

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2012年1月作成

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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）

ニューモシスチス肺炎治療薬

サムチレール[®]内用懸濁液15%

SAMTIREL[®] Oral Suspension15%

アトバコン内用懸濁液

【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

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

本剤は、Wellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）により開発された抗ニューモシスチス活性を有するユビキノン類似体（hydroxy-1,4-naphthoquinone）です。本邦では、これまで厚生労働省エイズ治療薬研究班（班長 東京医科大学主任教授 福武 勝幸）によりエイズ治療研究を目的に本剤が個人輸入され、規定の申請に応じて国内医療機関に提供されてきました。また、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本剤を個人輸入し、ニューモシスチス肺炎（以下、PCP）治療の選択肢の一つとして使用してきました。この状況を踏まえ、日本エイズ学会より PCP の治療および予防を目的とする本剤の開発に関する要望書が提出され、厚生労働省医政局研究開発振興課および厚生労働省医薬食品局審査管理課より平成 21 年 9 月 28 日付医政研発 0928 第 1 号および薬食審査発 0928 第 1 号にて「医療上の必要性が高い未承認の医薬品」として開発の要望に関する意見に対する企業見解の提出が要請されました。

本剤は国内の PCP 治療ガイドラインでは第三選択薬となっているものの、国内で現在使用されている ST 合剤（第一選択薬）またはペンタミジン（第二選択薬）を使用した半数以上の HIV 陽性患者で副作用により投与の継続を断念せざるを得ない状況にあり、本疾患の重篤性を考慮すると、本剤は PCP の治療、一次予防（ $CD4 < 200/mm^3$ の HIV 患者での発症抑制）および二次予防（治療後の再発抑制）に有用な薬剤であると考えられます。本邦での臨床試験成績をまとめた論文はありませんが、日本人に対する十分な使用実績があり有用性を推測することは可能であること、海外で本剤の PCP を対象とした臨床試験により有用性が確認され、評価に足る臨床成績は十分に揃っていることから、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく、本邦で申請可能であるとの企業見解を、弊社は平成 21 年 11 月 6 日付けで厚生労働省医薬食品局審査管理課宛に提出しました。この企業見解に基づき、厚生労働省医政局研究開発振興課および厚生労働省医薬食品局審査管理課より、平成 22 年 5 月 21 日付医政研発 0521 第 1 号にて正式な開発要請がなされたことから、本剤の製造販売承認申請を行うこととしました。その結果、本剤は PCP の治療および発症抑制において既存の薬剤と同程度の有効性ととも高い忍容性が認められ、2012 年 1 月に承認されました。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項などを製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目次

効能・効果	3
用法・用量	3
禁忌	4
効能・効果に関連する使用上の注意	6
用法・用量に関連する使用上の注意	8
使用上の注意	10
1. 慎重投与	10
2. 重要な基本的注意	12
3. 相互作用	14
4. 副作用	18
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
6. 小児等への投与	24
7. 過量投与	26
8. その他の注意	26

【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。

【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

⇒ 禁忌 (1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。

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、本剤を投与しないでください。

<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ます。

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

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)DO₂]が 45 mmHg 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⁺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。
- 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。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 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ことから、記載しました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 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ません。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ます。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ことから記載しました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 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（例）を記載しました。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 $200/mm^3$ 未満またはニューモシスチス肺炎の既往歴がある HIV 陽性患者を対象として実施されました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 4.

本剤はその抗菌活性スペクトラムから、本剤の適応菌種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ことから記載しました。

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。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意

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ます（「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ます。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、他の治療法を検討してください。

【薬物動態】 1.吸収より抜粋

1.吸収：HIV 患者に本剤 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。また、健康成人に本剤 750mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は摂食で約 2.5～3.5 倍に増加した。

表-1 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

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (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)

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

【使用上の注意】

1. 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]

⇒ 1. 慎重投与(1)(2)

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ません。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してください。

【使用上の注意】

2. 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。

⇒ 2. 重要な基本的注意

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ますが、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、マイコバクテリア肺炎など）によってもみられることがあります。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ます。

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ました。

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ました（「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しますが、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ません。

【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 $[(A-a)DO_2]$ が45mmHg以下かつ PaO_2 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

【使用上の注意】

3. 相互作用

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

⇒ 3. 相互作用（併用注意）

本剤の臨床薬理試験より、左記の相互作用の可能性が示唆されています（「薬物動態」の項参照）。これらの薬剤と併用する場合には、注意して投与して頂く必要があるため記載しました。

【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：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。

【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 μ 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 μ g/mL）した。

【使用上の注意】

3. 相互作用

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
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。

⇒ 3. 相互作用（併用注意）

本剤の臨床薬理試験より、左記の相互作用の可能性が示唆されています（「薬物動態」の項参照）。これらの薬剤と併用する場合には、注意して投与して頂く必要があるため記載しました。

【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。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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^{注1)}）：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^{注1)、2)}）：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。

⇒ 4. 副作用 重大な副作用 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ります。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、適切な処置を行ってください。

⇒ 4. 副作用 重大な副作用 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ます。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ってください。

【使用上の注意】

4. 副作用

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）。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}
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

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。

⇒ 4. 副作用

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）の発現例数一覧を示します。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ましたが、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ました。

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)	

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（続き）（1%以上）

事象名	発現例数（発現率 %）	
	有害事象	副作用
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)	
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)	

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（続き）（1%以上）

事象名	発現例数（発現率 %）	
	有害事象	副作用
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)	

【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。]

6. 小児等への投与

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。

⇒ 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)

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してください。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ませんでした。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ました。また、1200mg/kg/日群の胎児に体長および体重の軽度な低値がみられましたが、催奇形性作用は認められませんでした。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ます。

⇒ 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

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ません。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ます。

⇒ 6. 小児等への投与

本剤は小児等に対して適応を有していませんので、小児等への投与は推奨されません。

【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 μ 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。

【使用上の注意】

7. 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。

8. 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。

⇒ 7. 過量投与

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ありませんが、本剤の過量投与時にみられた知見を記載しました。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ません。

⇒ 8. その他の注意

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ました。しかし、ラットでは同様の変化はみられませんでした。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ます。

サムチレール®内用懸濁液15%

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	サムチレール内用懸濁液15%
	洋名	SAMTIREL Oral Suspension 15%
一般名	和名	アトバコン
	洋名	Atovaquone
承認番号	22400AMX00043000	
承認年月	2012年1月	
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
規制区分	処方せん医薬品	

【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

組成・性状	成分・含量	本剤 5 mL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																				
	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。																				
効能・効果	<p><適応菌種> ニューモシスチス・イロベチー</p> <p><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</p>																					
	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 重症のニューモシスチス肺炎患者(肺胞気・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。 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⁺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。 本剤は他の真菌又は細菌、マイコプラズマ又はウイルス疾患の治療に有効ではない。 																					
用法・用量	<p><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。</p> <p><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。</p>																					
	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>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。</p>																					
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 重度の腎障害患者[使用経験が少ない] 重度の肝障害患者[使用経験が少ない] 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。 相互作用 併用注意(併用に注意すること) 																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン リファブチン</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テトラサイクリン メトロプロラミド</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td>ジドブジン</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td>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 止しや薬 緩下剤</td> <td>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3.8μg/mL以下)が報告されているが、因果関係は不明である。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> <tr> <td>インジナビル</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 止しや薬 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3.8μg/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。
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。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
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 止しや薬 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3.8μg/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。																				

使用上の注意

4. 副作用

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)。

(1) 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^{注1)}): 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^{注1)、2)}): 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。

(2) その他の副作用

頻度不明 ^{注1)}	
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

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。

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。]

6. 小児等への投与

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。

7. 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。

8. 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。

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

SMSSEP00-D1201D
作成年月 2012年1月