。＜外国人データ＞

絶食下及び食後の健康成人男性に本剤の750mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下	3.34±0.85	9.6±16.0	324.3±115.0	75.2±22.5
食後	11.61±3.00	4.9±1.7	800.6±319.8	69.1±19.8

平均値±標準偏差 (n=16)

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回5mL (アトバコンとして750mg)を1日2回21日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回10mL (アトバコンとして1500mg)を1日1回、食後に経口投与する。」である。

2) HIV 成人患者

＜外国人データ＞

a) 単回投与

HIV 患者（9 例）に本剤 750mg を経口投与したときのデータは以下のとおりであった。

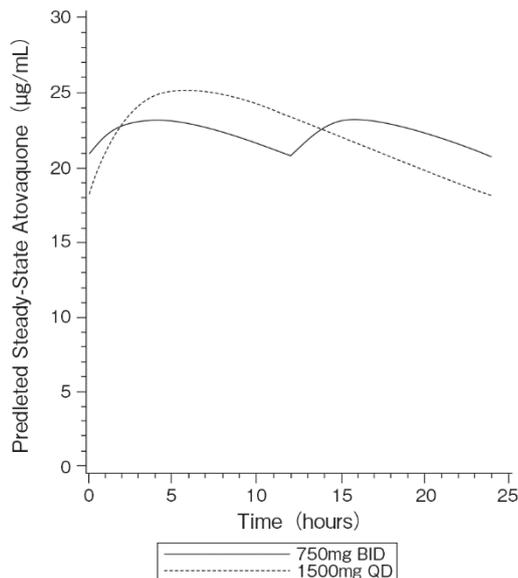
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
11.47±2.76	5.3±1.4	639.03±227.53	67.0±33.4

b) 反復投与

HIV 患者（5 例）に本剤 750mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの C_{avg,ss} は 21.0±4.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C_{max,ss} は 24.0±5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C_{min,ss} は 16.7±4.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、t_{max}4.3±1.9hr、AUC_{ss}252±59 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ （t_{1/2} は得られなかった）であった。

軽度～中等度の PCP を発症した AIDS 患者（21 例）に、本剤 1500mg を 1 日 1 回又は、750mg を 1 日 2 回、食事とともに 21 日間投与し、1 次吸収及び消失を組み込んだ NONMEN の 1-コンパートメントモデルを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、治療開始 10 日目以降の血漿中アトバコン濃度は定常状態に到達していたと考えられた。また、本剤 1500mg を 1 日 1 回投与及び 750mg の 1 日 2 回投与における C_{avg,ss} は、それぞれ 22.5 及び 21.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C_{min,ss} はそれぞれ 19.6 及び 21.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と予測された。

AIDS 患者に 1500mg を 1 日 1 回及び 750mg を 1 日 2 回経口投与したときの
定常状態における血漿中アトバコン濃度のシミュレーション結果



HIV 患者（19～21 例）に本剤 500mg を反復経口投与したときの AUC_{ss} は食後投与で 280±114 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、絶食下で 162±78 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、C_{max,ss} は食後投与で 15.1±6.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、絶食下で 8.4±3.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL（アトバコンとして 750mg）を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考>小児

小児患者 11 例（年齢：3 ヶ月～13 歳）にアトバコン錠を成人とほぼ同用量である 40mg/kg を投与したときの Cavg,ss は 14.28～15.60µg/mL、t_{1/2} は約 57～61 時間であった。小児患者での薬物動態の結果は少数例（11 例）から得られたものであったことから、本剤の小児への投与は注意が必要。

注）本剤の小児適応はない。アトバコン錠剤は本邦未承認

3) 肝・腎機能低下患者

肝又は腎機能低下患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 併用薬の影響

<外国人データ>

- a) フェニトイン：健康成人（12 例）に本剤 1000mg をフェニトイン 600mg と単回併用投与したときのフェニトインの薬物動態にアトバコンは影響を及ぼさなかった。
- b) リファンピシン：HIV 患者（13 例）にリファンピシン 600mg を 24 時間ごとに、本剤 750mg を 12 時間ごとに併用経口投与したときの血漿中アトバコンの Cavg,ss は併用で約 53%低下し、t_{1/2} は約 33 時間短縮した。
- c) リファブチン：健康成人（24 例）に本剤 750mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300mg を食後に 1 日 1 回 14 日間併用経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{ss} は併用で約 34%低下し、t_{1/2} は約 14 時間短縮した。
- d) トリメトプリム／スルファメトキサゾール：軽度～中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者（19 例）に本剤 1000mg を 1 日 1 回、トリメトプリム／スルファメトキサゾール（320/1600mg を 1 日 3 回）を併用投与したときの血漿中アトバコンの Cavg,ss は単独群では 10.7±5.9µg/mL、併用群では 10.6±7.7µg/mL であった。
- e) ジドブジン：HIV 患者（14 例）にアトバコン錠 750mg を 12 時間ごと、ジドブジン 200mg を 8 時間ごとに併用投与したときのアトバコンの C_{max,ss}、C_{min,ss} 及び Cavg,ss はいずれも併用による影響はみられなかった。一方、ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した。
- f) ジダノシン：HIV 患者（12 例）に本剤 750mg を食後に 1 日 3 回、ジダノシン錠 200mg を食前又は食間に 1 日 2 回を併用投与したときのアトバコンの薬物動態に影響はみられなかった。一方、ジダノシンの AUC は 24%減少した。
- g) インジナビル：健康成人（25 例）に本剤 750mg を食後に 1 日 2 回、インジナビル 800mg を 8 時間間隔で絶食下に 1 日 3 回 14 日間経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} は併用でそれぞれ約 11、14 及び 14%増加し、インジナビルの C_{min,ss} は約 23%減少した。
- h) テトラサイクリン²²⁾ 及びメトクロプラミド：血漿中アトバコン濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また、血漿中アトバコンの C_{ss} は、メトクロプラミドの併用で約 58%低下した。

注）本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL（アトバコンとして 750mg）を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。アトバコン錠剤は本邦未承認

- i) 定常状態における血漿中アトバコン濃度と併用薬との関係：ニューモシスチス肺炎患者にアトバコン錠 750mg を 1 日 3 回 21 日間経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{ss} は、アセトアミノフェン、ベンゾジアゼピン系薬剤、アシクロビル、オピオイド系鎮痛薬、セファロsporin系抗生物質、止しゃ薬及び緩下剤の併用でわずかに減少（7 種の併用薬で平均 $3.8\mu\text{g/mL}$ 以下）し、メトクロプラミド及びリファンピシンの併用で有意に減少（それぞれ平均 8.1 及び $8.9\mu\text{g/mL}$ ）した。

< *in vitro* 試験 >

- j) 血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い薬剤：アトバコンは、高い血漿蛋白結合率（99%超）を示すことから、血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い他の薬剤と併用する場合には慎重に行うこと。なお、アトバコンはキニーネ、フェニトイン、ワルファリン、スルファメトキサゾール、インドメタシン、ジアゼパムの *in vitro* 血漿蛋白結合に影響を及ぼさないことから、蛋白結合の結合置換により著しい薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

< 外国人データ >

115-202 試験（非盲検第II相試験）におけるデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、本剤のみかけの総クリアランスに対して、リファンピシンの併用の有無が共変量に選択された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

< 外国人データ >

HIV 患者（9 例）に本剤 750mg を食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは $47\pm 15\%$ であった。

(4) 消失速度定数

< 外国人データ >

HIV 患者（9 例）に本剤 750mg を食後に単回経口投与したときのみかけの消失速度定数は $0.01281/\text{hr}$ であった。

(5) クリアランス

< 外国人データ >

HIV 患者（9 例）にアトバコン約 37mg を単回静脈内投与したときの全身クリアランスは $10.4\pm 5.5\text{mL}/\text{min}$ であった。

注) 本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL（アトバコンとして 750mg）を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。本剤の承認されている剤形は懸濁剤である。アトバコン錠剤は本邦未承認

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

<外国人データ>

HIV 患者（9 例）にアトバコン約 37mg を単回静脈内投与したときの分布容積は $0.62 \pm 0.19 \text{L/kg}$ であった。

注）本剤懸濁剤のニューモシスチス肺炎の治療に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 5mL（アトバコンとして 750mg）を 1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。」であり、ニューモシスチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 10mL（アトバコンとして 1500mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」である。本剤の承認されている剤形は懸濁剤である。

(7) 血漿蛋白結合率

<in vitro 試験>

ヒト血漿にアトバコンを添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたときの血漿蛋白結合率を限外ろ過法で測定した結果、99.9% 超であり、約 1~90 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で一定であった。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

雌雄マウスに ^{14}C -標識体の 100mg/kg を単回投与したときの血漿中アトバコン濃度は、雌雄いずれも投与 8 時間後に C_{max} となり、濃度は 16.8 及び 13.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は雌雄ともに約 9 時間であった。未変化体濃度と放射能が同程度であったことから、血漿中に代謝物はほとんど存在しないことが示唆された。また、放射能及び未変化体の血漿中濃度推移に明らかな性差は認められなかった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラット及びウサギでの ^{14}C -標識体（ラット 5mg/kg、ウサギ 300mg/kg）の単回経口投与により、放射能は胎盤を通過して胎児に分布した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳ラットでの ^{14}C -標識体（10mg/kg）の単回経口投与により、乳汁中への移行が確認された。

(4) 髄液への移行性

HIV 感染小児 3 例にアトバコン錠 750mg を 1 日 4 回、2 週間投与したところ、脳脊髄液中アトバコン濃度は、それぞれ 0.04、0.14 及び 0.26 $\mu\text{g/mL}$ で、血漿中濃度の 1% 未満であった。

注）本剤の小児適応はない。アトバコン錠剤は本邦未承認

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雌雄アルビノラット及び雄有色ラットに ^{14}C -標識体 (5mg/kg) を単回経口投与したときの組織内分布は、投与 96 時間後まで放射能の大部分は胃腸管内にみられ、次いで肝臓、脂肪及び血液が高く、腎臓への分布はわずかであった。また、有色ラットではメラニン含有組織 (眼球及び有色皮膚) への薬物の結合や組織への滞留は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<in vitro 試験>

ヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 活性に対するアトバコンの IC_{50} はいずれも 100 μM 超であったことから、臨床で本剤がヒト CYP 活性を阻害する可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人データ>

健康成人 (4 例) の ^{14}C -標識体 750mg 単回経口投与試験において、ほとんどの被験者で投与量の 94%以上が 21 日以内に糞中に排泄され、そのほとんどが未変化体であった。また、尿中に放射能はほとんど排泄されなかった (0.6%未満)。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	1包（5mL）中にアトバコン 750mg を含有
添加剤	ベンジルアルコール、キサンタンガム、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、サッカリンナトリウム水和物、香料

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 重度の肝機能障害があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]

＜ニューモシスチス肺炎の発症抑制＞

8.2 ニューモシスチス肺炎のリスクのある患者はしばしば免疫不全状態にあり、生命を脅かすおそれのある様々な日和見感染症に罹患する可能性があるため、ニューモシスチス肺炎以外の原因も慎重に評価し、原因に応じて適宜他の追加の薬剤での治療を考慮すること。[5.6 参照]

（解説）

8.2 ニューモシスチス肺炎の臨床症状は、呼吸困難、発熱及び乾性咳嗽を呈することが知られているが、これらの症状はニューモシスチス肺炎以外の原因（細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、真菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎など）によってもみられることがある。本剤はニューモシスチス肺炎以外には有効でないと考えられ、臨床的症状の悪化がみられる場合にはニューモシスチス肺炎の進行以外の原因も慎重に考慮する

必要があると考えられる。

ニューモシスチス肺炎の治療に対して本剤を使用する場合には、ニューモシスチス肺炎以外の原因についても慎重に評価し、原因に応じて適宜他の追加の薬剤での治療を考慮する必要があることから記載した。ST 合剤との比較試験において ST 合剤群と比較し本剤群で死亡が多くみられた原因として、ニューモシスチス肺炎以外の原因による感染との合併が考えられた（「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）。ST 合剤は細菌性肺炎に対して有効性を示すが、本剤は細菌性肺炎をはじめとする他の原因に対して有効性は期待できない。

17. 臨床成績より抜粋

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ニューモシスチス肺炎の治療〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験

軽症から中等症（肺泡気・動脈血酸素分圧較差 [(A-a) DO₂] が 45mmHg 以下かつ PaO₂ が 60mmHg 以上）のニューモシスチス肺炎を有する AIDS 患者を対象としてアトバコン錠を ST 合剤と比較した多施設共同、無作為化、二重盲検試験において、アトバコン 250mg 錠 1 回 3 錠を 1 日 3 回^{注)}、又は ST 合剤錠（スルファメトキサゾール・トリメトプリム（800mg・160mg））1 回 2 錠を 1 日 3 回、21 日間投与した。有効率を表 1 に示した。ニューモシスチス肺炎の確定診断例 322 例の 21 日間の治療期間中及び 4 週間の追跡期間中の死亡は、アトバコン錠群が 11/160 例（7%）、ST 合剤群が 1/162 例（0.6%）で、両群の死亡率に有意な差（p=0.003）が認められた。投与終了 4 週から 8 週後の追跡期間中の死亡は、アトバコン錠群が 2 例、ST 合剤群が 3 例であった。アトバコン錠群の死因は、ニューモシスチス肺炎が 4 例、細菌感染症が 6 例、クリプトコッカス髄膜炎、播種性のヒストプラズマ症、HIV の合併症が各 1 例であった。ST 合剤群の死因は、ニューモシスチス肺炎、栄養失調、肺アスペルギルス症、播種性カポジ肉腫が各 1 例であった。

表 1 ST 合剤との比較試験における臨床成績

	アトバコン錠 (160 例)	ST 合剤 (162 例)	p 値
有効	99 例 (62%)	103 例 (64%)	0.75
無効			
効果不足	28 例 (17%)	10 例 (6%)	<0.01
有害事象	11 例 (7%)	33 例 (20%)	<0.01
評価不能	22 例 (14%)	16 例 (10%)	0.28

アトバコン錠投与群で発現した主な副作用は、発疹 19%（38/203 例）、悪心 17%（35/203 例）、嘔吐 11%（22/203 例）、頭痛 7%（14/203 例）及び下痢 7%（14/203 例）であった。

注) アトバコン錠は販売されていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

臨床試験では除外されている。

(解説)

腎機能低下者における本剤の薬物動態は検討されていないため、腎機能低下者の使用における知見は限られている。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

臨床試験では除外されている。

(解説)

肝機能低下者における本剤の薬物動態は検討されていないため、肝機能低下者の使用における知見は限られている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットではヒトでの推定血漿中濃度の約 3 倍の曝露量において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定血漿中濃度の約 3/4 の曝露量において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。

(解説)

妊娠中の人における本剤の影響に関する情報は限られているため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットでは一連の生殖発生毒性試験において、1000mg/kg/日（ヒトでの推定血漿中濃度の約 3 倍の曝露量）まで投与しても、生殖能、受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に影響は認められなかった。一方、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、アトバコンの 600（ヒトでの推定血漿中濃度の約 3/4 の曝露量）及び 1200mg/kg/日の投与で母動物の体重及び摂餌量の低値がみられ、1200mg/kg/日群では母動物毒性によると考えられる流産も観察された。また、1200mg/kg/日群の胎児に体長及び体重の軽度な低値がみられたが、催奇形性作用は認められなかった。また、ラット及びウサギで胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

授乳中の人における本剤の乳汁移行に関するデータは得られていない。ラットで母動物の血漿中濃度の30%の濃度の乳汁移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は小児等に対して適応を有していないので、小児等への投与は推奨されない。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) HIV 成人患者」の項 <参考> 参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン [16.7.2 参照] リファブチン [16.7.3 参照]	リファンピシンとの併用により本剤の血漿中濃度が約 53%低下し、 $t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した。また、リファブチンとの併用により本剤の血漿中濃度が約 34%低下し、 $t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。	機序は不明である。
テトラサイクリン塩酸塩 メトロプロラミド [16.7.8 参照]	本剤の血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また、メトロプロラミドの併用で本剤の血漿中濃度は約 58%低下した。	機序は不明である。
ジドブジン [16.7.5 参照]	ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した。	機序は不明である。
アセトアミノフェン ベンゾジアゼピン系薬剤 アシクロビル オピオイド系鎮痛薬 セファロスポリン系抗生物質 止しゃ薬 緩下剤 [16.7.9 参照]	臨床試験において本剤の血漿中濃度のわずかな減少（平均 3.8 μ g/mL 以下）が報告されているが、因果関係は不明である。	機序は不明である。
インジナビル [16.7.7 参照]	併用によりインジナビルの $C_{min,ss}$ が有意に減少した（約 23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。

（解説）

本剤の臨床薬理試験より、相互作用の可能性が示唆されている。これらの薬剤と併用する場合には、併用に注意すること。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.2 重度の肝機能障害（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.3 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

（解説）

11.1.1 本剤使用後に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を発現したとの報告がある。発疹や粘膜の炎症といった皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑の症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 厚生労働省エイズ治療薬研究班に報告された本剤の有害事象において、本剤との関連性が否定できない重篤な肝機能障害がみられている。必要に応じ肝機能検査を実施し、重篤な肝機能障害が疑われる場合には適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤において、国内外で無顆粒球症ならびに白血球減少の副作用症例が報告された。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
血液	貧血
過敏症	血管性浮腫、気管支痙攣、咽喉絞扼感
精神神経系	頭痛、不眠症
消化器	悪心・嘔吐、下痢
その他	肝酵素上昇、低ナトリウム血症、アミラーゼ上昇、発疹、発熱

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下に、海外臨床試験 2 試験において本剤が投与された 249 例中に認められた有害事象（本剤との関連性にかかわらず発現した事象）のうち、1%以上の被験者に発現した事象の発現例数と、そのうち副作用（本剤との関連性が否定されていない有害事象）の発現例数一覧表を示す。なお、その他の副作用の項は海外で報告された副作用について記載したが、国内臨床試験を実施していないため発現頻度は不明とした。

海外臨床試験 2 試験において認められた有害事象ならびに副作用一覧（1%以上）

調査症例数	249 例
有害事象発現症例数	169 例
有害事象発現症例率	68%

事象名	発現例数（発現率%）	
	有害事象	副作用
悪心	61 (24)	41 (16)
発疹	54 (22)	46 (18)
下痢	52 (21)	14 (6)
頭痛	43 (17)	16 (6)
嘔吐	34 (14)	22 (9)
発熱	34 (14)	9 (4)
不眠症	28 (11)	4 (2)
無力症	25 (10)	4 (2)
そう痒症	13 (5)	8 (3)
腹痛	12 (5)	5 (2)
口腔カンジダ症	12 (5)	
肺炎	12 (5)	
鼻炎	12 (5)	
斑状丘疹状皮疹	10 (4)	
浮動性めまい	9 (4)	3 (1)
副鼻腔炎	9 (4)	
便秘	8 (3)	
消化不良	8 (3)	2 (1)
筋肉痛	8 (3)	4 (2)
悪寒	7 (3)	2 (1)
疼痛	7 (3)	
背部痛	7 (3)	
胸痛	7 (3)	
鼓腸	7 (3)	5 (2)
口内炎	7 (3)	
不安	7 (3)	
咽頭炎	7 (3)	
呼吸障害	7 (3)	
単純ヘルペス	7 (3)	
多汗症	7 (3)	
失神	6 (2)	
食欲減退	6 (2)	2 (1)
肛門直腸障害	6 (2)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2)	5 (2)
錯乱状態	5 (2)	
うつ病	5 (2)	
傾眠	5 (2)	
脂漏	5 (2)	
感染	4 (2)	
嚥下障害	4 (2)	
体重減少	4 (2)	
弱視	4 (2)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

事象名	発現例数（発現率%）	
	有害事象	副作用
夜間頻尿	4 (2)	
低血圧	3 (1)	
血管拡張	3 (1)	2 (1)
肝機能異常	3 (1)	3 (1)
貧血	3 (1)	2 (1)
好酸球増加症	3 (1)	3 (1)
リンパ節切除	3 (1)	
脱水	3 (1)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	3 (1)
感覚鈍麻	3 (1)	
喀血	3 (1)	
低酸素症	3 (1)	
肺障害	3 (1)	
気胸	3 (1)	
皮膚乾燥	3 (1)	2 (1)
味覚異常	3 (1)	
尿路感染	3 (1)	
膿瘍	2 (1)	
静脈炎	2 (1)	
血栓性静脈炎	2 (1)	
口内乾燥	2 (1)	
血小板減少症	2 (1)	
酵素異常	2 (1)	2 (1)
高血糖	2 (1)	
関節痛	2 (1)	
関節障害	2 (1)	
無呼吸	2 (1)	
気管支痙攣	2 (1)	
呼吸困難	2 (1)	
しゃっくり	2 (1)	
発声障害	2 (1)	
蕁麻疹	2 (1)	

副作用発現状況（HIV 患者：PCP 治療）

		使用成績調査	
調査施設数		19	
調査症例数		129	
副作用等の発現症例数		30	
副作用等の発現件数		45	
副作用等の発現症例率		23.26%	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
血液およびリンパ系障害		2	(1.55)
貧血		1	(0.78)
血球減少症		1	(0.78)
免疫系障害		1	(0.78)
過敏症		1	(0.78)
代謝および栄養障害		1	(0.78)
高カリウム血症		1	(0.78)
低ナトリウム血症		1	(0.78)
神経系障害		1	(0.78)
頭痛		1	(0.78)
胃腸障害		3	(2.33)
下痢		2	(1.55)
悪心		1	(0.78)
肝胆道系障害		3	(2.33)
肝機能異常		2	(1.55)
肝障害		1	(0.78)
皮膚および皮下組織障害		14	(10.85)
アトピー性皮膚炎		1	(0.78)
薬疹		4	(3.10)
発疹		8	(6.20)
全身性皮疹		1	(0.78)
そう痒性皮疹		1	(0.78)
一般・全身障害および投与部位の状態		9	(6.98)
発熱		9	(6.98)
臨床検査		8	(6.20)
血中クレアチニン増加		1	(0.78)
好中球数減少		2	(1.55)
血小板数減少		1	(0.78)
白血球数減少		3	(2.33)
トランスアミナーゼ上昇		1	(0.78)
肝酵素上昇		1	(0.78)

MedDRA/J version (21.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況（HIV 患者：PCP 発症抑制）

		使用成績調査	
調査施設数		21	
調査症例数		143	
副作用等の発現症例数		20	
副作用等の発現件数		27	
副作用等の発現症例率		13.99%	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
血液およびリンパ系障害		1	(0.70)
血球減少症		1	(0.70)
代謝および栄養障害		2	(1.40)
高尿酸血症		1	(0.70)
食欲減退		1	(0.70)
胃腸障害		3	(2.10)
下痢		2	(1.40)
悪心		1	(0.70)
肝胆道系障害		3	(2.10)
高ビリルビン血症		1	(0.70)
肝障害		2	(1.40)
皮膚および皮下組織障害		8	(5.59)
薬疹		3	(2.10)
発疹		4	(2.80)
中毒性皮疹		1	(0.70)
臨床検査		5	(3.50)
血中ビリルビン増加		1	(0.70)
血中乳酸脱水素酵素増加		1	(0.70)
C-反応性蛋白増加		1	(0.70)
ヘモグロビン減少		1	(0.70)
血小板数減少		3	(2.10)
白血球数減少		1	(0.70)
血中β-D-グルカン増加		1	(0.70)

MedDRA/J version (21.0)

副作用発現状況（非 HIV 患者：PCP 治療）

	使用成績調査	
調査施設数	152	
調査症例数	265	
副作用等の発現症例数	51	
副作用等の発現件数	73	
副作用等の発現症例率	19.25%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	2	(0.75)
毛包炎	1	(0.38)
敗血症	1	(0.38)
血液およびリンパ系障害	6	(2.26)
無顆粒球症	1	(0.38)
貧血	1	(0.38)
大球性貧血	1	(0.38)
発熱性好中球減少症	1	(0.38)
血小板減少症	2	(0.75)
代謝および栄養障害	5	(1.89)
低アルブミン血症	1	(0.38)
低血糖	1	(0.38)
低カリウム血症	2	(0.75)
低ナトリウム血症	1	(0.38)
過小食	1	(0.38)
神経系障害	2	(0.75)
頭痛	1	(0.38)
感覚鈍麻	1	(0.38)
眼障害	1	(0.38)
眼瞼浮腫	1	(0.38)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.75)
胸水	1	(0.38)
肺塞栓症	1	(0.38)
胃腸障害	12	(4.53)
便秘	1	(0.38)
下痢	6	(2.26)
胃腸障害	1	(0.38)
舌炎	1	(0.38)
メレナ	1	(0.38)
悪心	2	(0.75)
肝胆道系障害	17	(6.42)
肝不全	1	(0.38)
肝機能異常	8	(3.02)
肝腎症候群	1	(0.38)
高ビリルビン血症	2	(0.75)
肝障害	6	(2.26)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）	
皮膚および皮下組織障害	9	(3.40)
薬疹	1	(0.38)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	(0.38)
発疹	5	(1.89)
全身性皮疹	1	(0.38)
中毒性表皮壊死融解症	1	(0.38)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.38)
末梢性浮腫	1	(0.38)
臨床検査	11	(4.15)
アミラーゼ増加	1	(0.38)
血中ビリルビン増加	1	(0.38)
血中クレアチニン増加	1	(0.38)
血中尿素増加	1	(0.38)
血中尿酸増加	1	(0.38)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.75)
肝機能検査異常	2	(0.75)
好中球数減少	1	(0.38)
血小板数減少	1	(0.38)
白血球数減少	1	(0.38)
肝酵素上昇	1	(0.38)

MedDRA/J version (21.0)

副作用発現状況（非 HIV 患者：PCP 発症抑制）

	使用成績調査	
調査施設数	178	
調査症例数	520	
副作用等の発現症例数	96	
副作用等の発現件数	136	
副作用等の発現症例率	18.46%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	5	(0.96)
真菌感染	1	(0.19)
肺膿瘍	1	(0.19)
外耳炎	1	(0.19)
感染性腸炎	1	(0.19)
腹部膿瘍	1	(0.19)
血液およびリンパ系障害	5	(0.96)
無顆粒球症	1	(0.19)
発熱性好中球減少症	1	(0.19)
汎血球減少症	1	(0.19)
血小板減少症	1	(0.19)
骨髓機能不全	1	(0.19)
代謝および栄養障害	4	(0.77)
糖尿病	1	(0.19)
低カルシウム血症	1	(0.19)
低カリウム血症	2	(0.38)
低リン酸血症	1	(0.19)
食欲減退	1	(0.19)
神経系障害	2	(0.38)
頭痛	1	(0.19)
痙攣発作	1	(0.19)
耳および迷路障害	1	(0.19)
難聴	1	(0.19)
心臓障害	1	(0.19)
心筋梗塞	1	(0.19)
血管障害	1	(0.19)
高血圧	1	(0.19)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.58)
咳嗽	1	(0.19)
胸水	1	(0.19)
肺塞栓症	2	(0.38)
口腔咽頭痛	1	(0.19)
胃腸障害	22	(4.23)
下痢	12	(2.31)
悪心	6	(1.15)
小腸穿孔	1	(0.19)
口内炎	1	(0.19)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）	
嘔吐	4	(0.77)
肝胆道系障害	25	(4.81)
肝機能異常	14	(2.69)
高ビリルビン血症	2	(0.38)
肝障害	9	(1.73)
皮膚および皮下組織障害	21	(4.04)
脱毛症	1	(0.19)
薬疹	2	(0.38)
皮膚乾燥	1	(0.19)
紅斑	3	(0.58)
そう痒症	2	(0.38)
発疹	12	(2.31)
皮脂欠乏症	1	(0.19)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.38)
背部痛	1	(0.19)
筋痙縮	1	(0.19)
腎および尿路障害	3	(0.58)
腎障害	2	(0.38)
腎尿管壊死	1	(0.19)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(1.35)
胸部不快感	1	(0.19)
倦怠感	1	(0.19)
発熱	5	(0.96)
臨床検査	21	(4.04)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.38)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.38)
血中ビリルビン増加	4	(0.77)
血中クレアチニン増加	1	(0.19)
血圧上昇	1	(0.19)
薬物濃度減少	1	(0.19)
好酸球数増加	1	(0.19)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.38)
肝機能検査異常	1	(0.19)
血小板数減少	3	(0.58)
プロトロンビン時間延長	1	(0.19)
白血球数減少	4	(0.77)

MedDRA/J version (21.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

31500mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。

（解説）

本剤の過量投与時の経験は限られており、本剤の過量投与に対する具体的な処置は明らかではないが、本剤の過量投与時にみられた知見を記載した。なお、実施できる最高用量を投与したラット及びマウスでは明らかな急性毒性は示されていない。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。

（解説）

マウスを用いたがん原性試験において、全投薬群（50～200mg/kg/日）で肝臓の肥大が観察され、肝細胞腺腫、肝細胞癌又は肝細胞腺腫/癌の併合の発現頻度の増加がみられた。しかし、ラットでは同様の変化はみられなかった。本変化はマウスで認められた CYP2B（肝薬物代謝酵素）の誘導に関連したマウス特異的腫瘍発生によるもので、本剤がヒトに対してがん原性を示す可能性はほとんどないものと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

1) 抗 *Toxoplasma gondii* 活性 (*in vitro*)

本薬は標準株及び HIV 患者から分離した *T. gondii* のタキゾイトの増殖に対して、 $<0.005\sim<0.5\mu\text{M}$ の範囲の IC_{50} で抗 *T. gondii* 活性を示した。また、シストに分化した原虫に対しても $1\mu\text{M}$ を超える濃度での 72 時間処理により抗 *T. gondii* 活性を示した。

2) 抗 *Toxoplasma gondii* 活性 (*in vivo*)

- a) *T. gondii* のタキゾイトをマウスに皮下接種し、本薬を 1 日おきに 30 日間反復経口投与したところ、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 投与群で感染により死亡するまでの日数が対照群と比較して約 3 倍に延長した。
- b) HIV 患者分離 *T. gondii* のタキゾイトを腹腔内接種したマウスにおいて、30 日間反復経口投与により、死亡率を用量依存的に低下させた（死亡率を 50% に低下させる用量 (ED_{50}) : $<10\sim30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）。生存したマウスでは、その多くで脳内に *T. gondii* は存在せず、特にシストはいずれのマウスにも認められなかった。
- c) トキソプラズマ症脳炎マウスに $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 12 週間反復経口投与したところ、投与開始 5 日後から投与終了時まで持続的に脳内シスト数が対照群より少なく、投与 8 週間後以降ではシストの大部分は脳から消失した。
- d) マウスを用いた短期間の *in vivo* 発育阻害試験において *T. gondii* に対する最小発育阻止用量 (MID) は $1.25\text{mg}/\text{kg}/\text{投与}$ であった。以上のことから、本薬は HIV 患者における *T. gondii* 感染による脳トキソプラズマ症に対しても有効であると考えられる。

(3) 安全性薬理試験

本試験は一般薬理試験安全性薬理試験ガイドライン施行以前に、中枢神経系、心血管系、自律神経系及び消化器系に対する影響を検討するための試験を、一般薬理試験として実施した。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウス ($1\sim2000\text{mg}/\text{kg}$)、ラット ($20\sim500\text{mg}/\text{kg}$) 及びイヌ ($20\text{mg}/\text{kg}$) に単回経口投与しても、一般症状及び行動に影響を示さなかった。ラットに高用量 ($1000\sim2000\text{mg}/\text{kg}$) を単回経口投与すると、一過性で軽度の自発運動の低下、呼吸数減少及び眼瞼下垂が一部の動物にみられ、 $2000\text{mg}/\text{kg}$ では軽度の体温低下がみられた。

2) 睡眠に及ぼす影響

睡眠時間に及ぼす影響を検討した試験では、マウス ($20\sim500\text{mg}/\text{kg}$) 及びラット ($10\sim300\text{mg}/\text{kg}$) への単回経口投与によりバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響

ラット ($20\sim500\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) に 5 日間反復経口投与、イヌ ($20\text{mg}/\text{kg}$) に単回経口及び静脈内投与しても、動脈圧、心拍数又は心電図に影響を及ぼさず、ネコ ($20\text{mg}/\text{kg}$) に単回静脈内投与しても動脈圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

4) 呼吸系に及ぼす影響

麻酔下でネコ及びイヌ（20mg/kg）に単回静脈内投与すると分時換気量の増加がみられた。

5) 自律神経系に及ぼす影響

麻酔下でネコ及びイヌ（それぞれ 20mg/kg）に単回静脈内投与すると、迷走神経への刺激に対する徐脈（ネコ）及び降圧反応（イヌ）を抑制する傾向を示した。

6) 消化器系に及ぼす影響

マウス（20～500mg/kg）及びラット（10～300mg/kg）に単回経口投与すると、マウス（500mg/kg）での軽度の促進作用を除き、腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬の投与により観察されたおもな影響は、ラットでの一過性の自発運動の低下及び呼吸数減少（1000 及び 2000mg/kg の単回経口投与）、眼瞼下垂及び軽度の体温低下（2000mg/kg の単回経口投与）ならびに麻酔下でのネコ及びイヌ（いずれも 20mg/kg の静脈内持続投与）での分時換気量の増加であった。これらの投与条件でのネコ及びイヌの血漿中濃度（それぞれ C_{max} が 131 μ g/mL 及び 110 μ g/mL、又はそれより低用量投与におけるラットの血漿中濃度（500mg/kg の 5 日間反復経口投与終了時点で 77 μ g/mL）は、いずれも臨床用量投与時の定常状態での血漿中濃度（21.0 μ g/mL）より約 3.7 倍以上高濃度であると考えられた。さらに、ラットに本薬の 1000mg/kg（500mg/kg を 6 時間ごとに 2 回）を経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ （3955 μ g \cdot hr/mL）、及びイヌに本薬を平均で 5.71mg/kg 静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ （191.7 μ g \cdot hr/mL）から推定される 20mg/kg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ （671.5 μ g \cdot hr/mL）は、臨床用量投与時の定常状態での AUC_{SS} （252 μ g \cdot hr/mL）に比べてそれぞれ約 16 及び約 2.7 倍高値であると考えられた。これらのことから、臨床において危惧すべき重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

(4) その他の薬理試験

1) 薬力学的薬物相互作用試験

抗 HIV 薬であるジドブジン（AZT）及び本薬をラットへ併用投与したときに、本薬の抗 *P. carinii* 活性は AZT によって影響を受けなかった。したがって、HIV 患者の PCP の予防及び治療投与時に本薬は AZT と併用投与が可能であると考えられる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口	0 ^a , 1825	>1825	-
	静脈内	20, 25, 30	25	雄 27 雌 26
ラット	経口	0 ^a , 1825	>1825	-
	静脈内	25, 35, 45	35	雄 35 雌 36

a : 0.25%メチルセルロース溶液（媒体）、- : 該当せず

経口投与による概略の致死量はマウス及びラットともに 1825mg/kg 超であった。いずれの試験においても本薬投与による死亡又は毒性学的に意義ある徴候はみられなかった。静脈内投与による LD₅₀ はマウスでは 27/26mg/kg（雄/雌）、ラットでは 35/36mg/kg（雄/雌）であり、概略の致死量としてはマウスで 25mg/kg、ラットで 35mg/kg であった。本薬の投与に関連した所見として間代性痙攣、自発運動低下、努力性呼吸、赤色尿などが観察された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口 (混餌)	13 週間	0、50、200、 800	200	≧50mg/kg/日：肝臓重量高値、肝臓の 小葉周囲びまん性細胞肥大・限局 性肝細胞壊死、肝細胞内滑面小胞 体・脂質の増加 (肝酵素誘導) 800mg/kg/日：死亡
ラット	経口	1 ヶ月間	0 ^a 、20、100、 500	500	≧20mg/kg/日：血漿の桃色化
	経口 (混餌)	13 週間	0、50、200、 800	800	≧50mg/kg/日：被毛の桃色化 800mg/kg/日：赤血球系パラメータの 軽度低値、脾臓・肝臓重量の軽度高 値
	経口	3 ヶ月間	0 ^b 、20、100、 200、500	500	≧20mg/kg/日：流涎、被毛の桃色化・ 褐色化、糞の変化 500mg/kg/日：網状赤血球数・比率の 軽度高値
	経口	6 ヶ月間	0 ^a 、20、100、 500	500	≧20mg/kg/日：血漿の桃色化 ≧20 (♀)、≧100 (♂) mg/kg/日： 赤血球数の軽度低値、白血球数の高 値 500mg/kg/日：黄色便
イヌ	経口	1 ヶ月間	0 ^a 、20、100、 500	500	≧20mg/kg/日：血漿の桃色化 500mg/kg/日：黄色便
	経口	1 ヶ月間	0 ^b 、20、100、 200、500	500	≧100mg/kg/日：黄色便、赤血球系パ ラメータの軽度低値、網状赤血球数 の高値 ≧200mg/kg/日：嘔吐
	経口	3 ヶ月間	0 ^b 、20、100、 200、500	500	≧20mg/kg/日：黄色便、赤血球系パ ラメータの軽度低値 ≧100mg/kg/日：被毛の汚れ、網状赤 血球数・比率の軽度高値 500mg/kg/日：嘔吐
	経口	6 ヶ月間	0 ^a 、20、100、 500	500	≧20mg/kg/日：黄色便、粘液・軟～ 水様便

a：0.25%メチルセルロース溶液 (媒体)

b：対照群には蒸留水を投与し、各投薬群の媒体には0.5%Poloxamer 溶液を使用

マウスでは、800mg/kg/日群で投与 2～4 日に死亡例が発現したが、死亡前に明らかな毒性徴候はみられなかった。13 週間の投与期間終了時の生存例では肝臓重量の高値、小葉周囲のびまん性肝細胞肥大、限局性肝細胞壊死が認められたのみであった。肝臓の電子顕微鏡検査により、50 及び 200mg/kg/日群で肝細胞に酵素誘導によると考えられる滑面小胞体及び脂質の増加が用量相関的に観察された。

ラットに最長 6 ヶ月間まで経口投与した結果、未吸収の本薬に関連した黄色便及び本薬の色による血漿の桃色化、桃色を帯びた被毛がみられた。100mg/kg/日以上以上の投与により軽度な赤血球系パラメータの低値及びこれに関連する脾臓へのヘモジデリン沈着の軽度増加が観察された。

イヌに最長 6 ヶ月間まで経口投与した結果、ラットと同様に、未吸収の本薬に関連した黄色便が観察され、本薬又はその代謝物の色による血漿の桃色化がみられた。また、100mg/kg/日以上以上の群を中心に軽度な赤血球系パラメータの低値がみられた。

マウス 13 週間混餌投与試験における無毒性量は 200mg/kg/日と推定された。ラット及びイヌの試験で観察された種々の変化は、いずれも悪影響を示すものではなかったことから、ラット 3 及び 6 ヶ月間投与試験ならびにイヌ 3 及び 6 ヶ月間投与試験における無毒性量はそれぞれ 500mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験一覧表

試験系	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達	ラット	雄：交配前 73 日～雌の妊娠 20 日 雌：交配前 14 日～妊娠 19 日又は分娩 20 日	0 ^a 、100、300、1000	親動物：1000 次世代：1000
胚・胎児発生	ラット	妊娠 6～15 日	0 ^a 、250、500、1000	親動物：1000 胚・胎児：1000
	ウサギ	妊娠 6～18 日	0 ^a 、300、600、1200	親動物：300 胚・胎児：600
出生前・後発生及び母体機能	ラット	妊娠 15 日～分娩 20 日	0 ^a 、250、500、1000	親動物：1000 出生児：1000

a：0.25%メチルセルロース溶液（媒体）

ラットを用いた受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関する試験では、本薬の 1000mg/kg/日までを投与しても、交尾能、胎児の発育・分化、妊娠期間及び分娩ならびに出生児の生存性、生後発育及び生殖能に悪影響はみられなかった。親動物の一般毒性、受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、本薬の 1000mg/kg/日までを投与しても母動物への影響はみられず、胚・胎児発生に対する悪影響も認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、本薬の 600 及び 1200mg/kg/日の投与で母動物の体重及び摂餌量の低値がみられ、1200mg/kg/日群で流産が観察され、母動物毒性によるものと考えられた。また、1200mg/kg/日群の胎児に体長及び体重の軽度な低値がみられたが、催奇形性作用は認められなかった。母動物に関する無毒性量は 300mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 600mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、本薬の 1000mg/kg/日までを投与しても、母動物の一般状態、体重及び生殖能に影響は認められず、次世代の発生、発育及び発達にも悪影響はみられなかった。母動物及び出生児に関する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験一覧表

試験系	動物種等	投与量/処理濃度	結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌	Ames 法：2.5～139µg/plate 矢作変法：0.8～80µg/plate	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫 L5178Ytk ^{+/+}	10～50µg/mL	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5～100µg/mL	陰性
骨髄小核試験	マウス (CD-1)	1000～5000mg/kg	陰性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験により遺伝毒性を検討したところ、いずれの試験においても陰性を示したことから、本薬は遺伝毒性を有していないと考えられた。

2) がん原性試験

がん原性試験一覧表

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス	経口 (混餌)	2年間	0、50、100、200	≥50mg/kg/日：肝細胞腺腫、肝細胞癌の発現頻度の増加
ラット	経口 (混餌)	2年間	0、20、100、500	がん原性なし

マウスでは全投薬群でマウスに特異的と考えられる肝細胞腺腫、肝細胞癌又は肝細胞腺腫/癌の併合の発現頻度の増加がみられた。

ラットでは本薬投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サムチレール内用懸濁液 15% 処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アトバコン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：12 ヶ月（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：以下の点について指導すること

- ・効果に影響を及ぼすおそれがあるため、本剤を食後に服用させる。
- ・凍結しないよう、常温で保管させる。

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

サムチレール内用懸濁液はフォールドアンドティアタイプの乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

（薬剤の開封方法については「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

5mL [1包] ×14

7. 容器の材質

ラミネートシートを構成する材料

構成部位	構成材料
外装	ポリエステル
接着剤	ポリウレタン
バリア層	アルミニウム
接着剤	ポリウレタン
内装（製剤接触層）	低密度ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤及びペンタミジンイセチオン酸塩製剤

9. 国際誕生年月日

1992年11月25日（錠剤：米国） ※アトバコン錠剤は本邦未承認

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2012年1月18日

承認番号：22400AMX00043

11. 薬価基準収載年月日

2012年4月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2021年9月8日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

8年（2012年1月18日～2020年1月17日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
サムチレール内用懸濁液 15%	121361401	6290006S1027	622136101

17. 保険給付上の注意

本製剤を HIV 感染患者におけるニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制のために使用した場合は、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。
（保医発 0417 第 1 号 平成 24 年 4 月 17 日付）

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Pifer LL, et al. : Pediatrics. 1978 ; 61 : 35-41.
- 2) Medrano FJ, et al. : Emerg Infect Dis. 2005 ; 11 : 245-250.
- 3) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、33384-03試験）
- 4) 承認時評価資料：第Ⅱ相臨床試験（海外、33384-05試験）
- 5) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、115-211試験）
- 6) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、115-213試験）
- 7) 承認時評価資料：第Ⅰ/Ⅱ相試験（海外、33384-02試験）
- 8) 承認時評価資料：薬物動態試験（海外、115-202試験）
- 9) Chan C, et al. : J Infect Dis. 1999 ; 180 : 369-376.
- 10) 尾中夕奈ほか：Ther Res. 2019 ; 40 : 719-744.
- 11) 田中里佳ほか：Ther Res. 2019 ; 40 : 745-770.
- 12) Cushion MT, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 713-719.
- 13) Knecht W, et al. : FEBS Lett. 2000 ; 467 : 27-30.
- 14) Jacques JK, et al. : J Biol Chem. 2003 ; 278 : 31312-31318.
- 15) Queener SF, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1988 ; 32 : 807-813.
- 16) Comley JCW, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991 ; 35 : 1965-1974.
- 17) Hughes WT, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1990 ; 34 : 225-228.
- 18) Walker DJ, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 1767-1775.
- 19) Kazanjian P, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 183 : 819-822.
- 20) Hughes W, et al. : N Engl J Med. 1993 ; 328 : 1521-1527.
- 21) 井野比呂子ほか：日化療会誌. 2013 ; 61 : 335-342.
- 22) Boggild AK, et al. : Am J Trop Med Hyg. 2007 ; 76 : 208-223.

2. その他の参考文献

- 33384-02 試験：Falloon J, et al. : N Engl J Med. 1991 ; 325 : 1534-1538.
33384-03 試験：Hughes W, et al. : N Engl J Med. 1993 ; 328 : 1521-1527.
33384-05 試験：Dohn MN, et al. : Ann Intern Med. 1994 ; 121 : 174-180.
115-211 試験：El-Sadr WM, et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339 : 1889-1895.
115-213 試験：Chan C, et al. : J Infect Dis. 1999 ; 180 : 369-376.

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈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

6. 用法及び用量

〈ニューモシスチス肺炎の治療〉

通常、成人には1回5mL（アトバコンとして750mg）を1日2回21日間、食後に経口投与する。

〈ニューモシスチス肺炎の発症抑制〉

通常、成人には1回10mL（アトバコンとして1500mg）を1日1回、食後に経口投与する。

米国及び英国における本剤懸濁液剤の承認の状況

国/ 地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能又は効果/用法及び用量
米国	MEPRON (2020年10月)	(治療) 1995年2月8日 (予防) 1999年1月5日	経口懸濁液剤 750mg/5mL	効能又は効果： ・トリメトプリム/スルファメトキサゾール（TMP-SMX）合剤に不耐容の成人及び青年（13歳以上）におけるニューモシスチス・イロベチー肺炎（PCP）の予防 ・TMP-SMX合剤に不耐容の成人及び青年（13歳以上）における軽度から中等度のPCPの急性期経口治療 用法及び用量： ・PCPの予防：1,500mg（10mL）を1日1回食後に経口投与 ・軽度から中等度のPCPの治療：750mg（5mL）を1日2回21日間、食後に経口投与（1日総投与量1,500mg）
英国	Wellvone (2020年11月)	(治療) 1997年3月25日	経口懸濁液剤 750mg/5mL	効能又は効果： ・コトリモキサゾールによる治療に不耐容の患者における軽度から中等度のニューモシスチス肺炎（PCP）（室内気吸入下での肺胞気・動脈血酸素分圧較差〔(A-a) DO ₂ 〕が45mmHg（6kPa）以下かつ動脈血酸素分圧（PaO ₂ ）が60mmHg（8kPa）以上）の急性期治療 用量及び用法（成人）： ・ニューモシスチス肺炎：750mgを1日2回（5mLを朝と晩に1回ずつ）21日間、食後に経口投与

本剤は、初めて米国で、ニューモシスチス肺炎（以下、PCP）に対する治療薬としてアトバコン錠 250mg（Mepron250mg Tablet）が承認（1992年11月25日）され、同250mg錠（Wellvone 250mg Tablet）が、ドイツ（1994年8月4日）、英国（1994年8月23日）及びフランス（1994年9月15日）でそれぞれ承認された。その後、アトバコンの吸収を高めるためにアトバコンの超微粒子を用いた懸濁液剤が開発され、当該懸濁液剤（Mepron/Wellvone Oral Suspension：750mg/5mL）の承認を米国（1995年2月8日）、フランス（1996年8

月 21 日)、英国 (1997 年 3 月 25 日) 及びドイツ (1997 年 4 月 17 日) でそれぞれ取得した。さらに、同懸濁液剤に対する追加効能 (PCP 予防) が米国において承認 (1999 年 1 月 5 日) されている。

アトバコン錠 250mg (Mepron/Wellvone250mg Tablet) 又は懸濁液剤 (Mepron/Wellvone Oral Suspension : 750mg/5mL) は、米国、カナダ、フランス、英国、ドイツを含む海外の国々と地域で PCP に対する治療 (予防) 薬として承認されている。

※アトバコン錠剤は本邦未承認

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類、米国あるいは英国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットではヒトでの推定血漿中濃度の約 3 倍の曝露量において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定血漿中濃度の約 3/4 の曝露量において母動物毒性 (体重及び摂餌量の低値) に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2021 年 4 月 TGA* database)

* Therapeutic Goods Administration (<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年10月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from postmarketing experience with use of MEPRON in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Pregnant women with HIV who are infected with PCP are at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Atovaquone given orally by gavage to pregnant rats and rabbits during organogenesis did not cause fetal malformations at plasma concentrations up to 3 times and 0.5 times, respectively, the estimated human exposure based on steady-state plasma concentrations. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. There are no data on the presence of atovaquone in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Atovaquone was detected in rat milk when lactating rats were administered oral atovaquone. When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Because of the potential for HIV-1 transmission to HIV-negative infants, instruct mothers with HIV-1 not to breastfeed if they are taking MEPRON for the prevention or treatment of PCP.</p>
<p>英国の SPC (2020年11月)</p>	<p><u>Pregnancy</u> There is no information on the effects of atovaquone administration during human pregnancy. Atovaquone should not be used during pregnancy unless the benefit of treatment to the mother outweighs any possible risk to the developing foetus. Wellvone contains benzyl alcohol. Insufficient data are available from animal experiments to assess the possible risk to reproductive potential or performance.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether atovaquone is excreted in human milk, and therefore breast-feeding is not recommended. Wellvone contains benzyl alcohol.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国あるいは英国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容																							
米国の添付文書 (2020年10月)	<p>Pediatric Use Evidence of safety and effectiveness in pediatric patients (aged 12 years and younger) has not been established. In a trial of MEPRON oral suspension administered once daily with food for 12 days to 27 HIV-1 – infected, asymptomatic infants and children aged between 1 month and 13 years, the pharmacokinetics of atovaquone were age-dependent. The average steady-state plasma atovaquone concentrations in the 24 subjects with available concentration data are shown in Table 5.</p> <p>Table 5. Average Steady-state Plasma Atovaquone Concentrations in Pediatric Subjects</p> <table border="1" data-bbox="443 795 1465 1041"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Age</th> <th colspan="3">Dose of MEPRON Oral Suspension</th> </tr> <tr> <th>10mg/kg</th> <th>30mg/kg</th> <th>45mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Average C_{ss} in mcg/mL (mean±SD)</td> </tr> <tr> <td>1-3 months</td> <td>5.9 (n=1)</td> <td>27.8±5.8 (n=4)</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>>3-24 months</td> <td>5.7±5.1 (n=4)</td> <td>9.8±3.2 (n=4)</td> <td>15.4±6.6 (n=4)</td> </tr> <tr> <td>>2-13 years</td> <td>16.8±6.4 (n=4)</td> <td>37.1±10.9 (n=3)</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table> <p>C_{ss} =Concentration at steady state.</p>	Age	Dose of MEPRON Oral Suspension			10mg/kg	30mg/kg	45mg/kg	Average C _{ss} in mcg/mL (mean±SD)				1-3 months	5.9 (n=1)	27.8±5.8 (n=4)	–	>3-24 months	5.7±5.1 (n=4)	9.8±3.2 (n=4)	15.4±6.6 (n=4)	>2-13 years	16.8±6.4 (n=4)	37.1±10.9 (n=3)	–
Age	Dose of MEPRON Oral Suspension																							
	10mg/kg	30mg/kg	45mg/kg																					
Average C _{ss} in mcg/mL (mean±SD)																								
1-3 months	5.9 (n=1)	27.8±5.8 (n=4)	–																					
>3-24 months	5.7±5.1 (n=4)	9.8±3.2 (n=4)	15.4±6.6 (n=4)																					
>2-13 years	16.8±6.4 (n=4)	37.1±10.9 (n=3)	–																					
英国の SPC (2020年11月)	<p>Dosage in Children Clinical efficacy has not been studied.</p>																							

XIII. 備考

その他の関連資料

サムチレール内用懸濁液15%

このお薬の開け方と飲み方

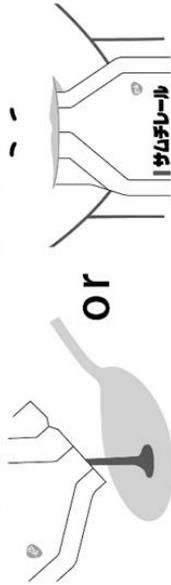
このお薬は乳幼児誤飲防止包装です。
乳幼児の誤飲を防ぐため、開封しにくくなっています。

1包中に5mL入っています。
医師が指示した用法・用量を守り、正しく服用してください。
1回分(1包中5mL)を切り離し、下の図のように開封して服用ください。

1 開封する前に点線で囲んだ部分を指で軽くつまみ、中にたまっているお薬を下の方に落とします。

2 お薬を開けるときは、ハサミを使ってゆっくりと図のように切ってください。

3 スプーン等にお薬を移して服用してください。
直接口にくわえて手で押し出しながら飲むこともできますが、切り口で口を傷つけないように注意してください。

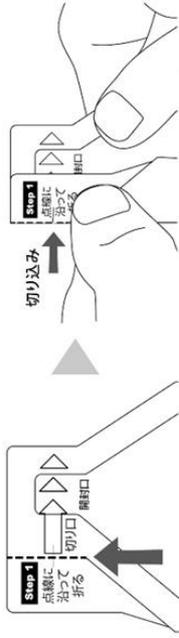


お薬は手で押し出すなどして、残さないように服用してください。

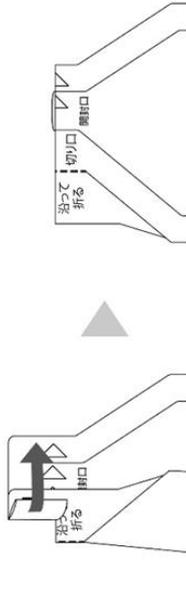
このお薬は手で開けることもできます。

手で開けた場合、切り口がギザギザになることがあります。
直接口にくわえて飲むときは
口を傷つけないように注意してください。

1 点線に沿って折り曲げてください
折り曲げると切り込みが出ます。



2 切り込み部分から矢印の方向に引いて、上の部分を完全に切り取って開封します。

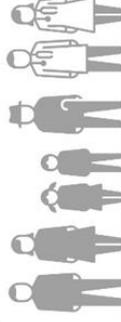


＜お薬の保管についての注意＞

- ・このお薬は凍結を避け、室温で保存してください。
- ・お薬は、服薬する直前に1包ずつ開封してください。

＜お薬の服用についての注意＞

- ・症状が改善しても、医師に指示されたとおり、服用を続けてください。
- ・その他、お薬の飲み方などで不明な点は、医師または薬剤師にご相談ください。



＜乳幼児の医薬品誤飲事故を防ぐため＞

乳幼児誤飲防止包装の
周知・普及にご理解とご協力をお願いします。

グラクソ・スミスクライン株式会社

SMRY00070-P2001N
薬(1)P182008-1(J)AMU

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

SMSSIF01-D2201D
改訂年月2022年1月
(増刷年月2023年12月)