

# 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2008に準拠して作成

## ニューモシスチス肺炎治療薬

# サムチレール<sup>®</sup>内用懸濁液15%

## SAMTIREL<sup>®</sup> Oral Suspension15%

剤形	内用懸濁液
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	本剤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（9:00～18:00／土日祝日およ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 <a href="http://glaxosmithkline.co.jp/medical/">http://glaxosmithkline.co.jp/medical/</a>

本IFは2012年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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.info.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年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

### 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。

- ② IF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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、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、今後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。

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
<b>II. 名称に関する項目</b>		11. 力価	7
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
(1) 和名	3	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
(2) 洋名	3	14. その他	7
(3) 名称の由来	3	<b>V. 治療に関する項目</b>	
2. 一般名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和名(命名法)	3	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名(命名法)	3	3. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床効果	9
4. 分子式及び分子量	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
5. 化学名(命名法)	3	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 検証的試験	13
7. CAS登録番号	3	(6) 治療的使用	21
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	22
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	22
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(5) 酸塩基解離定数	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	25
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	25
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
4. 有効成分の定量法	5	(4) 中毒域	26
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(5) 食事・併用薬の影響	26
1. 剤形	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	27
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	2. 薬物速度論的パラメータ	27
(2) 製剤の物性	6	(1) コンパートメントモデル	27
(3) 識別コード	6	(2) 吸収速度定数	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌 の旨及び安定な pH 域等	6	(3) バイオアベイラビリティ	27
2. 製剤の組成	6	(4) 消失速度定数	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(5) クリアランス	27
(2) 添加物	6	(6) 分布容積	27
(3) その他	6	(7) 血漿蛋白結合率	27
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	3. 吸収	27
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 分布	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(1) 血液-脳関門通過性	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	27
7. 溶出性	7	(3) 乳汁への移行性	28
8. 生物学的試験法	7		

(4) 髄液への移行性	28
(5) その他の組織への移行性	28
5. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28
6. 排泄	28
(1) 排泄部位及び経路	28
(2) 排泄率	28
(3) 排泄速度	28
7. 透析等による除去率	28

## 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	29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32
(2) 重大な副作用と初期症状	32
(3) その他の副作用	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	33
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	34
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	34
9. 高齢者への投与	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	36
14. 適用上の注意	36
15. その他の注意	36

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	37
(1) 薬効薬理試験	37

(2) 副次的薬理試験	37
(3) 安全性薬理試験	37
(4) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) その他の特殊毒性	40

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
(1) 薬局での取り扱いについて	42
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必要事項等)	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	43

## XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	46

## XIII. 備考

その他の関連資料	47
----------	----

## 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 <sub>ss</sub>	: 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 <sub>avg</sub>	: 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 <sub>max</sub>	: Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
C <sub>ss</sub>	: 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 <sub>50</sub>	: Effective dose in 50% (死亡率を 50% に低下させる用量)
HIV 患者	: Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス) に感染した患者
IC <sub>50</sub>	: Inhibitor concentration yielding 50% inhibition (50% 阻害濃度)
LD <sub>50</sub>	: 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)
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)
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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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/mm<sup>3</sup>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、2011年2月現在、世界21カ国で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の治療およ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

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. サムチレール<sup>®</sup> 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。
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。
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。
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）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明<sup>注1)</sup>）、重度の肝機能障害（頻度不明<sup>注1)、注2)</sup> があらわれることがある。

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) 厚生労働省エイズ治療薬研究班からの報告による。

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

サムチレール<sup>®</sup> 内用懸濁液 15%

(2) 洋名

SAMTIREL<sup>®</sup> 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)

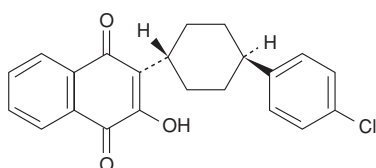
Atovaquone (JAN)

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：C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>

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)

### 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

アトバコンの各種溶媒に対する溶解性 (25℃)

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
0.1 mol/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
0.1 mol/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℃/75%RH で 14 時間保存後の吸湿量は 0.4%、25℃/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：約 221℃

#### (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、25℃)

#### (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 <sup>1)</sup>	25℃/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 カ月	変化なし
	30℃/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 カ月	変化なし
加速試験 <sup>1)</sup>	40℃/75%RH	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	0、1、3、6 カ月	変化なし
	40℃/75%RH	ポリエチレン袋＋ プラスチック容器	0、1、2、3、 6 カ月	変化なし
苛酷試験 <sup>2)</sup> 温度	50℃ <sup>注1)</sup>	褐色ガラス容器 (密栓)	0、3、6、12 カ月	変化なし
苛酷試験 <sup>2)</sup> 温度 / 湿度	40℃/75%RH	褐色ガラス容器 (開栓)	0、3、6、12 カ月	変化なし
苛酷試験 <sup>2)</sup> 光	ライトキャビネット <sup>注2)</sup>	透明ガラス容器 (密栓) (対照：5℃保存)	0、3、6、12 カ月	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、水分および含量

2) 性状、類縁物質および含量 (測定開始時：滴定法、3 箇月以降：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/m<sup>2</sup>

## 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、規格及び性状

剤形：懸濁剤

規格：本剤 5 mL 中にアトバコン 750 mg を含有

性状：本剤は果実よりの芳香がある鮮黄色の懸濁液で、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 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

該当しない。

### 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℃/40%RH 以下	ラミネートシート	0、3、6、9、12、 18、24、36 <sup>注)</sup> 、 48 <sup>注)</sup> カ月	変化なし
加速試験	40℃/成り行き 湿度	ラミネートシート	0、1、2、3、6 カ月	変化なし
	40℃/25%RH 以下	ラミネートシート	0、1、3、6 カ月	
苛酷試験	-20℃/25℃ (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）

注) 任意で試験を実施

**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. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

該当資料なし。

**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・イロベチー

#### <適応症>

ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 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。
2. 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)DO<sub>2</sub>] 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。
3. 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（CD4<sup>+</sup>細胞数が目安として 200/mm<sup>3</sup> 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。
4. 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。

#### <解説>

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。
2. 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。
3. 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<sup>+</sup>細胞数が 200/mm<sup>3</sup> 未満また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。
4. 本剤はその抗菌活性スペクトルから、本剤以外の真菌または細菌、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。

### 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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

本剤は絶食下では吸収量が低下するが、食後に投与すると吸収量が有意に増加する。また、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血漿中濃度が有意に低下し、その結果、効果が減弱する可能性がある。従って、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代替治療を検討すること。

#### <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」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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

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)DO<sub>2</sub>〕が45mmHg以下かつPaO<sub>2</sub>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剤を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、アトバコン錠剤群が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、アトバコン錠剤群が2例、ST合剤群が3例であった。アトバコン錠剤群の死因は、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 (n=160)	ST合剤 (n=162)	p値
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

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患者を対象としてアトバコン錠剤とペンタミジンを比較した試験において、本剤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。

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
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

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

##### 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<sup>+</sup>細胞数が200/mm<sup>3</sup>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ェニルスルホン（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-4に示した。

## V. 治療に関する項目

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 (97.5% 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。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

<外国人データ>

アトバコン錠剤を単回投与した健康成人 77 例中 30 例 (39%) に有害事象が発現した。因果関係にかかわらず 5% 以上の被験者に発現した有害事象は頭痛 (29%)、悪心 (10%)、嘔吐 (8%)、感染 (6%)、下痢および鼻炎 (各 5%) であった。本剤錠剤との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 (14%)、悪心 (8%)、嘔吐 (5%)、片頭痛および関節痛 (各 1%) であった。

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

ニューモシスチス肺炎の治療

<外国人データ>

33384-02 試験<sup>3)</sup> (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、安全性および用法・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 750mg 1 日 3 回投与が用法・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
主な登録基準	1) PCP 未治療 2) 13 歳以上 3) 肺胞気一動脈血酸素分圧が 30mmHg 以下かつ動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上
主な除外基準	1) 妊娠または授乳中の患者 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または嘔吐を有する患者 6) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症またはカポジ肉腫を有する患者
試験方法	5 種類の用法・用量を評価した。 Cohort 1 ではアトバコン錠剤 750mg 1 日 3 回 5 日間投与後に 1 日 2 回 16 日間投与 Cohort 2 ではアトバコン錠剤 750mg 1 日 3 回 21 日間投与 Cohort 3 ではアトバコン錠剤 750mg 1 日 4 回 21 日間投与 Cohort 4 ではアトバコン錠剤 750mg 1 日 3 回 42 日間投与 Cohort 5 ではアトバコン錠剤 750mg 1 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およ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 および気管支鏡検査

結果	<p>主要評価</p> <p><u>有効性</u></p> <p>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。</p> <p>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 例および 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。</p>																																																															
	<p>有効性の結果</p>																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cohort1 (n=10)</th> <th>Cohort2 (n=14)</th> <th>Cohort3 (n=9)</th> <th>Cohort4 (n=10)</th> <th>Cohort5 (n=1)</th> <th>合計 N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td>9</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>35 (79.5)</td> </tr> <tr> <td>21 日～ 40 日投与<sup>1</sup></td> <td>9</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>15 日～ 20 日投与</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5 (11.4)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>効果不足</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>評価不能<sup>2</sup></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>4 (9.1)</td> </tr> <tr> <td>不適格<sup>3</sup></td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		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～ 40 日投与 <sup>1</sup>	9	10	3	8	1	31	15 日～ 20 日投与	0	1	2	1	0	4	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 <sup>2</sup>	1	2	0	1	0	4 (9.1)	不適格 <sup>3</sup>	0	2	0	0	0	0
		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～ 40 日投与 <sup>1</sup>	9	10	3	8	1	31																																																									
	15 日～ 20 日投与	0	1	2	1	0	4																																																									
	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 <sup>2</sup>	1	2	0	1	0	4 (9.1)																																																										
不適格 <sup>3</sup>	0	2	0	0	0	0																																																										
<p>1. Cohort4 では 42 日間の投与を受けた</p> <p>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)</p> <p>3. PCP の確定診断がされなかった被験者</p>																																																																
<p>副次的評価</p> <p>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および胸部 X 線の改善が認められた。</p>																																																																
<p>安全性</p> <p>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%) および頭痛 (22%) であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。</p>																																																																

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

3) Falloon J, et al. : N Engl J Med ,325:1534-1538 (1991).

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・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、食後に経口投与である。

<外国人データ>

115-202 試験

軽症から中等度の PCP 患者を対象に本剤懸濁液の有効性、安全性およ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・用量を評価した。本剤懸濁液 750 mg 1 日 2 回投与または 1500 mg 1 日 1 回投与での血漿中濃度、有効性および安全性は、アトバコン錠剤 750 mg 1 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
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) CDC 基準により AIDS と推定診断された患者</li> <li>2) PCP と診断された未治療患者</li> <li>3) 13 歳以上の患者</li> <li>4) 肺胞気一動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下または動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上</li> <li>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</li> <li>6) 好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上の患者</li> <li>7) 血小板数が 60,000/mm<sup>3</sup> 以上の患者</li> <li>8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上の患者</li> <li>9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下の患者</li> <li>10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者</li> <li>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</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 呼吸不全のおそれがある患者</li> <li>2) 妊娠または授乳中または避妊に同意しない患者</li> <li>3) 今回の PCP に対して治療を受けた患者、または組み入れ前 4 週間以内に前回の PCP に対して治療を受けた患者。ペンタミジン吸入および 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。</li> <li>4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者</li> <li>5) PCP に効果がある薬剤が投与されている患者</li> <li>6) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害または嘔吐を有する患者</li> <li>7) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫または慢性肺疾患などの合併症を有する患者</li> <li>8) 他の治験薬を投与中の患者</li> <li>9) 食事時に経口投与ができないまたは拒否する患者</li> <li>10) 過去に本剤、トリメトプリムまた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</li> </ol>																																																
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Group1 本剤懸濁液 1000mg を 1 日 1 回、21 日間、経口投与および 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</li> <li>・ Group2 本剤懸濁液 750mg を 1 日 2 回、21 日間、経口投与</li> <li>・ Group3 本剤懸濁液 1500mg を 1 日 1 回、21 日間、経口投与</li> <li>・ Group4 本剤懸濁液 1000mg を 1 日 2 回、21 日間、経口投与</li> </ul>																																																
<p>主要評価項目</p>	<p>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</p>																																																
<p>結果</p>	<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 style="text-align: center;">表 2.5.4-13 PCP 確定診断例での有効性の結果（115-202 試験）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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 および 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> <p>薬物動態 本剤懸濁液 1500mg/ 日投与（750mg 1 日 2 回または 1500mg 1 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 19.7<math>\mu</math>g/mL（6.1 ~ 40.6<math>\mu</math>g/mL）であり、15-25<math>\mu</math>g/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%）および発熱（33%）であった。</p>		Group						1 (n=22) n (%)	2 (n=24) n (%)	3 (n=11) n (%)	2 および 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 および 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)																																											

注) 本剤懸濁剤のニューモシス肺炎の治療に対して承認されている用法・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、食後に経口投与である。

## (5) 検証的試験

ニューモシスチス肺炎の治療

&lt;外国人データ&gt;

33384-05 試験<sup>4)</sup>

軽症から中等症の PCP を有するトリメトプリムまた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および安全性をペンタミジン（静注）と比較検討した。

トリメトプリムまた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、本剤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%、 $p<0.001$ ）。

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
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ST 合剤に不耐容であった経験がある、または不耐容の患者</li> <li>2) PCP と診断された患者</li> <li>3) 13 歳以上の患者</li> <li>4) 肺胞気一動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下または動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上</li> <li>5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下かつクレアチニクリアランス（計算値）が 50mL/min を超える患者。ただし、トリメトプリムまた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クリアランス（計算値）20mL/min を超えていなければよい。</li> <li>6) 好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上の患者。ただし、トリメトプリムまた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/mm<sup>3</sup> 以上であればよい。</li> <li>7) 血小板数が 80,000/mm<sup>3</sup> 以上の患者。ただし、トリメトプリムまた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/mm<sup>3</sup> 以上であればよい。</li> <li>8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上の患者</li> <li>9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下の患者。ただし、トリメトプリムまた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。</li> <li>10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者。ただし、トリメトプリムまた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。</li> <li>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</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 呼吸不全のおそれがある患者</li> <li>2) 妊娠または授乳中または避妊に同意しない患者</li> <li>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、または 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</li> <li>4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者</li> <li>5) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害または嘔吐を有する患者</li> <li>6) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫または慢性肺疾患等の合併症を有する患者</li> <li>7) 食事時に経口投与ができないまたは拒否する患者</li> <li>8) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症を有する患者</li> <li>9) QT 延長の既往歴または合併症を有する患者</li> <li>10) PCP に効果のある薬剤が投与されている患者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>13) 抗レトロウイルス薬を含む治験薬を投与中の患者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
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"> <li>・動脈血液ガス測定、胸部 X 線、臨床症状、呼吸数、体温</li> <li>・有害事象</li> <li>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>主要評価</p> <p><u>有効性</u></p> <p>初期治療での ITT 解析での有効率は、本剤錠剤群が 57% (32 例 /56 例)、ペンタミジン群が 40% (21 例 /50 例) であり、有意差は認められなかった (p=0.085)。有効性評価項目である生存率は、投与終了 / 中止 4 週間後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、本剤錠剤群が 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。PCP による死亡は、本剤錠剤群が 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、本剤錠剤群が 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、本剤錠剤群が 93% (13 例 /14 例)、ペンタミジン群が 100% (11 例 /11 例) であった。本剤錠剤群の 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</p> <p>個々の臨床パラメータで、本剤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><u>安全性</u></p> <p>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錠剤の方が有意に低く、本剤錠剤の忍容性が高いことが示された (本剤錠剤 7%、ペンタミジン 41%、p&lt;0.001)。</p>

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

4) Dohn MN, et al : Ann Intern Med ,121:174-180 (1994).

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・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、食後に経口投与である。

### 2) 比較試験

#### ニューモシスチス肺炎の治療

<外国人データ>

33384-03 試験<sup>5)</sup>

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および安全性を 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。本剤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 合剤に比べ本剤錠剤の方が低く、忍容性が高いことが示された。また、本剤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。

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
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) CDC の基準により AIDS と診断された患者</li> <li>2) PCP に対する治療を受けていない患者</li> <li>3) 13 歳以上の患者</li> <li>4) 肺泡気一動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下かつ動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上</li> <li>5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下かつクレアチニークリアランス (計算値) が 50mL/min を超える患者</li> <li>6) 好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>7) 血小板数が 80,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>8) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上</li> <li>9) ビリルビンが 2.5mg/dL 以下</li> <li>10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下</li> <li>11) 組み入れ 2 週間前の妊娠検査が陰性の患者</li> </ol>

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 呼吸不全のおそれがある患者</li> <li>2) 妊娠または授乳中または避妊に同意しない患者</li> <li>3) PCPの本エピソードに治療歴のある患者または組み入れから4週間以内に前エピソードの治療を受けた患者</li> <li>4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者</li> <li>5) PCPに効果のある薬剤が投与されている患者</li> <li>6) 経口剤の吸収を阻害する胃腸障害または嘔吐を有する患者</li> <li>7) 他の細菌、真菌、ウイルス感染症、カポジ肉腫または慢性肺疾患などの合併症を有する患者</li> <li>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</li> <li>9) 21日間の投与期間中、ジドブジンの投与が必要な患者</li> <li>10) 抗レトロウイルス薬を含む治験薬を投与中の患者</li> <li>11) 経口投与が不可能な患者、または治験薬を食事とともに服用することが困難な患者</li> <li>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)</li> <li>13) ST合剤による重篤な皮疹またはスティーブンス・ジョンソン症候群の既往歴を有する患者</li> <li>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</li> <li>15) スクリーニング時の体重が96kgを超える患者</li> </ol>																																								
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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、経口投与および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</li> <li>・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、経口投与およ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</li> </ul>																																								
<p>主要評価項目</p>	<p>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</p>																																								
<p>副次的評価項目</p>	<p>動脈血液ガス測定値、胸部X線画像、臨床症状、呼吸数、体温</p>																																								
<p>結果</p>	<p>主要評価 有効率 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 (p=0.753)。しかしながら、効果不足による無効率および死亡率は、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 および p=0.003)</p> <p style="text-align: center;"><b>PCP 確定診断例に対する有効性の結果 (3384-03 試験)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;"></th> <th style="width: 25%; text-align: center;">アトバコン錠剤群 (n=160) n (%)</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">ST 合剤 (n=162) n (%)</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td style="text-align: center;">99 (62)</td> <td style="text-align: center;">103 (64)</td> <td style="text-align: center;">0.753</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  効果不足</td> <td style="text-align: center;">28 (17)</td> <td style="text-align: center;">10 (6)</td> <td style="text-align: center;">0.002</td> </tr> <tr> <td>  有害事象</td> <td style="text-align: center;">11 (7)</td> <td style="text-align: center;">33 (20)</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>  評価不能</td> <td style="text-align: center;">22 (14)</td> <td style="text-align: center;">16 (10)</td> <td style="text-align: center;">0.282</td> </tr> <tr> <td>生存率<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">148 (92)</td> <td style="text-align: center;">160 (98)</td> <td style="text-align: center;">0.006</td> </tr> <tr> <td>死亡<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">11 (7)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.6)</td> <td style="text-align: center;">0.003</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td style="text-align: center;">1 (0.6)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.6)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>代替治療の有無</td> <td style="text-align: center;">55 (34)</td> <td style="text-align: center;">55 (34)</td> <td style="text-align: center;">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 <sup>1)</sup>	148 (92)	160 (98)	0.006	死亡 <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup>	148 (92)	160 (98)	0.006																																						
死亡 <sup>1)</sup>	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																																						

## V. 治療に関する項目

結果	<p><b>投与中止に至った有害事象</b>          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&lt;0.001)。</p> <p><b>薬物動態</b>          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 ± 6.7µg/mL、8.1 ± 4.0µg/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 ± 6.7µg/mL、13.1 ± 6.0µg/mL)。ロジスティック回帰分析を実施した結果、有効性は本剤錠剤の平均血漿中濃度に相関することが示唆された。</p>		
	<b>有効率と血漿中濃度の関係</b>		
	定常状態での平均血漿中濃度 (µg/mL)	有効率 <sup>1</sup> (%)	予測有効率 <sup>2</sup> (%)
	0 ~ <5	0.0 (0/6)	24.5 (1.5/5)
	5 ~ <10	69.2 (18/26)	56.6 (14.7/26)
	10 ~ <15	79.0 (30/38)	84.0 (31.9/38)
15 ~ <20	94.7 (18/19)	95.5 (18.1/19)	
20 ~ <25	100.0 (18/18)	98.8 (17.8/18)	
25 ~	100.0 (6/6)	100.0 (6.0/6)	
<p>1. 有害事象による無効例を除くすべての被験者でのロジスティック回帰分析結果          2. 定常状態での平均血漿中濃度の分類によるロジスティック回帰分析</p>			
<p><b>副次的評価</b>          個々の臨床パラメータで両群の有効性を評価した。軽症患者および中等症患者で、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><b>安全性</b>          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。</p>			

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

5) Hughes W, et al.: N Engl J Med, 328:1521-1527 (1993)

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・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、食後に経口投与である。

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<sup>6)</sup>

ランダム化非盲検比較試験にて PCP の発症または再発抑制効果の検討を目的に、ダブソン 1 回 100 mg 1 日 1 回と本剤懸濁液 1 回 1500 mg 1 日 1 回の有効性およ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、死亡率およ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						
主な登録基準	1) HIV 感染と診断された患者 2) CD4 <sup>+</sup> 細胞数が 200/mm <sup>3</sup> 以下またはリンパ球数が 15% 以下であったことのある患者または PCP の既往歴がある患者 3) トリメトプリムまた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 <sup>3</sup> 以上の患者 8) 好中球数が 750/mm <sup>3</sup> 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) ダブソンまた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	確定または推定診断された 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) <sup>3)</sup>	p 値 <sup>4)</sup>
		発症数	発症比率 <sup>2)</sup>	発症数	発症比率 <sup>2)</sup>		
	PCP <sup>1)</sup>	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 または死亡	281	36.0	275	37.2	0.95 (0.80, 1.12)	0.51	
1. 割付け後に PCP の確定また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 = 発症数 / 平均観察期間 (年) 3. Proportional hazards regression models 4. Log-rank test							

## V. 治療に関する項目

結果	副次的評価			
	1) 投与中止に至った有害事象			
	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、嘔吐および下痢) の発現率が有意に高く、ダブソン群では発熱、過敏症およ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、ダブソンおよ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)。			
	2) 死亡			
	死因			
		本剤懸濁液 n	ダブソン n	合計
	複数要因 <sup>1</sup>	65	63	128
	呼吸器関連事象 <sup>2</sup>	62 (22)	53 (32)	115 (54)
	HIV の進行 <sup>3</sup>	61	52	113
	脳関連事象 <sup>4</sup>	25	26	51
癌関連事象 <sup>5</sup>	13	6	19	
腎不全	4	3	7	
心血管関連事象 <sup>6</sup>	2	5	7	
合計	232	208	440	
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、膵炎、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				

6) El-Sadr WM, et al.: N Engl J Med .339:1889-1895 (1998)

注 1) ダブソン (ジアフェニルスルホン) 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・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 回食後に経口投与である。

### <外国人データ>

#### 115-213 試験<sup>7)</sup>

ランダム化非盲検比較試験にて PCP の発症また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 750 mg、1 日 1 回)、本剤懸濁液高用量 (1 回 1500 mg、1 日 1 回) およびペンタミジン吸入 (1 回 300 mg、月 1 回) の 3 群とし、これらの投与群の有効性および安全性を比較検討した。PCP の発症率および死亡率では、本剤懸濁液 (低用量および高用量) およ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
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) HIV 感染と診断された患者</li> <li>2) PCP の既往歴がある患者、CD4<sup>+</sup> 細胞数が 200/mm<sup>3</sup> 未満である患者、カンジダ症を有する患者または不明熱 (37.8℃以上) が 2 週間以上継続する患者</li> <li>3) ST 合剤、トリメトプリムまたはサルファ剤に不耐容であった経験がある患者</li> <li>4) 13 歳以上の患者</li> <li>5) 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以下の患者</li> <li>6) 血清アミラーゼが施設基準値の 2 倍より低値の患者</li> <li>7) 好中球数が 750/mm<sup>3</sup> 以上の患者</li> <li>8) 血小板数が 80,000/mm<sup>3</sup> 以上の患者</li> <li>9) ヘモグロビンが 8.0g/dL 以上の患者</li> <li>10) ALT が施設基準値上限の 5 倍以下である患者</li> <li>11) 胸部 X 線の検査結果が正常、または活動性 PCP の兆候が認められない患者</li> <li>12) 文書による同意取得が可能な患者</li> <li>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</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 6 ヶ月以上の生存が見込める患者</li> <li>2) カポジ肉腫、リンパ腫、活動性の血液腫瘍などに有効性およ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</li> <li>3) 組み入れ 30 日前に PCP の治療を行ったことがあるまたは活動性の PCP を有する患者</li> <li>4) 治験の実施に影響する精神疾患を有する患者</li> <li>5) PCP に効果のある薬剤を投与している患者</li> <li>6) 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</li> <li>7) 食事時に経口投与ができないまたは拒否する患者</li> <li>8) 本剤また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</li> <li>9) リファンピシンを投与している患者</li> <li>10) ペンタミジンにより低血糖、膵炎、不整脈または重度の低血圧を発現したことがある患者</li> <li>11) 本治験に参加歴のある患者</li> <li>12) 他の治験薬を投与している患者</li> </ol>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤懸濁液低用量群－本剤懸濁液 750mg を 1 日 1 回、経口投与</li> <li>・本剤懸濁液高用量群－本剤懸濁液 1500mg を 1 日 1 回、経口投与</li> <li>・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</li> </ul>
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 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> <p>副次的評価 <u>1) 有害事象</u> 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および本剤懸濁液高用量群の有害事象発現率は 96% および 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およ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>

## V. 治療に関する項目

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 (%)	ペントミジン吸入 n=186 (%)
下痢	42	42	35
発疹	46 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	15	11
気管支痙攣	2 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	11

結果

1. ペントミジン吸入群に対し p<0.025、Fisher's exact 検定

2) 死亡、重篤な有害事象  
 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%)、ペントミジン吸入群が 27 例 (15%)、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。  
 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、ペントミジン吸入群が 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および下痢については、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、ペントミジン吸入群 1 例) であった。ペント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)。

3) 投与中止に至った有害事象  
 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およびペントミジン吸入群の発現率は、それぞれ 16%、25% および 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。ペントミジン吸入群との比較では本剤懸濁液低用量群およ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 および p=0.001)。本剤懸濁液群では皮膚および胃腸障害 (発疹、下痢、嘔吐、悪心) が多く、ペント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。

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

注) 本剤懸濁剤のニューモシチス肺炎の発症抑制に対して承認されている用法・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）

該当資料なし。

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

[承認条件]

①国内における薬物動態試験を速やかに実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。

②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。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし。

### 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。

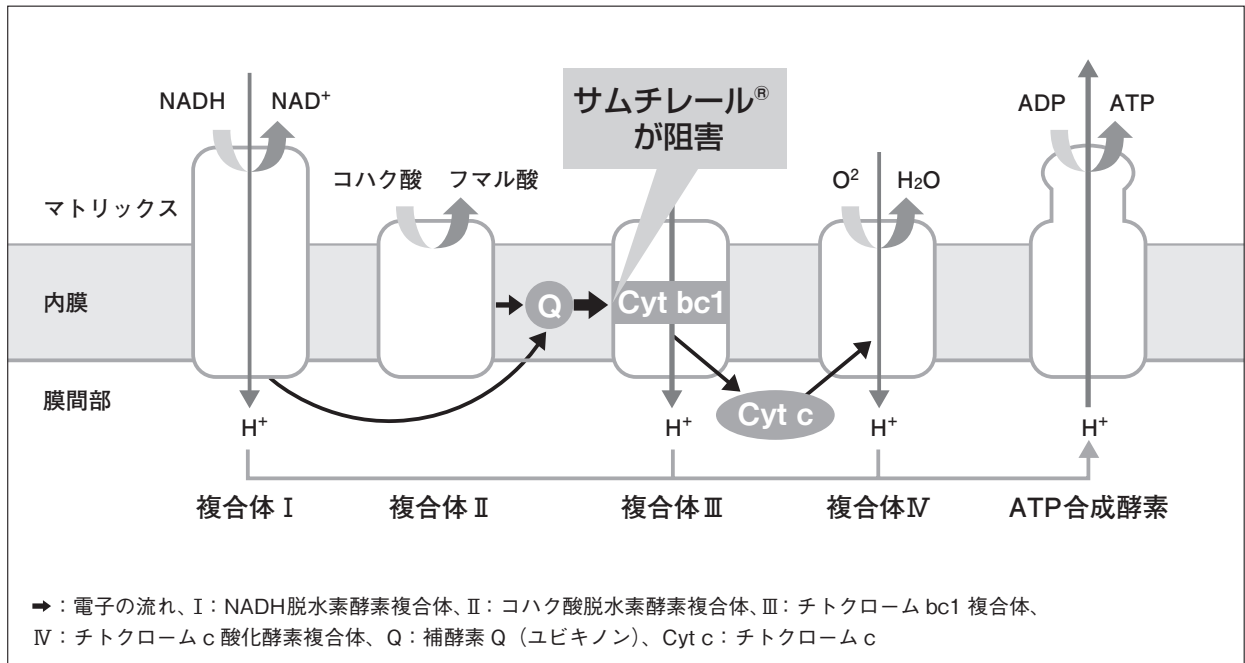
アトバコンは *in vitro* で *P. carinii* の酸素消費量を低濃度で阻害する ( $IC_{50}=0.043\mu\text{M}$ ) のに対して、ヒト肝ミトコンドリアに対しては、ジヒドロオロト酸およびコハク酸を基質としたときの酸素消費を、それぞれ 27.4 および  $6.1\mu\text{M}$  の  $IC_{50}$  でしか阻害せず<sup>8)</sup>、また、NADH を基質としたときには、 $50\mu\text{M}$  においても 28.5% の阻害作用しか示さなかった。このようにヒト肝ミトコンドリアの酸素消費に対してアトバコンが影響を及ぼす濃度は、*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 (*in vitro* 試験の項参照)。

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<sup>9)</sup>。

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



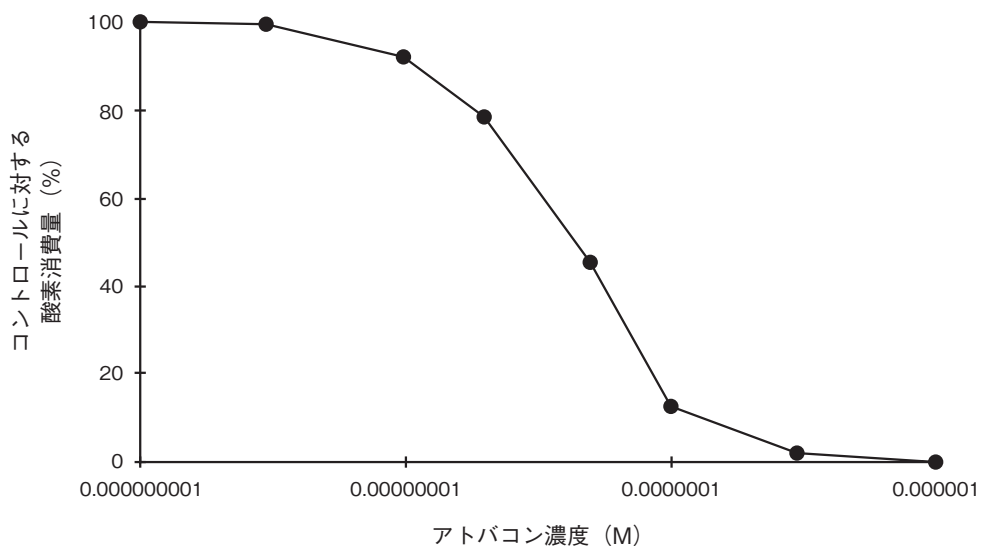
Biochimica et Biophysica Acta 1797 (2010) 664-670 より改編

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗 *P. carinii* 活性 (*in vitro*)

- a) 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<sup>10)</sup>において、アトバコンは増殖を抑制し、その MIC は約 0.3μM であった。
- b) <sup>3</sup>H-p-aminobenzoate 取込みを指標としたときの *P. carinii* の増殖に対する IC<sub>50</sub> はアトバコン、ペンタミジンおよびスルファメトキサゾール (SMX) でそれぞれ 1.4、7.3 および 0.1μM であった<sup>11)</sup>。
- c) 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 IC<sub>50</sub> は 0.043μM 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 IC<sub>50</sub> は 0.015μM であった。

アトバコンによる *P. carinii* の酸素消費量阻害作用



## 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 100 mg/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)、または 25、50 もしくは 100 mg/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、100 mg/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 ~ 100 mg/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) および SMX のそれぞれ 50 および 250 mg/kg/ 日の併用投与でもアトバコンの 100 mg/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<sup>12)</sup>。

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 <sup>a)</sup>	8	0	0	0	0	0/8	0
	TMP/SMX、50/250mg/kg <sup>b)</sup>	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 <sup>c)</sup>	1	0	1	6	-	7/8	88
	本薬、50mg/kg <sup>c)</sup>	2	0	3	4	-	7/9	78
	本薬、100mg/kg <sup>c)</sup>	8	0	0	0	-	0/8	0
	TMP/SMX、50/250mg/kg <sup>d)</sup>	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) または b): 免疫不全誘発時点から、週 5 日間投与 × 8 週間または 8 週間連続的に飲水投与

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

### (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

軽度～中等度のニューモシチス肺炎を発症した AIDS 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  $13.9 \pm 6.9\mu\text{g/mL}$  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。

\*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 ( $\mu\text{g/mL}$ )	有効率 (%)	予測有効率 (%)
0～< 5	0.0 (0/6)	24.5 (1.5/5)
5～< 10	69.2 (18/26)	56.6 (14.7/26)
10～< 15	79.0 (30/38)	84.0 (31.9/38)
15～< 20	94.7 (18/19)	95.5 (18.1/19)
20～< 25	100.0 (18/18)	98.8 (17.8/18)
25～	100.0 (6/6)	100.0 (6.0/6)

軽度～中等度のニューモシチス肺炎を発症した AIDS 患者に本剤 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 ( $C_{\text{avg,ss}}$ ) の中央値は、それぞれ 9.6、22.5、18.1 及び  $26.5\mu\text{g/mL}$  であった。

食後の HIV 患者に本剤 750mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの  $C_{\text{avg,ss}}$  は  $21.0 \pm 4.9\mu\text{g/mL}$  であった。

線形性

HIV 患者に本剤 500、750、1000mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与したときの  $C_{\text{avg,ss}}$  は、それぞれ  $11.7 \pm 4.8$ 、 $12.5 \pm 5.8$ 、及び  $13.5 \pm 5.1\mu\text{g/mL}$  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 患者に本剤 750mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの  $C_{\text{avg,ss}}$  は、 $21.0 \pm 4.9\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{\text{max,ss}}$  は  $24.0 \pm 5.7\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{\text{min,ss}}$  は  $16.7 \pm 4.6\mu\text{g/mL}$  であった。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

次項参照 ( $t_{\text{max}}$ )

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ①単回投与

健康成人（16 例）に本剤 750mg を経口投与したときの  $C_{\text{max}}$  及び AUC は食事摂取により約 2.5～3.5 倍に増加した。

	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下	$3.34 \pm 0.85$	$9.6 \pm 16.0$	$324.3 \pm 115.0$	$75.2 \pm 22.5$
食後	$11.61 \pm 3.00$	$4.9 \pm 1.7$	$800.6 \pm 319.8$	$69.1 \pm 19.8$

##### 2) HIV 成人患者

##### ①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通りであった。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

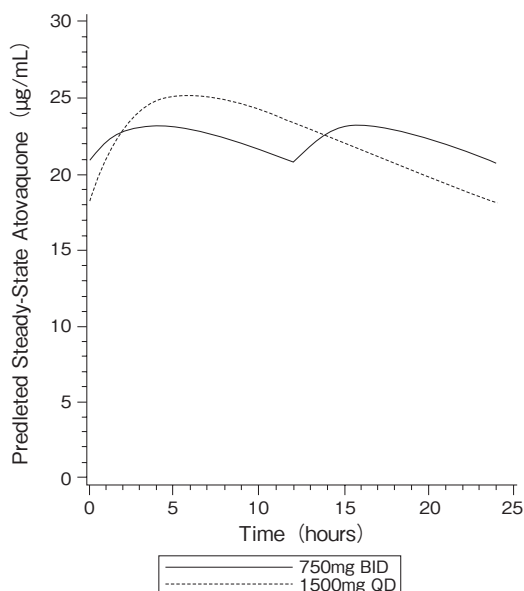
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{\max}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)
$11.47 \pm 2.76$	$5.3 \pm 1.4$	$639.03 \pm 227.53$	$67.0 \pm 33.4$

### ②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  $C_{\text{avg,ss}}$  は  $21.0 \pm 4.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{\text{max,ss}}$  は  $24.0 \pm 5.7\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{\text{min,ss}}$  は  $16.7 \pm 4.6\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{\text{max}}$   $4.3 \pm 1.9\text{hr}$ 、 $\text{AUC}_{\text{ss}}$   $252 \pm 59\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  ( $t_{1/2}$  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 1500 mg を 1 日 1 回または、750 mg 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 1500 mg を 1 日 1 回投与及び 750 mg の 1 日 2 回投与における  $C_{\text{avg,ss}}$  は、それぞれ 22.5 及び 21.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{\text{min,ss}}$  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 1500 mg を 1 日 1 回及び 750 mg 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



### <参考>小児

小児患者 4 例（HIV 患者 3 例、骨髄移植後の回復期 1 例）年齢：3 ヶ月～12 歳にアトバコン錠を成人とほぼ同用量である  $40\text{mg}/\text{kg}$  を投与した時の  $C_{\text{avg,ss}}$  は  $14.28 \sim 15.60\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$  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（4 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

肝また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

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 相互作用』の項を参照」

## (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

海外で実施された 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) コンパートメントモデル

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

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

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

HIV 患者（9 例）に約 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。

## (6) 分布容積

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  $0.62 \pm 0.19\text{L}/\text{kg}$  であった。

## (7) 血漿蛋白結合率

*in vitro*

ヒト血漿にアトバコンを添加し、 $37^\circ\text{C}$  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  $1 \sim 90\mu\text{g}/\text{mL}$  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  $^{14}\text{C}$ - 標識体の  $100\text{mg}/\text{kg}$  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  $C_{\text{max}}$  となり、濃度は  $16.8$  および  $13.7\mu\text{g}/\text{mL}$  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、放射能およ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  $^{14}\text{C}$ - 標識体（ラット  $5\text{mg}/\text{kg}$ 、ウサギ  $300\text{mg}/\text{kg}$ ）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。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

<参考>

授乳ラットでの<sup>14</sup>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および0.26μg/mLで、血漿中濃度の1%未満であった。

\*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および雄有色ラットに<sup>14</sup>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、脂肪および血液が高く、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および3A4活性に対するアトバコンのIC<sub>50</sub>はいずれも100μM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

健康成人の<sup>14</sup>C-標識体投与試験において、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

「6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項を参照」

### (3) 排泄速度

「6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路」の項を参照」

## 7. 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

該当しない。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

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、有効成分および添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	本剤 5mL 中にアトバコン 750mg を含有
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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」 参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」 参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重度の腎障害患者 [使用経験が少ない]

(2) 重度の肝障害患者 [使用経験が少ない]

（解説）

肝または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。肝または腎機能低下者の使用における知見が限られていることから、これらの患者に投与する場合には慎重に投与すること。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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。

（解説）

ニューモシスチス肺炎の臨床症状は、呼吸困難、発熱およ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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

細菌性肺炎など）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（「臨床成績」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。

### 【臨床成績】 1. ニューモシスチス肺炎の治療より抜粋

#### 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)DO<sub>2</sub>] が 45mmHg 以下かつ PaO<sub>2</sub> が 60 mmHg 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-2 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-2 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
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

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

## (2) 併用注意とその理由

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 リファブチン	リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が約 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中濃度が約 34% 低下し、 $t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。患者によっては有効な血中濃度に達しない可能性があるため、併用しないことが望ましい。	機序は不明である。
テトラサイクリン メトロプロラミド	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、メトロプロラミドは本剤の血漿中濃度を有意に減少させるおそれがある。	機序は不明である。
ジドブジン	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sporin系抗生物質 止しゃ薬 緩下剤	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 $\mu$ 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	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。

## 【薬物動態】6. 相互作用（2）、（3）より抜粋

- (2) リファンピシン：HIV 患者にリファンピシン 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  $C_{avg,ss}$  は併用で約 53% 低下し、 $t_{1/2}$  は約 33 時間短縮した。
- (3) リファブチン：健康成人に本剤 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。

## 【薬物動態】6. 相互作用（7）より抜粋

- (7) テトラサイクリン<sup>13)</sup>：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。

## 【薬物動態】6. 相互作用（5）より抜粋

- (5) ジドブジン：HIV 患者にアトバコン錠 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  $C_{avg,ss}$  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。

\*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

### 【薬物動態】6. 相互作用（8）より抜粋

(8) 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL）した。

### 【薬物動態】6. 相互作用（6）より抜粋

(6) インジナビル：健康成人に本剤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。

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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

（解説）

承認時まで認められた副作用については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（頻度不明<sup>注1)</sup>）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重度の肝機能障害（頻度不明<sup>注1)、2)</sup>）：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。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 厚生労働省エイズ治療薬研究班からの報告による。

（解説）

- 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。
- 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。

(3) その他の副作用

	頻度不明
血液	貧血、好中球減少
過敏症	血管浮腫、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

(4) 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。

表. 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)	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)	
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)	

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由」（解説）参照。

## 9. 高齢者への投与

該当しない。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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曝露量の約3倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約3/4の血漿中濃度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。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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)

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、1000 mg/kg/日（ヒトでの推定曝露量の約3倍の血漿中濃度）まで投与しても、生殖能、受胎能、胚・胎児発生および出生児の発育・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（ヒトでの推定曝露量の約3/4の血漿中濃度）および1200 mg/kg/日の投与で母動物の体重及び摂餌量の低値がみられ、1200 mg/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、1200 mg/kg/日群の胎児に体長およ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、ラットおよ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。

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おらず、本剤投与中の授乳は推奨されない。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。

## 11. 小児等への投与

### 小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### (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。

### 【薬物動態】5. 特別な母集団（1）より抜粋

- (1) 小児：小児患者（年齢：3ヵ月～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 $C_{avg,ss}$ は14.28～15.60 $\mu$ g/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と考えられる。

\*アトバコン錠剤は本邦未承認

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

#### 過量投与

徴候・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。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。

#### （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およびマウスでは明らかな急性毒性は示されていない。

### 14. 適用上の注意

該当しない。

### 15. その他の注意

#### その他の注意

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、肝細胞癌または肝細胞腺腫/癌の併発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*)

本薬は標準株および 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 IC50 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 mg/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（ED50）： $<10 \sim 30 \text{ mg/kg/日}$ ）。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 mg/kg/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 mg/kg/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、自律神経系およ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（ $1 \sim 2000 \text{ mg/kg}$ ）、ラット（ $20 \sim 500 \text{ mg/kg}$ ）およびイヌ（ $20 \text{ mg/kg}$ ）に単回経口投与しても、一般症状および行動に影響を示さなかった。ラットに高用量（ $1000 \sim 2000 \text{ mg/kg}$ ）を単回経口投与すると、一過性で軽度の自発運動の低下、呼吸数減少および眼瞼下垂が一部の動物にみられ、 $2000 \text{ mg/kg}$  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（ $20 \sim 500 \text{ mg/kg}$ ）およびラット（ $10 \sim 300 \text{ mg/kg}$ ）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（ $20 \sim 500 \text{ mg/kg/日}$ ）に 5 日間反復経口投与、イヌ（ $20 \text{ mg/kg}$ ）に単回経口および静脈内投与しても、動脈圧、心拍数または心電図に影響を及ぼさず、ネコ（ $20 \text{ mg/kg}$ ）に単回静脈内投与しても動脈圧およ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

麻酔下でネコおよびイヌ（ $20 \text{ mg/kg}$ ）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

麻酔下でネコおよびイヌ（それぞれ  $20 \text{ mg/kg}$ ）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）および降圧反応（イヌ）を抑制する傾向を示した。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 6) 消化器系に及ぼす影響

マウス (20 ~ 500 mg/kg) およびラット (10 ~ 300 mg/kg) に単回経口投与すると、マウス (500 mg/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および呼吸数減少 (1000 および 2000 mg/kg の単回経口投与)、眼瞼下垂および軽度の体温低下 (2000 mg/kg の単回経口投与) ならびに麻酔下でのネコおよびイヌ (いずれも 20 mg/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およびイヌの血漿中濃度 (それぞれ  $C_{max}$  が 131  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 110  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、またはそれより低用量投与におけるラットの血漿中濃度 (500 mg/kg の 5 日間反復経口投与終了時点で 77  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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 1000 mg/kg (500 mg/kg を 6 時間ごとに 2 回) を経口投与したときの  $\text{AUC}_{0-\infty}$  (3955  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )、およびイヌに本薬を平均で 5.71 mg/kg 静脈内投与したときの  $\text{AUC}_{0-\infty}$  (191.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) から推定される 20 mg/kg 投与時の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  (671.5  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) は、臨床用量投与時の定常状態での  $\text{AUC}_{SS}$  (252  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) に比べてそれぞれ約 16 および約 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) およ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 の予防およ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)	$\text{LD}_{50}$ (mg/kg)
マウス	経口	0 <sup>a</sup> , 1825	> 1825	-
	静脈内	20, 25, 30	25	雄 27 雌 26
ラット	経口	0 <sup>a</sup> , 1825	> 1825	-
	静脈内	25, 35, 45	35	35

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およびラットともに 1825 mg/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また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  $\text{LD}_{50}$  はマウスでは 27/26 mg/kg (雄 / 雌)、ラットでは 35/36 mg/kg (雄 / 雌) であり、概略の致死量としてはマウスで 25 mg/kg、ラットで 35 mg/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。

## (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	≥50 mg/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・脂肪の増 加 (肝酵素誘導) 800 mg/kg/日：死亡
ラット	経口	1 ヶ月間	0 <sup>a</sup> 、20、100、 500	500	≥20 mg/kg/日：血漿の桃色化
	経口 (混餌)	13 週間	0、50、200、 800	800	≥50 mg/kg/日：被毛の桃色化 800 mg/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 <sup>b</sup> 、20、100、 200、500	500	≥20 mg/kg/日：流涎、被毛の 桃色化・褐色化、糞の変化 500 mg/kg/日：網状赤血球数・ 比率の軽度高値
	経口	6 ヶ月間	0 <sup>a</sup> 、20、100、 500	500	≥20 mg/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 500 mg/kg/日：黄色便
イヌ	経口	1 ヶ月間	0 <sup>a</sup> 、20、100、 500	500	≥20 mg/kg/日：血漿の桃色化 500 mg/kg/日：黄色便
	経口	1 ヶ月間	0 <sup>b</sup> 、20、100、 200、500	500	≥100 mg/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 ≥200 mg/kg/日：嘔吐
	経口	3 ヶ月間	0 <sup>b</sup> 、20、100、 200、500	500	≥20 mg/kg/日：黄色便、赤血 球系パラメータの軽度低値 ≥100 mg/kg/日：被毛の汚れ、 網状赤血球数・比率の軽度高 値 500 mg/kg/日：嘔吐
	経口	6 ヶ月間	0 <sup>a</sup> 、20、100、 500	500	≥20 mg/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、800 mg/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および200 mg/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およ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ヵ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およ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。100 mg/kg/日以上での投与により軽度な赤血球系パラメータの低値およ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ヵ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、本薬またはその代謝物の色による血漿の桃色化がみられた。また、100 mg/kg/日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200 mg/kg/日と推定された。ラットおよ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および6ヵ月間投与試験ならびにイヌ3および6ヵ月間投与試験における無毒性量はそれぞれ500 mg/kg/日と推定された。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (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・胎児発生および出生児の発育・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 日または分娩 20 日	0 <sup>a</sup> 、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 <sup>a</sup> 、250、500、1000	親動物：1000 胚・胎児：1000
	ウサギ	妊娠 6～18 日	0 <sup>a</sup> 、300、600、1200	親動物：300 胚・胎児：600
出生前・後発生および母体機能	ラット	妊娠 15 日～分娩 20 日	0 <sup>a</sup> 、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・胎児発生および出生児の発育・発達に関する試験では、本薬の 1000 mg/kg/日までを投与しても、交尾能、胎児の発育・分化、妊娠期間および分娩ならびに出生児の生存性、生後発育およ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・胎児発生および出生児の発育・発達に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/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 1000 mg/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。母動物および胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/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 および 1200 mg/kg/日の投与で母動物の体重および摂餌量の低値がみられ、1200 mg/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、1200 mg/kg/日群の胎児に体長およ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 300 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 600 mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた出生前およ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 1000 mg/kg/日までを投与しても、母動物の一般状態、体重および生殖能に影響は認められず、次世代の発生、発育および発達にも悪影響はみられなかった。母動物および出生児に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/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：2.5～139 µg/plate 矢作変法：0.8～80 µg/plate	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫 L5178Y tk <sup>+/-</sup>	10～50 µg/mL	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5～100 µg/mL	陰性
骨髄小核試験	マウス (CD-1)	1000～5000 mg/kg	陰性

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およ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	≥50 mg/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、肝細胞癌または肝細胞腺腫 / 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：サムチレル内用懸濁液 15% 処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師の処方せん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

使用期限：2年（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（凍結を避けて保存すること）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

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。

### 5. 承認条件等

- 1) 国内における薬物動態試験を速やかに実施し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。
- 2) 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。

### 6. 包装

5mL × 14包

### 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：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およ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：22400AMX00043000

**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**

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**

- (1) 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を超える投薬は認められない。
- (2) 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投薬する場合に限っては、新医薬品の処方日数制限（14日間を限度とする）の適用については、特例的に当該14日間の処方日数制限には服しないものとして取り扱うこと。（保医発0417第1号 平成24年4月17日付）

**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）

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Pifer LL, et al. : Pediatrics. 61: 35-41 (1978)
- 2) Medrano FJ, et al. : Emerg Infect Dis. 11: 245-50 (2005)
- 3) Falloon J, et al. : N Engl J Med ,325:1534-1538 (1991)
- 4) Dohn MN, et al. : Ann Intern Med ,121:174-180 (1994)
- 5) Hughes W, et al. : N Engl J Med ,328:1521-1527 (1993)
- 6) El-Sadr WM, et al. : N Engl J Med ,339:1889-1895 (1998)
- 7) Chan C, et al. : J Infect Dis ,180:369-376 (1999)
- 8) Wolfgang K, et al. : FEBS Lett. 467:27-30 (2000)
- 9) Jacques JK, et al. : J Biol Chem. 278:31312-31318 (2003)
- 10) Queener SF, et al. : Antimicrob Agents Chemother 32:807-813 (1988)
- 11) Comley JC, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 35:1965-1974 (1991)
- 12) Hughes WT, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 34:225-228 (1990)
- 13) Boggild AK, et al. : Am J Trop Med Hyg, 76, 208-223 (2007)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし。

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能または効果、用法及び用量は以下の通りである。

**【効能・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。

**【用法・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。

米国およ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・効果 /用法・用量
米国	Mepron	(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・効果： ・トリメトプリム/スルファメトキサゾール（TMP-SMX）合剤に不耐容の患者におけるニューモシスチス・カリニ肺炎（PCP）の予防 ・その他、TMP-SMX合剤に不耐容の患者における軽度から中等度のPCPの急性期経口治療 用法・用量： ・PCPの予防：成人および青年（13～16歳）：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：成人および青年（13～16歳）：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	(治療) 1997年3月25日	経口懸濁液剤 750mg /5mL	効能・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泡気・動脈血酸素分圧較差〔(A-a) DO <sub>2</sub> 〕が45mmHg（6kPa）以下かつ動脈血酸素分圧（PaO <sub>2</sub> ）が60mmHg（8kPa）以上）の急性期治療 用量・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（Mepron 250mg 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）およびフランス（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）およびドイツ（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。

## XII. 参考資料

アトバコン錠 250mg (Mepron/Wellvone 250mg Tablet) または懸濁液剤 (Mepron/Wellvone Oral Suspension : 750mg/5mL) が、米国、カナダ、フランス、英国、ドイツを含む海外 21 ヶ国 (2011 年 2 月現在) 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

妊婦に対する海外情報 (FDA 及びオーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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曝露量の約 3 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約 3/4 の血漿中濃度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。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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
FDA : Pregnancy Category	C (2008 年 5 月)
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2006 年 8 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : (An Australian categorization 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.

その他の関連資料

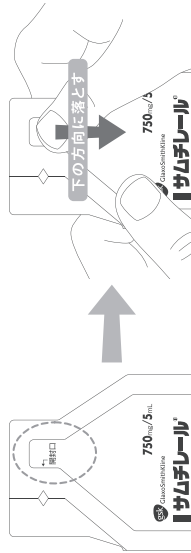
サムチレール内用懸濁液15%

このお薬の開け方と飲み方

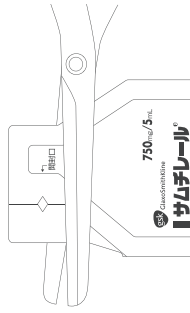
このお薬は1包中に5mL入っています。  
医師が指示した用法・用量を守り、正しく服用して下さい。  
1回分(1包中5mL)を切り離し、  
下の図のように開封して服用下さい。



**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開けて下さい。



**3** スプーン等にお薬を移して服用して下さい。  
直接口にくわえて手で押し出しながら飲むことも出来ませんが、  
切り口で口を傷つけないように注意して下さい。

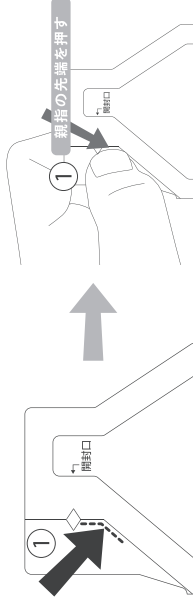


お薬は手で押し出すなどして、残さないように服用して下さい。

このお薬は手で開けることも出来ます。

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下さい。

**1** 矢印の部分の切れ目を親指と人差し指でつまみ、  
親指の先端を押し下すようにして、①の部分を取り取ります。



**2** 切り込み部分から矢印の方向に引いて、  
②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＞

- ・このお薬は室温で凍結を避けて保存して下さい。
- ・お薬は、服薬する直前に1包ずつ開封して下さい。

＜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、服用を続けて下さい。
- ・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下さい。



製造販売元 [資料請求・問い合わせ先]

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

TEL : 0120-561-007 (9:00 ~ 18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>