

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サムチレール内用懸濁液15%
[一 般 名] アトバコン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成23年3月31日

[審 議 結 果]

平成 23 年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承 認 条 件]

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。

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。

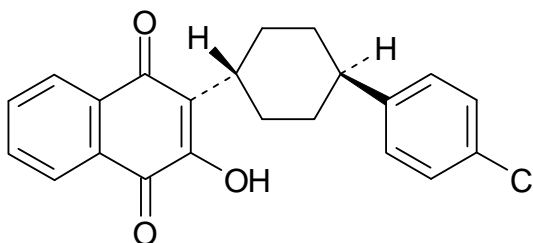
審査報告書

平成 23 年 10 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] サムチレール内用懸濁液 15%
[一 般 名] アトバコン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 31 日
[剤型・含量] 5mL 中にアトバコン 750mg を含有する懸濁液
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{22}H_{19}ClO_3$

分子量 : 366.84

化学名 :

(日本名) 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

(英 名) 2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone

[特 記 事 項] 優先審査 (平成 23 年 6 月 21 日付薬食審査発 0621 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 10 月 18 日作成

[販 売 名] サムチレール内用懸濁液 15%
[一 般 名] アトバコン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、サムチレール内用懸濁液 15%の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、胃腸障害、皮膚障害及び肝機能障害の発現、非 HIV 感染患者における併用薬（免疫抑制剤や生物製剤等）の違いによる安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

[承認条件] 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。
 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。

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サムチレール内用懸濁液 15%
[一 般 名]	アトバコン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 31 日
[剤形・含量]	5mL 中にアトバコン 750mg を含有する懸濁液
[申請時効能・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
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アトバコン（以下、本薬）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）である。

海外では、1992 年 11 月に米国で、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 250mg 錠が承認されたのを初めとし、ドイツ、英国、フランス等で承認されている。その後、本薬の吸収を高めるために本薬の超微粒子を用いた懸濁液剤（以下、本剤）が開発され、1995 年 2 月に米国で承認されたのを初めとし、フランス、英国、ドイツ等で承認されている。また、PCP に対する予防の効能・効果は、1999 年 1 月に米国でのみ承認されており、2011 年 2 月現在、本薬は（錠剤を含む）21 カ国で承認されている。

一方、本邦においては、本剤は未承認薬であるが、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いる他、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターでも、個人輸入により PCP 治療の選択肢の一つとして使用されている。この状況を踏まえ、日本エイズ学会よりニューモシスチス肺炎の治療及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及び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 号及び薬食審査発 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た。

申請者は、この要請を踏まえて本邦での承認申請の可能性について検討した。その結果、①本剤は国内のガイドラインでは第三選択薬となっているものの、国内で承認されている ST 合剤（第一選択薬）又はペンタミジン（第二選択薬）を使用した半数以上の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のニューモシスチス肺炎の治療及び予防における医療上の必要性は高いと考えること、②海外で本適応疾患を対象とした臨床試験により本剤の有用性が確認されていること、③本邦での臨床試験成績をまとめた論文はないものの、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と考えたと述べている。

以上を踏まえ、厚生労働省医政局研究開発振興課及び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、本剤の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

①一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、分配係数、粒子径について検討されている。

本薬は、黄色の粉末である。水、0.1mol/L 塩酸にはほとんど溶けず、メタノール、アセトニトリル/水混液（■：■）には極めて溶けにくい。また、テトラヒドロフランには溶けやすく、クロロホルムにはやや溶けやすく、アセトン、酢酸エチル、酢酸（100）、1-オクタノール、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液には溶けにくい。本薬の熱的挙動を示差走査熱量測定法（DSC）により測定した結果、分解することなく約 221℃で融解した。本薬の室温における 1-オクタノール/水の分配係数は、5.3 であった。また、本薬は製造工程において微粉化され、その粒子径は、10%粒子径（ X_{10} ）：■～■ μm 、50%粒子径（ X_{50} ）：■～■ μm 、90%粒子径（ X_{90} ）：■～■ μm とされている。

②構造決定

本薬の構造は元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）により支持されている。

③結晶多形

本薬の結晶形について、再結晶（■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■からの結晶化）及び本薬の製造方法（Step5、精製工程）に倣った析出操作による結晶化（本薬の■■■■の■■■■液、■■■■液、又は■■■■液中に■■■■を加え、結晶を析出させる）を検討した結果、2種類の結晶形（■■■■及び■■■■）が確認された。これらの結晶形は粉末 X 線回折、示差走査熱量測定法（DSC）及び赤外吸収スペクトル測定法

によって区別することができる。DSC の測定結果から、[redacted] は約 [redacted] °C で [redacted] に [redacted] し、約 221°C で融解することが示された。

現行製造方法で製造されるものは、[redacted] とされている。

本薬を 40°C/75%RH 又はメタノールの蒸気拡散下（室温）で、4 週間保存した後の変化を粉末 X 線回折で測定した結果、結晶形の変化は確認されなかった。また、[redacted] 及び [redacted] の各種溶媒 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 液、[redacted] 及び [redacted] / [redacted] 混液（[redacted] : [redacted]）] に対する溶解性を比較した結果、結晶形の違いによる溶解性の差は確認されなかった。

2) 製造方法

本薬は、[redacted] (gsk001*) 及び [redacted] [redacted] (gsk002*) を出発物質として以下 5 工程で製造される。なお、製造場所は、SmithKline Beecham Limited (Step1~3) 及び The Wellcome Foundation Limited (Step4, 5)、並びに [redacted] [redacted] (Step1) 及び [redacted] (Step2~5) とされている。

Step1 : [redacted] (gsk003*) の合成

[redacted] (gsk001*) を [redacted] に溶かし、[redacted] を加える。反応液を [redacted] した後、[redacted] し、[redacted] を加える。反応液を [redacted] し、攪拌する。析出した生成物をろ過した後、[redacted] / [redacted] 混液及び [redacted] で洗浄し、[redacted] (gsk003*) を得る。

Step2 : [redacted] (gsk004*) の合成 [redacted]

[redacted] (gsk003*)、[redacted] [redacted] (gsk002*) 及び [redacted] を [redacted] / [redacted] 混液に懸濁させる。[redacted] しながら、この懸濁液に、[redacted] を [redacted] に溶かした液を加える。反応液をさらに [redacted] した後、[redacted] を [redacted] する。残留物に、[redacted] 液、[redacted]、[redacted] [redacted] 液及び [redacted] を加え攪拌した後、静置する。[redacted] を分離し、[redacted] で洗浄した後、[redacted] する。残留物を [redacted] した後、[redacted] を加え、[redacted] する。この溶液を [redacted] し、析出した結晶を単離した後、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] で洗浄し、[redacted] [redacted] (gsk004*) を得る。

析出した結晶をろ取した際のろ液を [redacted] し、[redacted] を留去した後、残留物を攪拌する。得られた結晶を単離し、[redacted] で洗浄する。[redacted] 後、粉碎し、[redacted] [redacted] (gsk005*) を得る。

Step3 : [redacted] (gsk005*) の [redacted] への変換 [redacted]

[redacted] (gsk005*) を、[redacted]

した[]に加える。反応液を攪拌した後、ゆっくりと[]を加える。[]を[]した後、攪拌する。生成物を単離し、[]で洗浄した後、[]を加え、[]する。この溶液を[]し、攪拌する。生成物を単離し、[]及び[]で洗浄する。生成物に[]を加え、攪拌した後、単離することにより、[] (gsk004*) を得る。

Step4 : 「アトバコン」粗結晶の合成

[] (gsk004*)、[]、[]及び[]の混合物を、[]する。反応液を[]し、[]を含んだ[]の[]を加え、ろ過する。ろ液に、[]液を加える。[]を[]した後、[]する。生成物をろ過により単離し、[]、[]及び[]の順で洗浄し、「アトバコン」の粗結晶を得る。

Step5 : 「アトバコン」(566C80)の精製、包装、試験 []

「アトバコン」の粗結晶及び[]を[]に溶かした液を攪拌する。反応液を[]した後、[]を含んだ[]の[]を加える。この混合物を攪拌した後、ろ過し、残渣を[]で洗浄する。ろ液及び洗液を合わせ、[]液を加えた後、[]する。[]を[]した後、生成物を単離し、[]及び[]で洗浄する。[]した後、微粉化し、「アトバコン」(566C80)を得る。

「アトバコン」(566C80)をポリエチレン袋に入れる。

①重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において、原薬の品質に重大な影響を与える工程は、Step[] ([])、Step[] ([])及びStep[] ([])であり、重要中間体は設定されていない。

②製造工程の開発の経緯 *新薬承認情報提供時に置き換え

現行の合成経路は、19[]年頃に The Wellcome Foundation Limited (以下、Dartford)にて開発された。本薬の実生産は当初、Step1 から Step5 の全てを Dartford で実施されていたが、その後、中間体の製造 (Step1~3) を SmithKline Beecham Limited (以下、Irvine) で、最終体の製造 (Step4 及び 5) を Dartford で実施することとされた。

本薬の実生産の全工程は、現在 [] (以下、[])に移管されているが、Dartford 及び Irvine と同じ製造方法が採用されている。[]において、原材料、溶媒及び試薬の量、プロセスパラメーターの一部に Dartford 又は Irvine と差異があるが、これらは原薬の品質に影響を与えないものとされた。

ロット分析及び安定性試験の結果から、Dartford と []で製造された本薬については、品質の差は確認されなかった。

3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法は、物理的・化学的性質、安定性試験成績及びロット分析結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付け医薬審発第568号）に基づいて設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（構造、結晶形）、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、粒度、含量（定量法）が設定されている。

①標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、含量（XXXXXXXXXX）が設定されている。

4) 容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系は、以下のとおりとされた。本薬をポリエチレン袋に入れ、金属クランプで密閉する。このポリエチレン袋をプラスチック容器又はファイバードラムに入れ、金属クランプで密閉する。

5) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験及び加速試験は実生産スケールで製造されたロットを基準ロットとして用い、苛酷試験（熱、湿度及び光）は、パイロットスケールで製造された1ロットを用いて実施された。

長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	保存形態	測定時期
長期保存試験	25°C ¹⁾	60%RH ¹⁾	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
	30°C ²⁾	65%RH ²⁾	ポリエチレン袋+プラスチック容器	0、3、6、9、12、18、24、36、48 ³⁾ 、60 ³⁾ カ月
加速試験	40°C ¹⁾	75%RH ¹⁾	ポリエチレン袋+ファイバードラム	0、1 ³⁾ 、3、6カ月
	40°C ²⁾	75%RH ²⁾	ポリエチレン袋+プラスチック容器	0、1、2、3、6カ月

1) Dartfordにて製造したロットでの保存条件

2) XXXXXXXXXXにて製造したロットでの保存条件

3) 任意で試験を実施

苛酷試験

試験	温度	湿度	光	保存形態	測定時期
温度	50°C	— ¹⁾	—	褐色ガラス容器(密栓)	0、3、6、12カ月
温度 湿度	40°C	75%RH	—	褐色ガラス容器(開栓)	0、3、6、12カ月
光	—	—	ライトキャビネット ²⁾	透明ガラス容器(密栓) (対照：5°C保存)	0、3、6、12カ月

1) 成り行き湿度

2) 曝光量、XXXXXXnm：約1770万lux・hr、XXXXXXnm：約2160W・h/m²

①長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、いずれの測定項目においても試験開始時と比較して経時的な変化は確認されなかった。

加速試験において、いずれの測定項目においても試験開始時と比較して経時的な変化は確認されなかった。

②苛酷試験

苛酷試験（温度）において、いずれの試験項目についても、試験開始時と比較して経時的な変化は確認されなかった。

苛酷試験（温度及び湿度）において、いずれの試験項目についても、試験開始時と比較して経時的な変化は確認されなかった。

苛酷試験（光）は「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付け薬審第 422 号）が通知される前に実施したものであり、同ガイドラインで規定されている光源は使用されていない。ただし、本試験に使用した光源は可視光及び紫外放射に含まれる波長を有している（ \blacksquare nm 及び \blacksquare nm）。また、12 カ月間での曝光量は、同ガイドラインの規定を超えていることが確認された。この結果、含量の低下（12 カ月保存後における含量は \blacksquare %¹）、類縁物質gsk006* 及び未同定類縁物質（HPLC での相対保持時間： \blacksquare ）のわずかな生成（12 カ月保存後において、いずれも \blacksquare %）が確認された。また、性状の変化（粉末の表面が黄色からだいたい色へ変色）も認められたため、本薬は遮光して保存することとされた。

以上の結果より、本薬は室温で保存し、貯蔵方法は「保存条件 遮光して保存する。容器 密閉容器」とされた。また、リテスト期間は「36 カ月」と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は 5mL 中に本薬を 750mg 含有する果実よりの芳香がある鮮黄色の懸濁液で、分包品である。なお、分包袋あたり懸濁液 5mL (5.2g) を含む²。本剤の処方は以下のとおりである。

¹ 対照として 5℃で保存していた試料の本薬含量を 100%とした時の相対含量（乾燥物換算）

² 本剤の内容物を取り出す時、分包袋に \blacksquare ~ \blacksquare g の懸濁液が残留するため、本剤は過量充てん（ \blacksquare g）されている。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
有効成分	別紙規格	アトバコン ¹⁾	750
保存剤	日局	ベンジルアルコール	■
懸濁剤	薬添規	キサントガム	■
界面活性剤	薬添規	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	■
甘味剤	日局	サッカリンナトリウム水和物	■
香料	-	香料 ²⁾	微量 ³⁾
溶剤	日局	精製水	適量
計			5mL
容器及び施栓系			ポリエステル/アルミニウム/低密度ポリエチレンのラミネート袋

1) 実際の仕込量は使用する原薬ロットの純度に基づく。

2) ■ (■)

3) 全量に対する配合割合が 0.1% 以下のため「微量」とした。

①製剤開発の経緯

海外臨床試験の結果、本剤のバイオアベイラビリティ (bioavailability ; 以下、BA) は本薬の粒度に影響されることが明らかとなったため、開発段階において微粒化工程に工程内管理項目 (粒度) が設定され、その管理値は X_{50} : ■ μm 未満とされた。本管理値を達成するように微粒化条件が検討された結果、処理圧力及び微粒化前懸濁液中の粒度の違いにより微粒化時間は変動するものの、微粒化前懸濁液中の粒度及びチャンバー通過回数は最終的な粒度に影響を及ぼさず、検討された範囲において本管理値を達成できることが確認されたため、処理圧力は約 ■psi とされた。また、本工程は懸濁液の温度上昇を伴うため、開発段階における懸濁液の温度管理は ■ $^{\circ}\text{C}$ 以下とされた。

また、保存効力試験の結果、ベンジルアルコール濃度が ■w/v% 及び ■w/v% となるように調製された懸濁液は日局、米国薬局方及び欧州薬局方の判定基準に適合した。このため、ベンジルアルコール濃度が ■w/v% 以上であれば本剤は保存効力を有すると考えられたことから、ベンジルアルコールの処方量は ■w/v% とされた。

開発段階においては当初錠剤として製剤 A³、B⁴ 及び C⁴ (いずれも 250mg 錠) が開発され、PCP に対する治療の適応を取得するために実施された 3 試験 (33384-02 試験 : A~C、33382-03 試験 : B、及び 33384-05 試験 : A 及び B) で使用された。また、本薬の BA を改善するために懸濁液の開発も行われた。懸濁液の開発初期の処方甘味剤及び香料を添加しないものであり、海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験⁵ で使用された。そののち処方変更が行われ、国内申請用製剤となる甘味剤及び香料を添加した処方が開発され、海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験⁶ に使用された。

³ 処方には以下のとおりである。内核 : 本薬 250mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ■mg、結晶セルロース ■mg、ポピドン K30 ■mg、デンプングリコール酸ナトリウム ■mg、ステアリン酸マグネシウム ■mg、フィルム層 : ヒプロメロース ■mg、酸化チタン ■mg、ポリエチレングリコール 400 ■mg、黄色三酸化鉄 ■mg、ポリエチレングリコール 8000 ■mg

⁴ 製剤 B : 内核の組成において製剤 A と結晶セルロースの配合量 (■mg) が異なり、フィルム層では黄色三酸化鉄の代わりに三酸化鉄が用いられている。製剤 C : 製剤 B と内核の組成が同一の素錠である。

⁵ 115-301、115-115、115-201、115-205 及び 115-204 試験 (第 I 相試験) 並びに 115-202 試験 (第 II 相試験)

⁶ 115-201、115-205、MALB1001 及び MALB1003 試験 (第 I 相試験) 並びに 115-211 及び 115-213 試験 (第 III 相試験)

2) 製造方法

本剤は、以下の7工程からなる製造方法により製造され、製造・保管・品質試験（第二工程～第五工程）は GlaxoSmithKline Inc. 7333 Mississauga Road（カナダ）、製造に使用する原薬及び分包品の保管（第一、六工程）は GlaxoSmithKline Inc. 11 Rimini Mews（カナダ）、並びに二次包装・保管・品質試験（第七工程）はグラクソ・スミスクライン株式会社 今市工場（日本）において行う予定とされている。

第一工程：保管、第二工程：分散、第三工程：微粒化、第四工程：混合、第五工程：充てん、第六工程：保管、第七工程：包装・表示・保管・試験

①重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第■工程及び第■工程とされている。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸収度測定法）、pH、製剤均一性、微生物限度、粒度、ベンジルアルコール含量、含量（定量法）が設定されている。

4) 標準物質

「2. (1) 3) ①標準物質」の項で記載した標準物質を使用する。

5) 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、ポリエステル／アルミニウム／低密度ポリエチレン（LDPE）の層からなるラミネートシートの単回投与用分包袋が採用されている。また、市販製剤の分包は二連包とされた。

6) 製剤の安定性

提出された本剤の主な安定性試験については、実生産スケール（■L）で製造された1ロット及びパイロットスケールで製造された2ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。なお、本試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）で規定されている一般的な製剤における湿度の保存条件（長期保存試験：60%RH±5%RH、加速試験：75%RH±5%RH）を採用していないが、本剤はアルミニウム層を含むラミネートシートによる分包品であるため、湿度の影響は受けないと申請者は考察している。

長期保存試験及び加速試験

試験	温度	湿度	保存形態	測定時期
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 ¹⁾ 、 48 ¹⁾ カ月
加速試験	40℃	成り行き 湿度 ²⁾	ラミネートシート	0、1、2 ³⁾ 、3、6 カ月

1) 任意で試験を実施⁷⁾

2) 実生産スケールで実施された1ロットを使用した試験では25%RH以下⁸⁾とされた。

3) 実生産スケールで製造された1ロットでは実施されなかった。

①長期保存試験、加速試験

長期保存試験及び加速試験の pH について、試験開始時の ■～■ から、試験終了時には各々 ■～■ (48 カ月後) 及び ■～■ (6 カ月後) へと pH の低下が認められた。申請者は、この原因について、本剤が緩衝能を持たないため、添加剤である ■■■■■ が僅かに分解し、■■■■■ 及び ■■■■ が生じたことに起因するものと考察している。しかしながら、長期保存試験及び加速試験において、pH 以外の試験項目 (性状、類縁物質、粒度、ベンジルアルコール含量及び本薬含量) には経時的な変化は確認されなかった。

以上より、長期安定性試験及び加速試験の結果から、いずれの保存条件でも pH の低下が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。これらの結果から、本剤は気密容器に入れ室温で保存するとき少なくとも 24 カ月間は安定であることが確認されたため、本剤の貯法は「保存条件：室温保存、容器：気密容器」とされ、有効期間は「24 カ月」と設定された。

なお、本剤の安定性試験に使用された試料 3 ロットのうち実生産スケールで製造された 1 ロットと同一条件で製造された 2 ロットについて、今後、長期保存試験及び加速試験を実施する予定とされている。

<審査の概略>

(1) 製剤の規格及び試験方法における粒度について

本剤の粒度の規格は「X₅₀ 及び X₉₀ の平均値はそれぞれ ■■■µm 以下及び ■■■µm 以下」とされており、溶出性との関連が検討されている粒度の範囲 (X₅₀ : ■■■µm 及び X₉₀ : ■■■µm) を上回る範囲が設定されている。

機構は、粒度の規格設定において、規格値未満であっても粒度の検討範囲を超える場合、本剤の溶出性は十分に担保されるのか、粒度と溶出率の相関性も含めて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

安定性試験用ロット (■■■228 及び ■■■343) について粒度及び溶出率を測定した結果、規格値限度付近のものも含む粒度 (X₅₀ : ■■■µm 及び X₉₀ : ■■■µm) において、溶出率の範囲は長期

⁷⁾ 海外製造元での供給管理の一貫性を考慮し、有効期間を 24 カ月間と設定した。計画時点では 36 及び 48 カ月目を任意実施としていたが、実際には 48 カ月目まで試験を実施したので結果を示した。

⁸⁾ 本剤の容器が低水分透過性の容器であること、及び、本剤は水性懸濁液であることから低湿度以下がより苛酷な条件であると考えたことから湿度を 25%RH 以下と設定したと説明されている。

保存試験で■～■%、加速試験で■～■%であり、検討されていた粒度における溶出率の範囲(■～■%)とほぼ同様であった。また、これまで溶出性が検討された9ロット⁹をプロットしたところ、粒度の規格範囲内(X₅₀:■～■μm及びX₉₀:■～■μm)において、粒度と溶出率に相関性は認められず、溶出率は■～■%の範囲であることが示された。一方、微粒化を実施せず粒度が規格を超える懸濁液(X₅₀:■～■μm)の溶出率(■分間)は■%と低い値であった。

なお、本剤の製造工程<第三工程>の【工程内管理■】において、粒度(X₅₀:■μm未滿)が管理されており、20■年■月～20■年■月に製造された17ロットにおいて、工程内管理時及び出荷時の粒度の差は最大でもX₅₀:■μm及びX₉₀:■μmであるため、認められた粒度変化は溶出性との関連を検討した粒度の範囲内であることから、溶出性に影響を与えないと判断した。

機構は、製剤の溶出性については、これまで溶出性が検討された9ロットにおける粒度がX₅₀:■～■μm及び■μm、X₉₀:■～■μmの範囲のみであることから、規格値付近における溶出性は検討されておらず、製剤の規格をX₅₀:■μm及びX₉₀:■μmと設定する根拠は不明確であると考え。しかしながら、製剤の微粒化工程において【工程内管理■】により規格を下回る粒度が規定されており、工程内管理時及び出荷時に大きなロットの変動がなく、微粒化後の工程において粒度に大きな影響が及ぼされる可能性が低いと判断されること、及び、安定性試験結果において粒度の大幅な増加は認められなかったことから、出荷時及び保存条件下における粒度はX₅₀:■μm以下であると考えられ、この範囲の粒度における溶出性は■%～■%と検討されているため、本剤の粒度は本剤の溶出性を保証する上で適切に管理されていると考える。

(2) 製剤の規格及び試験方法における類縁物質の管理について

本剤の規格について、「製剤で認められた類縁物質はすべて原薬由来であり、製剤化工程での増加は認められなかった」こと及び「安定性試験においても経時的変化は認められなかった」ことから、純度試験における類縁物質の規格は設定しなかったとされている。一方、米国では本剤の承認規格として、類縁物質(gsk007*、gsk008*、gsk009*、その他の個々及び総量)の規格が設定されている。

機構は、製剤の製造に用いた原薬中の類縁物質質量と比較して、製剤中の類縁物質質量が増加しているロットが複数認められていることに対して、この差が問題にならないと判断した理由、及び米国において類縁物質の規格が設定された経緯について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

製剤において由来する原薬中の類縁物質質量からの増加が認められたgsk008*及びgsk010*は本薬の分解生成物ではなく、合成由来の類縁物質である。本剤の製造工程中には、本薬からgsk008*への■又は各々の前駆体からgsk008*及びgsk010*への変換に必要な反応条件は含まれていないため、本剤の製造工程中でこれらの類縁物質が新たに生成することはないと考える。また、20■年■～■月に製造された20ロットにおいては、類縁物質(gsk007*、gsk008*、gsk009*、gsk010*、その他の合計及び総量)において問題となる差は認められなかった。

⁹ 臨床試験及び生物学的同等性試験用7ロット(2U■65、3N■37、3R■55、3R■40、3R■56、3Y■39及び3Y■40)及び安定性試験用2ロット(■228及び■343)の0カ月目における測定値

米国において本剤中の類縁物質の規格が設定された理由は、製造工程及び保存条件下で製剤中の原薬が分解するしないにかかわらず、製剤に関しては類縁物質を規格として設定するという当時（19■年）の一般的な考え方に基づくものであり、製造工程や安定性試験で類縁物質の増加が認められたためではない。一方、本邦では、製剤の製造工程及び保存条件下で原薬が分解を起こさないことが示された場合には類縁物質を規格として設定する必要はないとする方針¹⁰に従い、類縁物質を規格に設定しなかった。

機構は上記回答を了承し、原薬において各類縁物質の規格が設定されていること、直近 20 ロットの製剤において由来する原薬中からの類縁物質の大幅な増加が認められないこと、安定性試験結果において類縁物質の大幅な増加が認められないこと、及び製造工程中に新たに生成することはないとの考えから、製剤において類縁物質の規格を設定しないとする申請者の考えを受け入れ可能であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料は提出されておらず、参考資料として、効力を裏付ける試験として 2 報告書、副次的薬理試験として 3 報告書、安全性薬理試験として 7 報告書が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する検討（参考資料：4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

酸素電極により *Pneumocystis carinii* (*P. carinii*) の酸素消費が測定された。本薬は *P. carinii* の酸素消費を阻害し、酸素消費量に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 0.043μM であった。また、*P. carinii* のミトコンドリア分画が調製され、ミトコンドリアの電子伝達系複合体 III (complex III) 活性の指標としてコハク酸チトクローム c 還元酵素活性が測定された。本薬は *P. carinii* のコハク酸チトクローム c 還元酵素を阻害し、その IC₅₀ は 0.026μM であった。さらに、各 complex に対する本薬の阻害活性が生化学的手法により測定され、complex I、complex II、complex III 及び complex IV に対する IC₅₀ は、各々 4、100、0.015、及び >10μM であった。

さらに、本薬がミトコンドリア内膜蛋白質ユビキノンのチトクローム b (complex III の構成成分) への結合を阻害することにより、ジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHOD) などのミトコンドリア電子伝達系に関連した酵素を阻害し¹¹、ATP レベルを顕著に低下させることが示唆されたとの報告がある¹²。

2) *in vitro* における抗 *P. carinii* 活性に関する検討（参考資料：4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

培養ヒト胎児肺線維芽細胞に *P. carinii* [3~7×10⁵ 個 (トロホゾイト数) /mL] を感染させ、感染 1、3、5、7 日後に *P. carinii* の増殖が一定面積あたりのトロホゾイト数を算出することで評価

¹⁰ 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号）

¹¹ Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:325-328.

¹² Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:713-719.

された¹³。本薬は *P. carinii* の増殖を抑制し、その最小発育阻止濃度 (MIC) は約 0.3 μ M であった。

また、³H-p-aminobenzoate の取込みを指標とし *P. carinii* の増殖が評価され、*P. carinii* の増殖に対する IC₅₀ は、本薬、ペンタミジン及びスルファメトキサゾール (SMX) で各々 1.4、7.3 及び 0.1 μ M であったとの報告がある¹⁴。

3) *in vivo* における抗 *P. carinii* 活性に関する検討 (参考資料 : 4.2.1.1.1)

デキサメタゾン誘発免疫不全ラットに対し、本薬 (100mg/kg/日) 又はトリメトプリム (TMP) /SMX (各 50 及び 250mg/kg/日) が免疫不全誘発時から予防的に 8 週間 (週 5 日間) 投与された。投与終了後にラット肺病巣を摘出し、*P. carinii* のシストを指標に感染を検討したところ、薬物非投与群、本薬群、及び TMP/SMX 群の感染例は各々 18/18 例、0/8 例、及び 0/10 例であった。

また、デキサメタゾン誘発免疫不全ラットに対し、本薬 (25、50、100mg/kg/日) 又は TMP/SMX (各 50 及び 250mg/kg/日) が免疫不全誘発の 4 週間後 (*P. carinii* 感染が顕在化するとされる時点) から治療的に 2 週間経口投与された。投与終了後にラット肺病巣を摘出し、*P. carinii* のシストを指標に感染を検討したところ、薬物非投与群及び本薬 25、50、100mg/kg/日群、及び TMP/SMX 投与群の感染例は、各々 19/19 例、7/8 例、7/9 例、0/8 例、2/10 例であったと報告されている¹⁵。

4) 耐性に関する検討

本薬 (剤形不明) を予防投与したものの PCP が発症した患者から得られた *P. carinii* のチトクローム b DNA 配列が PCR 法により解析された。4 例中 2 例の患者でチトクローム b のユビキノンが結合する Q₀ 部位に耐性に関連すると思われる変異¹⁶ (T121I 及び L123F) が認められた¹⁷。また、本薬 (剤形不明) を治療又は予防投与した患者のうち、33% (5/15 例) から検出された *P. carinii* のチトクローム b のアミノ酸配列において、Q₀ 部位に変異 (T100I、I120V、P239L 及び L248F) が認められた。変異の出現率は、本薬 (剤形不明) が投与されなかった患者における出現率 (6%、3/45 例) より有意に高率であった (2-tailed Fisher's exact test)¹⁸。

申請者は、以上より、チトクローム b の耐性変異が無効例の一部で認められているものの、臨床における本薬耐性に関するチトクローム b 遺伝子変異の意義は明らかではないと考察している。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験として、*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) に対する本薬の阻害作用が検討された。

1) *in vitro* における抗 *T. gondii* 活性に関する検討 (参考資料 : 4.2.1.2.1)

T. gondii [標準株 (2 株) 及び HIV 感染患者からの臨床分離株 (4 株)] をヒト包皮線維芽細胞内で培養したときのタキゾイトの増殖が、³H-ウラシル取込みを指標に測定された。本薬の IC₅₀ は標準株では各々 0.02 及び 0.2 μ M、及び臨床分離株では各々 <0.005、<0.005、0.2 及び <0.5 μ M で

¹³ Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:807-813.

¹⁴ Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1965-1974.

¹⁵ Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:225-228

¹⁶ アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。

¹⁷ J Infect Dis. 1998;178:1767-1775. J Infect Dis. 2001;183:819-822.

¹⁸ J Infect Dis. 2001;183:819-822.

あった。

2) *in vivo* における抗 *T. gondii* 活性に関する検討 (参考資料 : 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)

マウスの皮下に *T. gondii* のタキゾイト (2×10^2 個/マウス) を接種し、*T. gondii* を感染させた動物モデルに対し、感染 4 時間後に本薬 (3.125、6.25、12.5、25、50mg/kg) が経口投与された。その後、本薬は 30 日間同用量を隔日投与 (計 15 回) され、感染により死亡するまでの日数が計測された。無処置群 (10 例) における死亡するまでの日数は平均 9.25 日 (9~10 日) であったのに対して、本薬群 (各 5 例) では、用量依存的に死亡するまでの日数が長くなり、50mg/kg 投与群では平均 25.5 日 (21~30 日¹⁹) であった。

マウスの腹腔内に *T. gondii* [標準株 (1 株) 又は HIV 感染患者からの臨床分離株 (4 株)] のタキゾイト (3×10^3 個/マウス) を接種し、感染 24 時間後から、本薬 (10、20 及び 50mg/kg) を 1 日 1 回、30 日間反復経口投与した時の投与終了時の死亡率が検討された。*T. gondii* [標準株 1 株及び HIV 感染患者からの臨床分離株 (4 株)] のタキゾイト感染により、いずれの株の感染でも溶媒対照群では感染 5~8 日後までに全例死亡した。本薬は用量依存的にマウスの死亡を抑制し、本薬 50mg/kg の死亡率は標準株で 20% (2/10 例)、臨床分離株 (4 株) で各々 0% (0/10 例)、0% (0/10 例)、40% (4/10 例) であった。また、本薬の ED₅₀ は標準株で 20mg/kg/日、HIV 感染患者からの臨床分離株 (4 株) で各々 <10、10、25 及び 30mg/kg/日であった。本薬投与により生存したすべてのマウスでは *T. gondii* のシストの存在は認められなかったとの報告がある²⁰。

マウスの腹腔内に *T. gondii* のシストを接種 (10 個/マウス) し作成されたトキソプラズマ症脳炎マウスを用いて本薬の効果が検討された。本薬 200mg/kg/日が感染 5 週間後から 12 週間反復経口投与された。その結果、投与開始 5 日後から 12 週間後まで本薬投与群における脳内シスト数はいずれの時点 (投与開始 5 日、10 日、15 日、4 週、6 週、8 週、12 週後) においても溶媒対照群より少なかったとの報告がある²¹ (p<0.01、検定法は不明)。

マウスの腹腔内に *T. gondii* のタキゾイト ($2 \sim 4 \times 10^4$ 個/マウス) を接種し、感染直後から各被験薬を 1 日 2 回、4 日間経口投与することで、短期間投与における *in vivo* 発育阻害作用が検討された。被験薬投与終了の翌日に腹腔内滲出液を採集し、滲出液中のタキゾイト数を測定したところ、最小発育阻止用量は、本薬、ピリメタミン、スルファジアジン及びピリメタミン/スルファジアジンでは各々 1.25、2.5、50 及び 1/5mg/kg/投与であった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3.1~4.2.1.3.7)

本薬の中枢神経系、呼吸器系、心血管系、自律神経系及び消化器系に対する影響が検討された。結果は、下表のとおりであった。なお、いずれの試験も、安全性薬理試験ガイドライン (医薬審発第 902 号 平成 13 年 6 月 21 日) 施行以前に一般薬理試験として実施されており、非 GLP 試験である。

¹⁹ 試験終了時まで生存。

²⁰ Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:293-299.

²¹ Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:326-330.

安全性薬理試験の概略及び結果

評価対象となる組織	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数	特記すべき所見
中枢神経系	マウス	単回経口投与	1、2、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000	雌 5	影響なし。
	ラット	単回経口投与	20、50、100、200、500、1000、2000	雄 5	1000 及び 2000mg/kg : 各 2 匹に一過性の自発運動の軽度低下、各 1 匹に一過性の呼吸数の軽度減少。 2000mg/kg : 一過性の体温低下 (0.5℃、 $p<0.01$ Student t test)、1 匹に眼瞼下垂
	イヌ	単回経口投与	20	雄 1、雌 4	影響なし。
	マウス	単回経口投与	20、100、500	雌 6	ペントバルビタール誘発睡眠に影響なし。
	ラット	単回経口投与	10、30、100、300	雄 6	ペントバルビタール誘発睡眠に影響なし。
心血管系	ラット (麻酔下)	5 日間反復経口投与	20、100、500	雌 6~7	影響なし。
	ネコ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 4	影響なし。
	イヌ	単回経口投与	20	雄 1、雌 4	影響なし。
	イヌ	単回静脈内投与	20	雄 4	影響なし。
	イヌ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 3	影響なし。
呼吸器系	ネコ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 4	投与終了 30~180 分後に 1 回換気量の増加に関連した分時換気量の増加 (91%、 $p<0.05$ Student t test)
	イヌ	単回静脈内投与	20	雄 4	影響なし。
	イヌ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 3	投与終了時~90 分後に分時換気量の増加 (68%、 $p<0.05$ Student's paired t-test)
自律神経系	ネコ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 4	徐脈反応の抑制傾向 (20~22%)
	イヌ (麻酔下)	単回静脈内投与	20	雄 3	迷走神経刺激による降圧反応の抑制傾向 (20%)
消化器系	マウス	単回経口投与	20、100、500	雌 6	500mg/kg : 軽度促進 (23.6%、 $p<0.05$ Student's t-test)
	ラット	単回経口投与	10、30、100、300	雄 6	影響なし。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、*P. carinii* のミトコンドリア電子伝達系を阻害し、ATP レベルを低下させると述べている。

機構は、ヒトのミトコンドリア電子伝達系への本薬の阻害作用について検討されていれば、結果を提示するとともに、影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

in vitro においてヒト肝ミトコンドリアの酸素消費に対する本薬の阻害作用が検討された。ジヒ

ドロオロト酸及びコハク酸を基質としたときのヒト肝ミトコンドリアの酸素消費に対する IC₅₀ は各々27.4 及び 6.1μM であった。また、NADH を基質とした場合、本薬 50μM における阻害作用は 28.5%であった²²。ヒト肝ミトコンドリアの酸素消費に対して本薬が影響を及ぼす濃度は、*P. carinii* の *in vitro* での酸素消費量に対する本薬の IC₅₀ (0.043μM) に比べて、少なくとも約 140 倍高濃度であった。

したがって、PCP 患者において本薬は *P. carinii* のミトコンドリアに対し選択的に阻害活性を示すと考えられ、ヒトの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。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 効果を裏付ける試験に用いられた菌種について

提出された資料において、本剤の適応菌種とされている *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) は全て、旧名である *P. carinii* として記載されている。現在では、ヒトに感染する *P. jirovecii* とラットに感染する *P. carinii* とは別種と分類されている²³ことから、機構は、効力を裏付ける試験で検討された菌種を現在の分類で説明するよう求めた。

申請者は、本薬の *in vitro* の抗 *P. carinii* 活性を検討した 3 試験、*in vivo* の抗 *P. carinii* 活性を検討した 1 試験は、いずれも主に現在の分類における *P. carinii* を対象に実施された試験²⁴であると回答した。

また、機構は、*P. carinii* と *P. jirovecii* との間で本薬の抗真菌活性に差異がないか説明し、当該試験成績から、*P. jirovecii* に対する本薬の抗真菌作用について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

Saccharomyces cerevisiae (*S. cerevisiae*) は *P. jirovecii* と同じ真菌類に属し、本薬の作用点であるチトクローム b における本薬との結合部位の両菌種間の相同性が高い (本薬の結合部位である *S. cerevisiae* の配列で 126~153 番目及び 265~300 番目のアミノ酸において相同性は 76.6%とされているため、*in vitro* で培養できない *P. jirovecii* の代替モデルとして利用されている²⁵)。

S. cerevisiae のチトクローム bc1 に対する本薬の結合親和性 (Ki : 9nM)²⁶は、*P. carinii* のミトコンドリアの電子伝達系の complex III (チトクローム bc1 の別名) の阻害作用 (IC₅₀ : 15nM) と大きく異なることから、同じ *Pneumocystis* 属であり、結合部位の相同性が 100%である *P. carinii* と *P. jirovecii* との間で本薬のチトクローム bc1 に対する親和性及び抗真菌活性に大きな差異はないと考えられる。したがって、本薬の効力を裏付ける薬理試験成績において示された *P. carinii* に対する効果から、本薬の *P. jirovecii* に対する効果も説明可能と考える。

²² FEBS Lett. 2000;467:27-30

²³ J Eukaryot Microbiol. 2006;53:2-11.

²⁴ ラットに感染するニューモシスチス属として *P. carinii* の他に、検出頻度が低く *P. carinii* と複合感染していることの多いとされる *P. wakefieldiae* が知られており、*P. wakefieldiae* が対象とされた可能性も否定できないと申請者は回答している。

²⁵ J Biol Chem. 2004;279:2817-2824.

²⁶ Trends Parasitol. 2007;23:494-501.

機構は、提出された資料から *P. carinii* に対する抗真菌作用は期待できると考える。また、上記の *P. carinii* と *P. jirovecii* との結合部位の相同性が 100%であるとの申請者の回答を踏まえると、本薬は *P. jirovecii* に対しても抗真菌作用が期待できると推察されるが、本剤の臨床的な有効性については、「4. (iii) <審査の概略>本剤の有効性について」の項で議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びウサギに対し、本薬及び本薬の ^{14}C 標識体を絶食又は非絶食下に経口投与又は静脈内投与した際の薬物動態が検討された。生体試料中の本薬の濃度測定には電子捕獲検出器付きキャピラリーガスクロマトグラフィー (GC)²⁷及びUV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC)²⁸、放射能の濃度測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 又は定性的全身オートラジオグラフィー (ARG) が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1.1~8、4.2.2.2.2.1~10)

1) マウスにおける単回及び反復投与

雌雄マウス²⁹に本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg 単回経口投与した際の本薬の最高血漿中濃度 (C_{\max})、無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は、雄で各々 13.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、293.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 9.3 時間、雌で各々 16.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、329.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 8.6 時間であった。血漿中放射能濃度は本薬の血漿中濃度と同程度であった。また、雌雄マウスに本薬 50 及び 200mg/kg を 90 日間反復混餌投与した際の定常状態 (投与 90 日目又は 91 日目) における本薬の C_{\max} (平均値) は、50mg/kg 群で 26.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200mg/kg 群で 47.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与初期 (投与 6 日目、50mg/kg 群 : 22.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200mg/kg 群 : 53.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と大きな違いはみられなかった。

2) ラットにおける単回及び反復投与

①単回投与

雄性ラット (絶食下) に本薬の ^{14}C 標識体 5、20、100 及び 500mg/kg 単回経口投与した際の放射能の C_{\max} (平均値) は各々 9.7、30.0、56.7 及び 77.6 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ と用量増加に伴い増加し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ (平均値) は各々 236、1178、1493 及び 2238 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と用量依存的に増加したが、 $t_{1/2}$ (平均値) は 15.2~25.6 時間と用量間で明らかな違いはみられなかった。また、雌性ラット (非絶食下) に本薬 20mg/kg (溶液) 又は 20、100、500 及び 1000mg/kg (メチルセルロース懸濁液) 単回経口投与した際の本薬の C_{\max} (平均値) は各々 30.3、19.5、32.0、46.0 及び 49.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ (平均値) は各々 2583、1232、1840、1994 及び 3955 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 $t_{1/2}$ (平均値) は各々 48、32、44、26 及び 19 時間であった。雄性ラット (絶食下) に ^{14}C 標識体 5mg/kg 単回経口投与及び静脈内投与した際の $t_{1/2}$ (平均値) は各々 21.0 時間及び 21.8 時間、本薬の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (平均値) は各々 85 及び 556 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、絶対的のバイオアベイラビリティは 21%であった。

²⁷ 初期の毒性試験及び薬物動態試験における濃度測定に用いられた (定量下限 : 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量上限 : 約 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

²⁸ 後期の毒性試験及び薬物動態試験における濃度測定に用いられた (定量下限 : 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量上限 : >100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

²⁹ 本薬の投与時期 (絶食下又は非絶食下) は不明である。

②反復投与

雄性ラット（非絶食下）に本薬 100mg/kg を 10 日間反復経口投与した際の定常状態におけるトランプ濃度 ($C_{min,ss}$) の平均値は、投与 6 日目～11 日目（7、9 日目を除く）で 25.0～42.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、雌雄ラット（非絶食下）に本薬 20、100 及び 500mg/kg を 1 カ月間並びに 6 カ月間反復経口投与した際の $C_{min,ss}$ （平均値）は 1 カ月間投与では各々 18.6、49.2 及び 72.0 $\mu\text{g/mL}$ （投与 25 日目、雌雄合算）、6 カ月間投与では雄で 25.0、39.8 及び 78.9 $\mu\text{g/mL}$ （投与 182 日目）、雌で 41.5、65.7 及び 99.6 $\mu\text{g/mL}$ （投与 182 日目）であった。

3) ウサギにおける単回投与

雌性ウサギ（絶食下）に本薬の ^{14}C 標識体 300mg/kg 及び 1200mg/kg 単回経口投与した際の本薬の C_{max} （平均値）は 7.1 及び 11.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 350.8 及び 701.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ （平均値）は各々 22.1 及び 22.9 時間であった。放射能の C_{max} （平均値）は各々 7.8 及び 15.4 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 402.7 及び 909.7 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ （平均値）は各々 26.4 及び 30.8 時間であった。

4) イヌにおける単回及び反復投与

①単回投与

雌雄イヌ（絶食下）に本薬の ^{14}C 標識体の 10 及び 250mg/kg 単回経口投与した際の本薬の C_{max} （平均値）は各々 1.9 及び 7.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 123.8 及び 745.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ （平均値）は各々 38.3 及び 50.1 時間であった。放射能の C_{max} （平均値）は各々 1.6 及び 8.5 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 100 及び 655 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、雌雄イヌに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与した際の本薬の C_{max} （平均値）は各々 1.9 及び 19.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値）は各々 80.9 及び 191.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ （平均値）は各々 21.2 及び 23.4 時間であった。

雄性イヌ（絶食下）に本薬 24mg/kg（250mg 錠）及び 16mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の本薬の C_{max} （平均値）は各々 1.7 及び 1.1 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 24 時間後までの AUC (AUC_{0-24}) の平均値は各々 20.7 及び 15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティ（2.5mg/kg の静脈内投与のデータから算出、以下同様）は各々 3.1 及び 4.3% であった。一方、雄性イヌ（絶食下）に本薬 10 及び 20mg/kg（微粒化懸濁液）を単回経口投与した際の C_{max} （平均値）は各々 3.7 及び 8.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} （平均値）は各々 55.6 及び 130.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティは各々 17.0 及び 19.1% であった。

雄性イヌ（非絶食下）に本薬 17mg/kg（250mg 錠）を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は各々 6.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 104.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティは 22.2% であった。雄性イヌ（非絶食下）に本薬 10mg/kg 及び 20mg/kg（微粒化懸濁液）を単回経口投与した際の C_{max} （平均値）は各々 10.0 及び 14.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} （平均値）は各々 149.0 及び 247.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティは各々 46.8 及び 36.2% であった。

②反復投与

雌雄イヌ（非絶食下）に本薬 100mg/kg を 14 日間反復経口投与した際の投与 1 日目及び定常状態（投与 14 日目）の C_{max} は各々 1.5~25.4 及び 15.3~45.0 $\mu\text{g/mL}$ であり、個体間差がみられた。雌雄イヌ（非絶食下）に本薬 20、100 及び 500mg/kg を 1 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与した際の $C_{min,ss}$ （平均値）は反復投与による変化はみられず、1 カ月間投与で各々 7.5、14.0 及び 23.9 $\mu\text{g/mL}$ （投与 28 日目）、6 カ月間投与で各々 4.5、6.2 及び 14.0 $\mu\text{g/mL}$ であった³⁰。また、雌雄イヌ（非絶食下）に本薬の 20、100、200 及び 500mg/kg（微粒化懸濁液）を 1 カ月間及び 3 カ月間反復経口投与した際の本薬の未変化体濃度に反復投与による変化はみられず、最終投与 24 時間後の平均血漿中濃度は 1 カ月間投与で各々 9.4、17.2、25.9 及び 34.8 $\mu\text{g/mL}$ 、3 カ月間投与で各々 16.5、23.3、36.7 及び 35.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(2) 分布 (4.2.2.3.1~9)

1) マウスにおける組織分布

雄性アルビノマウスに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与した際の組織中放射能（定性的全身 ARG 測定）は、投与 2 時間後には主に胃腸管に分布し、その後、肝臓、心臓の血液、褐色脂肪及び腎臓にも分布したが、脳及び他の組織への分布は認められなかった。投与 8 時間後には脳及び脊髄への低濃度の分布がみられたものの、その他の組織への分布は、投与 2 時間後の組織分布と類似していた。また、投与 24 時間後の組織分布も投与 2 時間後と類似していた。

2) ラットにおける組織分布

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与した際の組織中放射能（定性的全身 ARG 測定）は、投与 96 時間後までは主に胃腸管内に分布し、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）への結合や組織への蓄積は認められなかった。

雄性アルビノラットに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の組織中放射能（LSC 測定）は、投与 1 及び 7 時間後には主に胃腸管にみられたが、いずれの組織においても放射能濃度は血漿中濃度に比べて低値であった（投与 7 時間後の血漿中濃度：3.0 $\mu\text{g eq./mL}$ 、組織中濃度：<1.7 $\mu\text{g eq./mL}$ ）。投与 96 時間後までの組織中放射能は血漿中放射能とほぼ同様の消失推移を示した。

雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 500mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の組織中放射能（LSC 測定）は、投与 6 時間後には主に胃腸管に認められ、胃腸管では血漿中濃度より高濃度に分布したが（血漿中濃度：35.6 $\mu\text{g eq./mL}$ 、胃腸管内濃度：93.7 $\mu\text{g eq./mL}$ ）、その他の組織では血漿中濃度に比べて低値であった。投与 24 時間後にはいずれの組織においても放射能濃度は血漿中濃度より低かった（投与 24 時間後の血漿中濃度：23.6 $\mu\text{g eq./mL}$ 、組織中濃度：<14.3 $\mu\text{g eq./mL}$ ）。投与 168 時間後までの組織中放射能は血漿放射能とほぼ同様の消失推移を示した。

³⁰ 本薬 20、100 及び 500mg/kg を 6 カ月間投与した際の $C_{min,ss}$ （平均値）は、雄で各々 3.2、3.7 及び 11.6 $\mu\text{g/mL}$ （投与 173 日目）、雌で各々 6.4、7.4 及び 12.5 $\mu\text{g/mL}$ （投与 173 日目）であった。

3) 血漿蛋白結合

ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿蛋白結合率（血漿 1mL と本薬の ^{14}C 標識体を 37°C で 1 時間インキュベーション）は、検討された濃度範囲（ $0.1\sim 11\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で 99% 以上であった。

4) 胎盤通過

妊娠 18 日目の雌性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 $5\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際の投与 7、18、24 及び 72 時間後の組織中放射能（定性的全身 ARG）は、いずれの測定時点においても、母体では腸管において高いレベルで検出されたが、その他の組織ではわずかであった。放射能は胎盤を介して胎児の肝臓、皮膚及び脂肪組織に分布し、胎児及び出生児の組織においては投与 72 時間後も投与 24 時間後と同程度の放射能が検出され、最も高いレベルで検出された組織は、皮膚、出生児の脂肪組織及び循環血液であった。一方、投与 72 時間後の母体組織において放射能はほとんど検出されなかった。

妊娠 11 又は 17 日目の雌性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 $1000\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際の組織中放射能（LSC 測定）は、妊娠 11 日目（投与 24 時間後）の雌性ラットの母体血漿中では $35.8\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 、胎児組織中では $6.7\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であり、放射能濃度の母体血漿／胎児組織比は約 5 であった。また、妊娠 17 日目（投与 24 時間後）の雌性ラットの母体血漿中では $16.9\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ で、胎児組織中では $8.6\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であり、放射能濃度の母体血漿／胎児組織比は約 2 であった。胎盤及び羊水中の放射能濃度は胎児組織中濃度の約 50% であった。

妊娠 23 日目の雌性ウサギに本薬の ^{14}C 標識体 $300\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際の組織中放射能（LSC 及び定性的全身 ARG 測定）は、投与 6、16 及び 72 時間後の母体の血液の中では各々 2.5、3.8 及び $2.1\mu\text{g eq.}/\text{g}$ 、胎児組織中では各々 10.2、14.4 及び $7.9\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であり、いずれの時点においても放射能濃度の胎児組織／母体血液比は約 4 であった。定性的全身 ARG 測定により、母体組織中放射能は胃腸管で最も高く、次いで胆嚢、肝臓及び脂肪で比較的高い放射能を示したが、その他の組織中放射能はわずかであった。放射能は胎盤を通過し、胎児組織中に広く分布したが、母体及び胎児の組織中放射能は投与 72 時間後までに体内からほぼ消失した。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1～7)

1) *in vivo* 代謝

雌雄マウスに本薬の ^{14}C 標識体 $100\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与及び $5\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内又は腹腔内に単回投与した際の投与 48 時間後までの糞中の代謝プロファイルについて、糞中には主に未変化体が検出され、その他、雌雄いずれの投与経路においても 3 種の放射能成分（いずれも未同定）が合計で投与量の 20% 未満（経口投与後の 7～11%）検出された。

雌雄マウスに本薬 $200\text{mg}/\text{kg}$ を 10 日間反復経口投与後、本薬の ^{14}C 標識体 $200\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際の糞中の代謝プロファイルについて、糞中には主に未変化体が検出され、その他、雌雄に 3 種の放射能成分（いずれも未同定）が合計で投与量の 10% 未満検出された。胆汁中には主に未変化体が検出されたが、糞中に検出された未同定代謝物成分の 1 種は本薬のグルクロン酸抱合体であると申請者は考察している。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与した際の胆汁中の代謝プロファイルについて、胆汁中には少量（雄 0.4%、雌 1%）の未変化体が検出され、その他、少なくとも 2 種の放射能成分（いずれも未同定）が検出された。未同定代謝物成分の 1 種は本薬のグルクロン酸抱合体であると申請者は考察している。

雌雄イヌに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与からなるクロスオーバー法により単回投与した際の糞中の代謝プロファイルについて、糞中には主に未変化体が検出され（約 60%）、その他に 2 種の放射能成分（いずれも未同定）が検出された。

雄イヌに本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与又は 1mg/kg を単回静脈内投与したときの胆汁中の代謝プロファイルについて、マウス及びラットとは異なる代謝物プロファイルを示し、胆汁中には主にグルクロン酸抱合体が検出され、未変化体は少なかった。

2) 肝チトクローム P450 (CYP) への影響

雄性マウスに本薬 50 及び 200mg/kg を各々 5 及び 10 日間反復経口投与した際の肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響について、本薬 200mg/kg を 5 及び 10 日間投与した際の相対肝重量は著しく上昇し、肝ミクロソームの CYP 量も 2 倍に増加した。CYP1A 活性は本薬 200mg/kg 5 日間投与で増加したが、同用量の 10 日間投与では増加しなかった。一方、CYP2B 活性は本薬 50mg/kg 及び 200mg/kg のいずれの群においても著しい増加が認められた³¹。α-naphthol glucuronyl transferase 活性は本薬 200mg/kg で著しい増加がみられたが、その増加の程度は陰性対照群の 2 倍程度であった。

雄性ラットに本薬 10 及び 100mg/kg を各々 5 及び 10 日間反復経口投与した際の肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの群においても、相対肝重量及び肝ミクロソームの CYP 量に影響はみられなかった。また、CYP1A、CYP2B 及び α-naphthol glucuronyl transferase 活性にも著しい増加は認められなかった。一方、陽性対照であるフェノバルビタールは、CYP1A 及び CYP2B 活性を陰性対照に比べて各々 4 倍及び 72 倍増加させたが、α-naphthol glucuronyl transferase 活性に対する影響はみられなかった。また、同じく陽性対照である β-naphthoflavone は、CYP1A、CYP2B 及び α-naphthol glucuronyl transferase 活性を陰性対照に比べて各々 60 倍、7 倍及び 3 倍増加させた。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1~10、4.2.2.3.9)

1) 尿糞中排泄

①マウスにおける尿糞中排泄

雌雄マウスに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg (メチルセルロース懸濁液) を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの尿糞中排泄率は、投与量の約 90% (糞中：89%、尿中：1%未満) であり、糞中の主な排泄成分は本薬の未変化体であった。放射能の多くは投与 48 時間後までに回収され、排泄プロファイルに明らかな性差はみられなかった。

雌雄マウスに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg を単回経口投与、5mg/kg を単回静脈内又は単回腹腔内投与した際の投与 48 時間後の尿糞中排泄率は、単回経口投与では投与量の約 80% (糞中：

³¹ 50mg/kg 及び 200mg/kg の 10 日間投与では約 10 倍、200mg/kg の 5 日間投与では 30 倍まで増加した。

79%、尿中：1%未満）、単回静脈内投与では投与量の約71%（糞中：70%、尿中：約1%）、腹腔内投与では投与量の約66～67%（糞中：約64%、尿中：2～3%）であった³²。糞中の主な排泄成分は本薬の未変化体であり、排泄プロファイルに明らかな性差はみられなかった。

雌雄マウスに本薬200mg/kgを10日間反復経口投与後、本薬の¹⁴C標識体200mg/kgを単回経口投与した際の投与48時間後までの尿糞中排泄率は、雄では投与放射能の約93%が糞中に、雌では約67%が糞中に排泄され³³、雌雄いずれにおいても1%未満が尿中に排泄された。糞中の主な排泄成分は本薬の未変化体であり、反復経口投与後の排泄プロファイルは単回経口投与時と同様であった。

②ラットにおける尿糞中排泄

雌雄ラットに本薬の¹⁴C標識体5mg/kgを単回経口投与した際の投与96時間後までの尿糞中排泄率は、投与量の約96%（糞中：約94%、尿中：0.2%）であり、排泄プロファイルに明らかな性差はみられなかった。糞中の主な排泄成分は本薬の未変化体であり、放射能のほとんどが投与24時間後までに回収された。

雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体10及び250mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の投与168時間後までの糞中排泄率は、各々投与量の約97及び93%であり、その大部分（10mg/kg：81%、250mg/kg：87%）は投与48時間後までに回収された。糞中の主な排泄成分は本薬の未変化体であった。投与168時間後までの尿中排泄率はいずれの用量群とも0.2%未満であった。

雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体500mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の投与72及び168時間後までの糞中排泄率は、各々投与量の約95及び99%、尿中排泄率はいずれも0.1%未満であった。

③ウサギにおける尿糞中排泄

雌性ウサギに本薬の¹⁴C標識体300及び1200mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の投与168時間後まで糞中排泄率は、各々投与量の約96及び94%であり、その大部分（300mg/kg：86%、1200mg/kg：78%）は投与48時間後までに回収された。投与168時間後までの尿中排泄率はいずれの用量群とも3%未満であった。

④イヌにおける尿糞中排泄

雌雄イヌに本薬の¹⁴C標識体10及び250mg/kg（メチルセルロース懸濁液）を単回経口投与した際の投与240時間後まで糞中排泄率は、各々投与量の約94及び97%であり、その大部分（10mg/kg：86%、250mg/kg：93%）は投与48時間後までに回収された。投与240時間後までの尿中排泄率はいずれの用量群とも投与量の0.3%未満であった。

雌雄イヌに本薬の¹⁴C標識体5mg/kgをクロスオーバー法により単回経口投与及び静脈内投与した際の投与72時間後までの尿糞中排泄率は、単回経口投与では投与量の約86%が糞中に、

³² いずれの投与群においても、投与48時間後までに回収された放射能は、尿糞中以外に主にケージ洗浄液及び死骸で回収された。

³³ 雌では投与48時間後までにケージ洗浄液に投与放射能の28.4%が糞便混雑物として回収された。

1%未満が尿中に、静脈内投与では約 68%が糞中に、1%未満が尿中に排泄された。尿糞中には単回経口投与では、投与量の約 67%が投与 48 時間後までに回収されたが、単回静脈内投与では、約 69%が投与 72 時間後までに回収された。

2) 胆汁中排泄

雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体 100mg/kg (メチルセルロース懸濁液) を単回経口投与した際の投与 48 時間後まで胆汁中排泄率は、投与量の約 3.7%であった。

3) 乳汁排泄

分娩 11 日後の授乳ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 又は 250mg/kg (メチルセルロース懸濁液) を単回経口投与した際の投与 7 時間後の乳汁中放射能の C_{\max} (平均値) は、各々 3.14 及び 10.2 $\mu\text{g eq./mL}$ であり、血漿中放射能 (10mg/kg : 10.5 $\mu\text{g eq./mL}$ 、250mg/kg : 32.0 $\mu\text{g eq./mL}$) より低く、母体血漿/乳汁比は約 3 であった。乳汁中放射能は経時的に血漿放射能とほぼ並行した消失推移を示した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

今回の申請において、該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 標的組織への移行性について

機構は、本薬の標的組織である肺への移行性及び有効性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラットに本薬 5 及び 500mg/kg を単回経口投与時の肺内濃度は、血漿中濃度の 0.26~0.31 倍であった。また、ヒトに本薬 750mg 1 日 2 回 (以下、**BID**) 及び 1500mg 1 日 1 回 (以下、**QD**) 反復経口投与した際の母集団薬物動態解析 (**PPK** 解析) により本薬の血漿中 $C_{\min, ss}$ (平均値) は各々 21.0 及び 19.6 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。本薬がヒトの肺においてもラットと同程度に分布すると仮定すると、ヒトでの肺内濃度は 5.49~5.88 $\mu\text{g/mL}$ と考えられ、*P. carinii* の MIC (0.3 μM = 0.110 $\mu\text{g/mL}$) の約 50 倍以上、*P. carinii* の酸素消費量の抑制に対する IC_{50} (0.043 μM = 0.0158 $\mu\text{g/mL}$) の約 350 倍以上に相当する (「3. (i) (1) 1) 作用機序に関する検討」項、及び 3. (i) (1) 2) *in vitro* における抗 *P. carinii* 活性に関する検討」の項、参照) と考えられた。したがって、ラットにおいて本薬は肺に移行することが確認され、ヒト肺組織中では効果を十分発揮する濃度に達して有効性を示すと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、本薬は肺を含む広範な組織に分布することが確認されているが、上記の回答で示されたヒトにおける肺内濃度は、本薬の肺への移行性がヒトと動物で同程度であるとの仮定に基づく推定値であることから、これを以てヒトでの標的組織における本薬の有効性を議論することは困難である。一方で、ヒトにおける肺内濃度は測定されていないものの、申請適応症

に対する本薬の有効性は海外臨床試験において確認されており、国内外のガイドライン及び教科書では適応症に対する本薬の投与が推奨されていることなどを踏まえると、臨床的な本薬の有効性は期待できると考えられるが、臨床的な有効性は、「4. (iii) <審査の概略>本剤の有効性について」の項で議論したい。

(2) 薬物動態の性差について

機構は、本薬反復経口投与時の薬物動態について、ラット及びイヌでは定常状態の血中トラフ濃度に性差（雌>雄）がみられていることを踏まえ、ヒトにおける反復経口投与時の薬物動態の性差の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

外国人 PCP 患者（33384-03 及び 33384-05 試験）に本薬（錠剤）750mg を 1 日 3 回（以下、TID）21 日間反復経口投与した際の定常状態における本薬の平均血漿中濃度（ $C_{avg,ss}$ ）は、男性及び女性を含めた全患者で 13.9 μ g/mL、女性患者で 12.3 μ g/mL であった³⁴。また、海外第 II 相試験（115-202 試験）において、軽度～中等度の PCP を発症した HIV 感染患者に本剤 1000mg QD、750mg BID、1500mg QD 又は 1000mg BID を 21 日間反復経口投与した際の薬物動態について PPK 解析（「4. (ii) (7) 1) 母集団薬物動態解析」項、参照）を行った結果、本剤のみかけの総クリアランスに対するリファンピシンの併用の有無のみが共変量に選択され、性別は選択されなかった。以上より、ヒトに本薬を反復経口投与した際の薬物動態に性差はないと考える。

機構は、動物においては反復経口投与時の血漿中濃度に性差がみられているが、臨床試験においては本薬の薬物動態の性差に関して特段の懸念は見い出されていないことから、ヒトにおいては薬物動態の性差が臨床上問題となる可能性は小さいものとする。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験が実施されている。また、本薬の不純物の安全性評価が実施され、その他に新添加物であるベンジルアルコールの安全性に関する資料が提出されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1～4.2.3.1.4）

単回投与毒性試験については、CD-1 マウス及び Wistar ラット [本薬：0（媒体：0.25%メチルセルロース水溶液）、1825mg/kg]における経口投与試験、及び CD-1 マウス（本薬：20、25 及び 30mg/kg）及び SD ラット（本薬：25、35 及び 45mg/kg）における静脈内投与試験が実施された。経口投与試験においては一般状態の変化は認められなかったが、静脈内投与試験においては間代性痙攣、運動失調、努力性呼吸、虚脱及び鼻からの滲出物などの所見が認められた。経口投与での概略の致死量はマウス及びラットについて、いずれも 1825mg/kg 超、静脈内投与での概略の致死量は、マ

³⁴ 本試験では全患者（男女）及び女性の集計データに基づいて血漿中濃度の性差の評価がなされており、男性患者の C_{ss} は集計されていない。

ウスで 25mg/kg 及びラットで 35mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、マウス（13 週間：参考資料）、ラット（1 カ月間、3 カ月間及び 6 カ月間）及びイヌ（1 カ月間、3 カ月間及び 6 カ月間）における経口投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、マウスにおいては、肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死及び限局性肝細胞壊死、ラットにおいては、白血球数の高値、赤血球の代謝回転の亢進に関連すると判断されている赤血球関連パラメータの低値、網状赤血球数の高値及び脾臓のヘモジデリン沈着の増加、イヌにおいては赤血球関連パラメータの低値及び網状赤血球数及び比率の高値が認められた。また、ラットでは桃色を帯びた被毛、ラット及びイヌにおいては、黄色便及び血漿の桃色化が認められたが、いずれも本薬又はその代謝物の色によるものと考えられており、毒性学的意義は低いと判断されている。

本薬の予定臨床用量 750mg BID 反復経口投与時（TBZZ/94/0009 及び TBCP/94/0003 試験）と反復投与毒性試験の無毒性量（ラット及びイヌ 3 カ月試験³⁵：500mg/kg/日）の C_{avg} ³⁶ の比較では、ラットで約 4.2 倍及びイヌで約 1.7 倍、また C_{max} の比較では、ラットで約 4.4 倍及びイヌで約 2.0 倍とされている。

1) マウスにおける 13 週間経口投与試験（参考資料：4.2.3.2.2）

雌雄 CD-1 マウスに本薬を 0、50、200 及び 800mg/kg/日の用量で、13 週間経口（混餌）投与された。50mg/kg 以上の投与群で肝臓重量の増加、肝臓の小葉周囲のびまん性肝細胞肥大、肝臓の単細胞壊死及び限局性肝細胞壊死が認められた。また、50 及び 200mg/kg 投与群の肝臓について、電子顕微鏡検査を実施した結果、50mg/kg 以上の投与群で脂質及び滑面小胞体の増加、200mg/kg 投与群では大型脂肪の蓄積が認められた。肝臓における滑面小胞体の増加は酵素誘導によるものと判断されており、肝細胞肥大と関連する変化と考えられている。本薬投与群における肝臓の所見は他の検査項目に影響を及ぼすものではないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。800mg/kg 投与群においては投与 2 から 4 日において、21/32 例が途中死亡したが、死亡前の一般状態及び病理学的検査に異常は認められず、死因は不明とされている。本試験の無毒性量は、200mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 1 カ月間経口投与試験（4.2.3.2.3）

雌雄 Wistar ラットに本薬を 0（媒体：0.25%メチルセルロース水溶液）、20、100 及び 500mg/kg/日の用量で 28 日間経口投与し、14 日間休薬後の回復性が検討された。100mg/kg 投与群で歯の損傷による消瘦のため切迫屠殺した例が 1/30 例認められ、また投与 18 日に死因不明とされている死亡例 1/30 例が認められたが、死亡例については他の投与群に異常が観察されていないことから、本薬投与に関連したものではないと判断されている。なお、全ての本薬投与群において、血漿の桃色化が認められているが、血漿中の本薬又は代謝物の存在と関連すると判断されており、毒性

³⁵ 申請製剤と同じ微粒化懸濁液を用いた試験

³⁶ 動物における C_{avg} については、毒性試験の無毒性量投与時の定常状態での C_{max} 及び AUC_{ss} より算出した。

学的意義はないと考えられている。本試験の無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける 3 カ月間 (微粒化懸濁液) 経口投与試験 (4.2.3.2.5)

微粒化懸濁液を投与することで高い血漿中濃度が得られることが予測されたことから、微粒化懸濁液の投与により新たな毒性が発現するか否かを検討するための試験が実施された。雌雄 SD ラットに本薬が 0 (蒸留水)、20、100、200、500mg/kg/日の用量で、微粒化懸濁液を 97~99 日間経口投与し、13 日間休薬後の回復性が検討された。死因が特定されなかった死亡例が 20mg/kg 及び 100mg/kg 投与群で各々 2/28 例及び 500mg/kg 投与群で 1/28 例認められたが、死亡前の呼吸異常又は剖検時の肺の所見 (変色、うっ血など) などから投与過誤の可能性が考えられること及び用量相関性が認められないことから本薬投与に関連しないと判断されている。一般状態の変化として、本薬投与群で流涎、被毛の桃色化又は褐色化、流涙及び糞の変化が認められたが、用量相関性のない散発的な発現であることから、偶発的な変化又は本薬の色による変化であると考えられ、毒性学的に意義のない変化であると判断されている。500mg/kg 投与群では投与 87 日に網状赤血球数とその比率に軽度な増加が認められたが、休薬期間終了後に回復性が認められた。網状赤血球数及びその比率の変化については、本薬投与による赤血球の代謝亢進に関連した変化と考えられており、変化の程度が軽度であること及びその他に関連する所見が認められなかったことなどから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。以上の結果から、本試験の無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける 6 カ月間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

雌雄 Wistar ラットに本薬が 0 (媒体: 0.25%メチルセルロース水溶液)、20、100 及び 500mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与された。死因が特定されなかった死亡例が本薬 20mg/kg 群及び 100mg/kg 投与群で各々 2/60 例及び 500mg/kg 投与群で 1/60 例認められたが、対照群においても死亡例が 3/60 例 (後肢異常のため切迫屠殺した 1 例を含む) 認められた。死亡発現状況には投与量及び投与期間との相関性が認められなかったことから本薬投与に関連しないと判断されている。20mg/kg 以上の投与群で血漿の桃色化が認められたが、血漿中の本薬又はその代謝物の存在によるものであり、毒性学的意義はないと判断されている。全投薬群の雌及び 100mg/kg 以上の投与群の雄において赤血球数及び赤血球関連パラメータの低値及び網状赤血球数の高値が認められたが、病理組織学的検査で脾臓にヘモジデリン沈着が認められたことから、赤血球の代謝回転が亢進したものであり、変化の程度が軽度であったことから、毒性学的意義はないと判断されている。その他に全投薬群の雌及び 100mg/kg 以上の投与群の雄において白血球数の高値及び 500mg/kg 群で黄色便が認められたが、白血球数については各白血球分画には特徴的な変化が認められず、本薬投与と関連するような炎症性変化又は免疫系組織の異常は認められなかったことなどから、いずれも毒性学的意義のない変化と判断されている。本試験の無毒性量は 500mg/kg/日と判断されている。

5) イヌにおける 1 カ月間経口投与試験 (4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬に本薬が 0 (媒体: 0.25%メチルセルロース水溶液)、20、100 及び 500mg/kg/

日の用量で28日間経口投与された。20mg/kg以上の投与群において、本薬又はその代謝物に関連すると考えられる黄色便及び血漿の桃色化が認められたが、毒性学的意義のある変化とは判断されなかった。本試験の無毒性量は500mg/kg/日と判断されている。

6) イヌにおける1カ月間（微粒化懸濁液）経口投与試験（4.2.3.2.8）

微粒化懸濁液を投与することで高い血漿中濃度が得られることが予測されたことから、微粒化懸濁液の投与により新たな毒性が発現するか否かを検討するための試験が実施された。雌雄ビーグル犬に本薬が0（蒸留水）、20、100、200及び500mg/kg/日の用量で32～34日間経口投与され、22～24日間休薬後の回復性が検討された。100mg/kg以上の投与群において黄色便、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値並びに網状赤血球の高値が認められ、200mg/kg以上の投与群において黄色の被験物質様物質の嘔吐が認められた。赤血球数及び赤血球関連パラメータの変化については、個体間のばらつきが大きく、その変化の程度も軽度であったこと、また黄色便は未吸収の本薬によるものと考えられること、さらに嘔吐については散発的に認められ本薬の大量投与による反射的な嘔吐であると考えられたこと、及び病理学的検査において消化管に異常が認められなかったことなどから、いずれも毒性学的意義はないと判断されている。本試験の無毒性量は、500mg/kg/日と判断されている。

8) イヌにおける3カ月間（微粒化懸濁液）経口投与試験（4.2.3.2.9）

雌雄ビーグル犬に本薬が0（蒸留水）、20、100、200及び500mg/kg/日の用量で91～93日間経口投与され、14～15日間休薬後の回復性が検討された。対照群を含む全群で投与8日以降、体重の低値が認められたが、大部分の個体で回復が認められている。20mg/kg以上の投与群において、未吸収の本薬の存在によるものと考えられる黄色便が認められ、その発現頻度は投与量増加に伴い増加し、また100mg/kg以上の投与群において前肢、後肢及び頸部の被毛の汚れ（黄色又は桃色化）、さらに500mg/kg投与群において投与後に黄色嘔吐物（被験物質様）が認められたが、いずれも毒性学的意義はないと判断されている。また、20mg/kg以上の投与群において赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、100mg/kg以上の投与群において網状赤血球数及び比率の高値が認められたが、他に関連する変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある悪影響を示す変化ではないと判断されている。本試験の無毒性量は500mg/kg/日と判断されている。

9) イヌにおける6カ月間経口投与試験（4.2.3.2.10）

雌雄ビーグル犬に本薬が0（媒体：0.25%メチルセルロース水溶液）、20、100及び500mg/kg/日の用量で185～188日間経口投与され、28～29日間休薬後の回復性が検討された。20mg/kg以上の投与群において、本薬によると考えられる黄色便、粘液・軟～水様便が認められ、その発現頻度は用量依存的であったが、毒性学的に意義のある所見ではないと判断されている。本試験の無毒性量は500mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1.1）、マウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.3.1.2）、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（4.2.3.3.1.3）及びマウスを用いる骨髄小核試験（4.2.3.3.2.1）が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。なお、マウスを用いる骨髄小核試験（4.2.3.3.2.1）において、5000mg/kg 投与群の雌で投与 72 時間後のみ小核を有する多染性赤血球数の増加が認められたが、一時点のみでの増加であることから、生物学的意義のない変化と判断されており、本薬は小核の増加を誘発しないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、マウス及びラットにおける 2 年間混餌投与による試験が実施された。マウスにおいては肝細胞腫瘍の発現が認められたが、ラットにおいては本薬はがん原性を有していないと判断されている。

1) マウスにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1.1）

CD-1 マウスに本薬が 0、50、100 及び 200mg/kg/日の用量で 2 年間混餌投与された。200mg/kg 投与群の死亡率は対照群に比べて高かった³⁷ことから、200mg/kg/日は最大耐量を超えているものと判断されている。50mg/kg 以上の投与群において肝臓の肥大、肝臓の変色領域又は隆起領域が用量相関的に拡大し、塊や結節の発現頻度の増加も認められ、100mg/kg 以上の投与群においては分葉肝の発現頻度の増加が認められた。50mg/kg 以上の投与群の雄で肝細胞腺腫/癌の併合及び 100mg/kg 以上の投与群の雌において、肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝細胞腺腫/癌の併合の発現頻度の増加が認められた。非腫瘍性変化としては、50mg/kg 以上の投与群において、肝細胞肥大、肝細胞壊死、肝細胞の単細胞壊死又はびまん性壊死、200mg/kg 投与群で肝細胞の再生性過形成が認められた。

2) ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1.2）

SD ラットに本薬が 0、20、100 及び 500mg/kg/日の用量で 2 年間混餌投与された。各群の約 30～60%に相当するラットが死亡又は最終剖検前に屠殺・剖検されたが、死亡率と投与量との関連性はみられなかった。500mg/kg 投与群の雄で体重の軽度低値及び雌雄で摂餌量の軽度高値が認められた。また、雌ラットの尾部における角化棘細胞腫の発現頻度に傾向検定で増加傾向が認められたものの、各群間比較では有意差が認められず、傾向検定での統計学的有意差は対照群及び 20mg/kg 投与群で角化棘細胞腫が認められていないことによるものと考えられていることから、角化棘細胞腫の発生は本薬投与に関連しないと判断されている。以上の結果より、ラットにおいては本薬はがん原性を有していないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関

³⁷ 200mg/kg/日投与群の雄の死亡率（81%）は対照群の死亡率（60%）に比べて統計学的に有意に高く（ $p \leq 0.01$ 、Cox-Tarone 法及び Gehan-Breslow 法）、雌の死亡率（68%）は統計学的に有意ではないものの対照群の死亡率（62%）に比べて高かった。

する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ウサギで母動物の体重及び摂餌量の低値並びに流産、胎児に体長及び体重の軽度な低値が認められたが催奇形性は認められなかった。その他には、母動物の一般状態、生殖能、胚・胎児の発生、出生児の生後発育及び生殖能に及ぼす毒性影響は認められず、ラットにおける母動物及び出生児に関する無毒性量（1000mg/kg/日）及びウサギにおける母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量（母動物 300mg/kg/日、胚・胎児発生 600mg/kg/日）とヒトの臨床用量（750mg BID）（TBCP/94/0003 試験）での曝露量の比較³⁸では、ラットにおいて約 3.4 倍、ウサギ母動物及び胚・胎児に関する無毒性量において各々約 0.35 倍及び約 0.52 倍とされている。なお、ラット及びウサギで本薬の胎盤通過性及び胎児移行性 [「3. (ii) (2) 4) 胎盤通過」の項、参照] 並びにラットで本薬の乳汁移行性 [「3. (ii) (4) 3) 乳汁排泄」の項、参照] が認められている。

1) ラットにおける受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬が 0（媒体：0.25%メチルセルロース水溶液）、100、300 及び 1000mg/kg/日の用量で、雄には交配前 73 日から帝王切開群の雌の妊娠 20 日まで、雌には帝王切開群では交配前 14 日～妊娠 19 日まで、分娩群では交配前 14 日～分娩 20 日に 1 日 1 回経口投与された。なお、出生児については行動試験が実施された後、生殖能についても検討されている。親動物については、300mg/kg 投与群の雄で体重増加量の変動が散発的に認められたが、投与期間中の総体重増加量に对照群との差は認められず、1000mg/kg 投与群の雌では、投与 15 日（妊娠前）に体重の低値及び妊娠 0～6 日に体重増加量の高値が認められ、また分娩 1～4 日の体重増加量の低値が認められたが、妊娠期間中及び分娩 1～21 日の体重増加量は对照群と同等であった。300mg/kg 投与群で受胎率（妊娠動物数/交尾動物数）の低値が認められたものの、用量相関性が認められなかったことから、本薬投与の影響とは判断されていない。また 1000mg/kg 投与群の雌 1/35 例については、分娩後 1 日に出生児を食殺したため屠殺されている。出生児については、100mg/kg 投与群の雄出生児の体重は生後 49 日までに時折对照群に比べて低値を示し、また 1000mg/kg 投与群の雄出生児の生後 42 日及び雌出生児の生後 28 日の体重の低値が認められた。出生児の行動試験については、300mg/kg 投与群の雌でオープンフィールド試験において、より多くの区画への進入が認められ、1000mg/kg 投与群の雄で M 型水迷路試験において、1 回目の試行で逃避時間の延長が認められたが、2 回目の試行では認められなかった。これらの変化はいずれも背景値の範囲内の変化であったことなどから本薬の影響ではないと判断されている。なお、出生児の生殖能には本薬の影響は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性、受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関して、いずれも 1000mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠 SD ラットに本薬を 0（媒体：0.25%メチルセルロース水溶液）、250、500 及び 1000mg/kg/日（1 日投与量の半量を約 6 時間間隔で BID）の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与さ

³⁸ラット及びウサギの毒性試験における曝露量は C_{24} 、臨床曝露量は $C_{max,ss}$ の値を用いて比較した。

れた。母動物及び胚・胎児に対する影響は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児の発生に関して、いずれも 1000mg/kg/日と判断されている。

②ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 NZW ウサギに本薬が 0 (媒体:0.25%メチルセルロース水溶液)、300、600 及び 1200mg/kg/日 (1 日投与量の半量を約 6 時間間隔で BID) の用量で、妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。なお、1 回目の試験において投与過誤による死亡例が認められたことから、2 回目の試験が追加実施された。母動物については、600mg/kg 投与群で 1 回目の試験で妊娠 6~12 日に摂餌量の低値及び 2 回目の試験で妊娠 12~15 日に体重増加量の低値が認められ、600mg/kg 以上の投与群で黄色便 (600mg/kg 投与群については 2 回目の試験のみ) が認められた。1200mg/kg 投与群において、妊娠期間中に体重及び摂餌量の低値及び流産が認められたが、流産については、流産例の母動物の体重及び摂餌量は、非流産例の母動物と比較して顕著な低値が認められていることから、本薬による直接的な胎児毒性によるものではなく、母動物毒性によるものと判断されている。胎児については、1200mg/kg 投与群 (1 回目の試験) で体長及び体重の軽度な低値が認められた。本試験の無毒性量は、母動物に関して 300mg/kg/日及び胚・胎児発生に関して 600mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬が 0 (媒体:0.25%メチルセルロース水溶液)、250、500 及び 1000mg/kg/日 (1 日 1 回) の用量で、妊娠 15 日から分娩 20 日後まで経口投与された。なお、本試験において出生児は生後 21 日に剖検され、出生児の行動試験及び生殖能の検討は実施されていない。母動物では、1000mg/kg 投与群において妊娠 20 日に 1/30 例が死亡し、妊娠 16 日に 1/30 例が分娩したため剖検され、さらに 250mg/kg 投与群の 1/30 例が出生児の食殺のために分娩 1 日に屠殺されているが、死亡例については死因不明とされている。500mg/kg 投与群では分娩 1~2 日後の摂餌量が低値を示したが、他に関連する所見が認められなかったことから、毒性所見とは判断されていない。出生児については、500mg/kg 投与群において、生後 14 日の雌出生児体重が低値を示したが、投与量との相関性が認められなかったため、本薬投与に関連した影響ではないと判断されている。1000mg/kg 投与群において、1 例の母動物に短尾の出生児 4 例が認められたが、1 例の母動物に限られた所見であること、及びラットにおける受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関する試験において同様の所見は認められていないことから偶発的なものであり、本薬投与に関連した所見ではないと判断されている。本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に関して、いずれも 1000mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の安全性評価

本薬の原薬中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値 (0.15%)³⁹を超えて規格設定

³⁹ 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第

されている4種類の類縁物質、gsk008*、gsk010*、gsk007*及びgsk009*（規格上限値は、各々、
■%、■%、■%及び■%）の安全性について、反復投与毒性試験及びがん原性試験並びに
不純物gsk010*を含む本薬の反復投与毒性試験の結果を基に説明がなされた。ラット及びイヌに
おける毒性試験の無毒性量〔「3. (iii) (2) 反復投与毒性試験」の項、参照〕並びにマウス及び
ラットにおけるがん原性試験の最高用量〔「3. (iii) (4) がん原性試験」の項、参照〕における、
これら4種類の類縁物質の曝露量は、ヒト推定最大曝露量⁴⁰を上回っていたこと、及びラットに
おける不純物gsk010*を含む本薬の反復投与毒性試験結果（「3. (iii) (6) 1) ①ラットにおける
14日間経口投与試験」の項、参照）から、安全性上の問題はないと判断されている。

①ラットにおける14日間経口投与試験（4.2.3.7.6.1）

不純物gsk010*を0.5%含む本薬の毒性を検討する目的で、雌雄Wistarラットに本薬を0（媒
体：0.5%メチルセルロース水溶液）及び1000mg/kg/日⁴¹の用量で（各々0、及び500mg/kgを約
6時間間隔でBID）、14日間経口投与された。本薬投与群において、本薬及びその代謝物によ
ると考えられる黄色便及び血漿の桃色化が認められた。また、対照群及び本薬投与群の雄全例
において、腎臓近位尿細管曲部に硝子滴が認められ、その程度は本薬投与群でより強く認めら
れたが、本薬のラットにおける他の毒性試験〔3. (iii) (2) 反復投与毒性試験の項、参照〕で
は同様の変化は認められていないことから、本試験の被験物質に含まれていた不純物が本所見
の増強に關与した可能性があるとして判断されている。なお、腎臓近位尿細管曲部における硝子滴
の出現は、雄ラットに特異的な変化（ $\alpha 2$ マイクログロブリンの発現）であることから、ヒト
への外挿性はないと考えられている。

2) 添加物の毒性について

本剤に含有されるベンジルアルコールは、経口投与の製剤での使用前例の1日最大使用量を超
えることから、新添加物に該当するため、ベンジルアルコールの安全性について、説明がなされ
た。2002年の欧州委員会（European Commission）の食品科学委員会（Scientific Committee on Food:
SCF）が発行した“Opinion on the Scientific Committee on Food on Benzyl alcohol”及び2002年の
OECD SIDS (Screening Information Data Set)として発行された“SIDS Initial Assessment Data Set”に基
づくベンジルアルコールの安全性情報として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性
試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験成績が提出され、またヒトにおける情報として、高用量
のベンジルアルコールを治療として静脈内投与した未熟児及び新生児における報告が提出され
た。これらの安全性情報に基づく、欧州委員会のSCF及び米国国家毒性プログラム（NTP）によ
る評価を踏まえると、ベンジルアルコールの安全性は確認されており、さらに本剤に含有される
ベンジルアルコールの1日最大使用量は、JECFA⁴²の1日摂取許容量（0～5mg/kg/日）以下であ
ることを考慮すると、本剤に含有される用量では、ヒトにおいて遺伝毒性、生殖発生毒性及びが
ん原性を示す可能性はないと判断されている。

0624001号) 参照

⁴⁰ 平均体重を60kgと仮定し、予定臨床用量（1500mg/日）及び各々の類縁物質の規格値を用いて計算した曝露量（mg/kg）

⁴¹ 本試験の被験物質には本薬の不純物であるgsk010*が少なくとも0.5%以上含まれていた。

⁴² FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会

<審査の概略>

(1) 反復投与毒性試験の投与期間について

機構は、本剤は臨床において6カ月を超える長期投与が想定されるが、イヌにおける反復投与毒性試験の投与期間が最長6カ月であることについて、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

イヌにおける反復投与毒性試験においては、最長6カ月までの試験を実施しており、最高用量である500mg/kg/日投与時のイヌにおける C_{avg} はヒトに臨床用量である750mgを1日2回投与した時の C_{avg} の1.7~2.1倍に相当する。イヌにおける反復投与毒性試験においては、全投薬群で未吸収の本薬に関連した黄色便及び黄色嘔吐物並びに本薬又はその代謝物に関連すると考えられる血漿の桃色化が認められ、100mg/kg/日以上投与群を中心に赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値など）は低値であった。しかしながら、これらの変化の程度はいずれも軽度で、悪影響を示すようなものではないと考え、いずれの試験においても無毒性量は最高用量である500mg/kg/日と判断した。最高用量については、500mg/kg/日群で、嘔吐がしばしば観察されていることから、投与検体の一部が投与されなかったために曝露量が低値となった可能性も考えられるが、1及び3カ月間反復投与試験で各々100及び20mg/kg/日以上投与群では未吸収の被験物質と考えられる黄色便が頻繁に観察されており、吸収の飽和が生じていると考えられることから、十分量の被験物質が投与されたものと考えている。また、これらの変化の程度及び発現頻度には投与期間との関連は認められず、投与が長期化しても増強又は増加するような傾向は認められず、また本薬の曝露量には反復投与による影響が認められなかった。なお、げっ歯類（ラット）を用いた最長6カ月までの反復投与毒性試験及びがん原性試験において、最高用量として500mg/kg/日（ラットにおける C_{avg} ⁴³はヒト臨床用量投与時の C_{avg} ⁴⁴の4.2倍に相当）までを投与したが、長期投与による新たな毒性の発現は認められていない。

以上のことから、イヌを用いた6カ月を超える反復投与毒性試験を実施しても、6カ月間までの反復投与毒性試験で観察された軽度な変化が増強する可能性及び新たな毒性が発現する可能性は極めて低く、現在までに得られている試験成績を基にヒトにおける長期の安全性は担保できると考えたため、6カ月を超えるイヌの試験は省略可能と考えた。

機構は、本薬は海外で相当の使用実態があり、また国内でも厚生労働省エイズ治療薬研究班などにより使用されている状況があり、臨床使用によるある一定の安全性情報が得られていることも考慮した上で、申請者の回答を了承した。

(2) 赤血球関連パラメータの低値について

機構は、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値）の低値並びに網状赤血球数及び比率の高値の毒性学的意義について、説明を求めた。

⁴³ 毒性試験で500mg/kg/日投与時の定常状態での C_{max} 及び AUC_{ss} より算出した。

⁴⁴ 本薬の予定臨床用量750mg BID 反復経口投与時（TBZZ/94/0009及びTBCP/94/0003試験）の C_{avg}

申請者は、以下のとおり回答した。

ラットにおける反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータの低値、網状赤血球数及び比率の高値並びに脾臓におけるヘモジデリン沈着の所見は、本薬投与による赤血球の代謝回転の軽度な亢進を示す所見であると考えており、その他にラットにおける試験で認められた脾臓重量の高値も赤血球の代謝回転の亢進と関連した変化と考えている。ラットにおける試験では、いずれの試験においても溶血性及び骨髄抑制に関連する所見は認められず、他の検査項目に関連する毒性学的影響が認められなかったことから、赤血球系パラメータの低値及び脾臓重量の高値などの所見は、毒性学的に意義のない所見と判断した。また、イヌにおける反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータの低値並びに網状赤血球数及び比率の高値は、ラットと同様に本薬投与による赤血球の代謝回転の軽度な亢進によるものと考えており、他の検査項目に関連する毒性学的影響が認められていないことから、毒性学的に意義のない所見と判断している。

機構は、申請者の回答を了承するものの、毒性試験で認められた赤血球系パラメータの低値については、臨床でも認められていることを踏まえ、注意が必要と考える。

(3) 血漿の桃色化について

機構は、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた血漿の桃色化について、溶血に起因する可能性はないか、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた血漿の桃色化の発現頻度及びその程度には、用量相関性が認められた。薬物誘発性の溶血の場合、血清ビリルビンの上昇、乳酸脱水素酵素の上昇などが認められ⁴⁵、また尿検査において潜血反応も認められると考えられるが、本薬の毒性試験ではいずれの試験においてもこのような変化は認められなかった。また本薬の毒性試験においては、リンパ組織及び血清タンパクにも免疫異常を示唆する変化が認められなかったことから、免疫性溶血の可能性も否定できると考える。以上より、本薬投与により認められた血漿又は血清の桃色化は溶血によるものではなく、本薬及びその代謝物に関連したものとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) がん原性について

機構は、マウスがん原性試験で認められた肝臓腫瘍のヒトへの外挿性について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬のマウスにおけるがん原性試験では、全投与群で肝臓腫瘍の発現率増加が観察されたものの、ラットにおけるがん原性試験ではマウスにおけるがん原性試験における曝露量を上回る500mg/kg/日投与群においても肝臓に腫瘍性変化は認められず、またイヌにおける反復投与毒性試験（最長6カ月）においても、肝臓に前がん病変などの変化は認められていない。一方、マウス13週間反復投与毒性試験においては、肝臓重量の増加を伴ったびまん性肝細胞肥大、肝細胞の単

⁴⁵ 新版トキシコロジー 朝倉書店、2009年 254-261

細胞壊死又は限局性壊死が認められ、さらに電子顕微鏡検査で滑面小胞体の増加が観察されたことから、マウスの肝臓における顕著な影響は種特異的な薬物代謝酵素の誘導に関連するものと判断している。薬物動態試験成績 [「3. (ii) (3) 2) 肝チトクローム P450 (CYP) への影響」の項、参照] より、マウスにおいては本薬投与により CYP2B が誘導されることが示唆されており、CYP2B を誘導するフェノバルビタール、ディルドリン及びブチル化ヒドロキシトルエンなどの化学物質はマウス特異的腫瘍発生に関係しているとされている⁴⁶。さらに肝細胞の増殖性変化に構成的アンドロスタチン受容体 (CAR) 及びプレグナン X 受容体 (PXR) が関与していることから、ヒト化 CAR 及び PXR 導入マウス及び野生型マウスにフェノバルビタール及びクロルデンを投与した試験では、CYP2B 誘導及び肝細胞の増殖性変化は種特異的であることが示唆されている⁴⁷。これらのことから、本薬のマウスがん原性試験で観察された肝臓腫瘍は、薬物代謝酵素の誘導により発現した肝細胞壊死及び増殖性変化に関連するもので、種特異的なものと考えており、また本薬は遺伝毒性試験成績より、遺伝毒性を有さないことが示されていること、さらに本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報において肝酵素の上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が報告されているものの、その頻度は低く、肝臓での腫瘍性変化の報告がないことも踏まえると、本薬がヒトにおいて肝臓腫瘍を発現するリスクは極めて低いと考える。なお、添付文書において、マウスのがん原性試験において肝臓腫瘍の増加がみられたことを記載し、医療現場へ情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、生物薬剤学試験として、粒子径の影響試験、BA 試験、食事の影響試験、生物学的同等性試験が実施された。本薬の血漿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー紫外吸光法 (HPLC-UV 法)⁴⁸が用いられた。

(1) 健康成人を対象とした粒子径の影響試験 (5.3.3.1.1/ref (参考資料) : H58-016-V-91 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 9 例 (薬物動態解析対象) を対象に、粒子径が小さい微粒化懸濁液である本剤及び粒子径が不均一な水溶性懸濁液 (標準製剤) 250mg を絶食下に各々単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす粒子径の影響について、2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間 3 週間以上) による検討がなされた。なお、粒子径の直径は本剤では 90% (容積) が 2.1 μ m 未満、標準製剤では 45 μ m 未満であった。その結果、本剤投与後の血漿中濃度は標準製剤投与後に比べて高濃度で推移し、C_{max} 及び AUC_{0- ∞} の平均値 \pm 標準偏差は、本剤で各々 4.96 \pm 1.63 μ g/mL 及び 247.17 \pm 84.61 μ g \cdot hr/mL、標準製剤で各々 1.18 \pm 0.68 μ g/mL 及び 94.52 \pm 62.12 μ g \cdot hr/mL であり、本剤投与後の C_{max} は標準製剤に比

⁴⁶ Mouse liver Carcinogenesis: Mechanisms and Species Comparison. New York: Wiley-Liss 1990; 215-230

⁴⁷ Toxicol Sci. 2010; 116: 452-466

⁴⁸ 定量下限は 0.1~0.5 μ g/mL

べて約 4.2 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 2.6 倍に増加した。最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の平均値±標準偏差は、本剤で 1.67 ± 1.32 時間、標準製剤で 4.33 ± 0.87 時間であり、本剤投与時に短縮する傾向がみられたが、 $t_{1/2}$ は約 74~75 時間であり、製剤間で違いはみられなかった。

(2) HIV 感染患者を対象とした絶対的 BA 試験 (5.3.1.1.1/ref (参考資料) : 115-301 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人の HIV 感染患者 (CD4 細胞数 : $100/\text{mm}^3$ 以上) 9 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (注射剤) $0.5\text{mg}/\text{kg}$ を 1 時間かけて単回静脈内投与又は本薬 (本剤及び錠剤) 750mg を食後単回経口投与したときの薬物動態について、3 群 3 期 (休薬期間 3 週間以上) による検討がなされた。その結果、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (平均値±標準偏差) は、注射剤で各々 $3.21 \pm 0.38\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $69.96 \pm 25.58\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、本剤で各々 $11.47 \pm 2.76\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $639.03 \pm 227.53\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、錠剤で各々 $4.76 \pm 1.71\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $316.34 \pm 158.52\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、絶対的 BA [経口剤の AUC/注射剤の AUC $\times 100$ (%)] は、本剤で約 47%、錠剤で約 23% であった。 t_{max} (平均値±標準偏差) は、注射剤で 1.0 ± 0.1 時間、本剤で 5.3 ± 1.4 時間、錠剤で 3.8 ± 0.7 時間であり、本剤投与で延長する傾向がみられたが、 $t_{1/2}$ は約 63~68 時間であり製剤間で違いはみられなかった。

(3) 食事の影響試験

1) 健康成人を対象とした食事の影響試験 (5.3.1.1.2/ref (参考資料) : 115-115 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 16 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (本剤及び錠剤) 750mg を絶食下及び標準食 (脂肪 23g 、 610kcal) 摂取後に各々単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響について、4 群 4 期クロスオーバー法 (休薬期間 3 週間以上) による検討がなされた。その結果、絶食下及び食後投与時の t_{max} (平均値±標準偏差) は、本剤で各々 9.6 ± 16.0 及び 4.9 ± 1.7 時間、錠剤で各々 17.4 ± 19.6 及び 4.1 ± 1.4 時間であり、いずれの製剤も食後投与で短縮する傾向がみられた。 $t_{1/2}$ はいずれの製剤においても約 69~75 時間であり、摂食の有無による変化はみられなかった。また、絶食下及び食後投与時の C_{max} (平均値±標準偏差) は、本剤で各々 3.34 ± 0.85 及び $11.61 \pm 3.00\mu\text{g}/\text{mL}$ 、錠剤で各々 1.64 ± 0.90 及び $5.29 \pm 1.49\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ (平均値±標準偏差) は、本剤で各々 324.3 ± 115.0 及び $800.6 \pm 319.8\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、錠剤で各々 150.0 ± 59.5 及び $391.5 \pm 186.4\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、いずれの製剤においても、食後投与により C_{max} は約 3.4 倍、AUC は約 2.5 倍増加した。また、摂食の有無にかかわらず、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、錠剤に比べて約 2.2 倍高値であったが、 $t_{1/2}$ は約 69~75 時間であり製剤間で違いはみられなかった。

2) HIV 感染患者を対象とした食事の影響試験 (5.3.3.2.1/ref (参考資料) 、5.3.3.2.2/ref (参考資料) : 115-201 試験<19■■年~19■■年>)

外国人の HIV 感染患者 (CD4 細胞数 : $200/\text{mm}^3$ 以下) 21 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 500 、 750 及び 1000mg を絶食下及び食後に QD 14~17 日間、本剤 750mg を絶食下に BID 14~17 日間反復経口投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討された。その結果、絶食下及び食後投与時の $C_{max, ss}$ (平均値±標準偏差) は、 500mg QD 群で各々 8.4 ± 3.8 及び $15.1 \pm$

6.1µg/mL、750mg QD 群で各々12.4±8.4 及び 15.3±7.6µg/mL、1000mg QD 群で各々12.6±5.3 及び 16.8±6.4µg/mL、750mg BID 群（絶食下）で 24.0±5.7µg/mL であった。また、定常状態における AUC（AUC_{ss}）の平均値±標準偏差は、500mg QD 群で各々162±78 及び 280±114µg·hr/mL、750mg QD 群で各々240±175 及び 300±140µg·hr/mL、1000mg QD 群で各々238±98 及び 325±122µg·hr/mL、750mg BID 群（絶食下）で 252±59µg·hr/mL であった。また、いずれの用量群においても、食後投与時の t_{max}、C_{min,ss} 及び C_{avg,ss}⁴⁹は絶食下投与に比べて高値を示した。

(4) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1/ref（参考資料）：115-205 試験<19■年■月～19■年■月>）

外国人健康成人男性 28 例（薬物動態解析対象）を対象に、本薬の 3 種類の製剤（海外試験製剤⁵⁰：2U■65、海外市販製剤⁵¹：3R■55 及び 3N■37、各製剤の詳細は「2. (2) 1) ①製剤開発の経緯」の項、参照）750mg を標準食（脂肪 23g、610kcal）摂取後に各々単回経口投与した際の生物学的同等性について、3 群 3 期クロスオーバー法（休薬期間 3 週間以上）による検討がなされた。その結果、海外試験製剤の C_{max} 及び AUC_{0-∞}（幾何平均値）に対する海外市販製剤の比の 90%信頼区間は、海外市販製剤の 2 種類のロットのいずれにおいても、生物学的同等性の判定基準（80～125%）の範囲内であり、本試験の結果から、海外市販製剤は海外臨床試験製剤と生物学的に同等であると判定された。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

本剤は用法として「食後に投与すること」とされており、また添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意においても、「血漿中濃度が低下し、十分な治療効果が得られないおそれがあるので、食後に投与すること」との注意喚起がなされている。

申請者は、本剤の食後投与の必要性について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした食事の影響試験（115-115 試験）では、本剤 750mg を絶食下及び標準食（脂肪 23g、610kcal）摂取後に各々単回経口投与した際に、絶食下に比べて、食後では、吸収率が約 2.6 倍に上昇した。また、HIV 感染患者を対象とした食事の影響試験（115-201 試験）において、本剤 500mg を連日投与し、絶食下又は標準食（脂肪 23g、400kcal）摂取後の薬物動態を検討した結果、AUC_{ss}（平均値±標準偏差）は食時摂取後で 280±114µg·hr/mL、絶食下で 162±78µg·hr/mL であり、C_{max}（平均値±標準偏差）は食時摂取後で 15.1±6.1µg/mL、絶食下で 8.4±3.8µg/mL であった（「4. (i) (3) 食事の影響試験」の項、参照）。以上より、本剤の用法を食後とし、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に食後に服用する旨を注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、本薬の消化管からの吸収に与える影響要因（食事成分の違い等）及び吸収機構について検討されていれば、結果を提示するよう求めた。

⁴⁹ 食後投与時の C_{avg,ss}（平均値）は 500mg QD 群で 11.7µg/mL、750mg QD 群で 12.5µg/mL、1000mg QD 群で 13.5µg/mL であり、750mg BID 群（絶食下）の C_{avg,ss}（平均値）は 21.0µg/mL であった。

⁵⁰ 英国で製造された「香料なし」の製剤であり、第 I 相試験（115-301、115-115、115-201、115-205 及び 115-204 試験）及び第 II 相試験（115-202 試験）で使用された。

⁵¹ 米国で製造された「香料あり」の製剤であり、第 I 相試験（115-201、115-205、MALB1001 及び MALB1003 試験）及び第 III 相試験（115-211 及び 115-213 試験）で使用された。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の消化管からの吸収機構（受動輸送、能動輸送等）については検討していないが、本薬の吸収に影響を与える要因の一つは摂食であると考えている（「3. (ii) (1) 吸収」及び「4. (i) (3) 食事の影響試験」の項、参照）。また、本薬の吸収に高デンプン食、高脂肪食及び高蛋白質食などの食事成分の違いが影響を与えるか否かについても不明であるが、本薬の25℃における1-オクタノール/水の分配係数（log P）は5.3と高脂溶性を示したことから、本薬の吸収性に食事成分の違いが影響を及ぼし、高脂肪食摂食後の曝露量は低脂肪食摂食後よりも増加する可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の消化管からの吸収が受動輸送によるものなのか、トランスポータ等を介する能動輸送によるものなのか、詳細は明らかになっていない。また、食事成分の違いが消化管からの吸収性にどの程度の違いを生じる可能性があるかも不明であるが、本薬の吸収に摂食が大きく影響することはこれまでに実施された非臨床及び臨床試験において確認されていること、本剤の有効性は血漿中濃度に相関することが示唆されていることから、空腹時投与した場合には食後投与時の血中濃度レベルを維持できず、十分な有効性が期待できないことが懸念される。したがって、本剤の服用にあたっては、必ず食後投与とするよう医療現場に十分に注意喚起する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態を評価した試験として、評価資料は提出されていないが、海外において、健康成人を対象とした薬物動態試験2試験、HIV感染患者を対象とした薬物動態試験4試験、小児患者を対象とした薬物動態試験2試験、薬物相互作用試験6試験が、参考資料として提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験として、ヒト血漿蛋白結合率に関する *in vitro* 試験、血漿蛋白結合の結合置換に関する *in vitro* 試験、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 阻害試験が実施された。

1) 血漿蛋白結合 (5.3.2.1.1/ref (参考資料))

本薬のヒト血漿蛋白結合率(37℃、1時間インキュベート)は検討された濃度範囲(1~90µg/mL)で99.9%以上であり、濃度依存性はみられなかった。

2) 血漿蛋白の結合置換 (5.3.2.1.1-4/ref (参考資料))

フェニトイン (15µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率 (37℃、1 時間インキュベート) は、本薬の存在下 (20、40 及び 70µg/mL) 及び非存在下で濃度依存的な変動は認められず、82.0%以上であった。また、本薬の血漿蛋白結合率は99.9%以上であった。

インドメタシン (5µg/mL)、ジアゼパム (1µg/mL) 及びワルファリン (3µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率 (37℃、1.5 時間インキュベート) は、本薬の存在下 (15 及び 50µg/mL) 及び非存在

下で濃度依存的な変動は認められず、各々98%、99%及び98～99%であった。

キニーネ（1、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒト血漿蛋白結合率（37 $^{\circ}\text{C}$ 、0.5 時間インキュベート）は、本薬の存在下（0.1、1 及び5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び非存在下で濃度依存的な変動は認められず、キニーネ（1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）では99.6%以上、キニーネ（10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）では96.7%以上であった。また、本薬の血漿蛋白結合率は99.5%以上であった。

スルファメトキサゾール（1.87～2.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒト血漿蛋白結合率（37 $^{\circ}\text{C}$ 、1.5 時間インキュベート）は、本薬の非存在下では46.6%であったのに対し、本薬存在下（20 及び35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）では本薬20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で54.1、本薬35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 50.0%であった。

3) ヒト肝チトクローム P450 (CYP) 阻害 (5.3.2.2.1/ref (参考資料))

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する直接的阻害作用及び代謝依存的阻害作用について検討された。その結果、各 CYP 活性に対する本薬の IC₅₀ はいずれも 100 μM 超であり直接的な阻害作用は示さなかった。また、本薬は 80 μM (約 37 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の濃度で CYP2C8 を NADPH 依存的に阻害したが、当該濃度は臨床血漿中濃度 (約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の約 1.9 倍であり、その他の CYP 活性に対する IC₅₀ は、いずれも 100 μM 超であったことから、臨床的に本薬がヒト CYP 活性を阻害する可能性は低いと考察されている^{52,53}。

(2) 健康成人における検討

健康成人を対象とした薬物動態試験として、単回投与試験 (115-115 試験) 及びマスバランス試験 (H58-004-V-090 試験) が実施されている。マスバランス試験の概要は以下のとおりである。なお、単回投与試験の概要は「4. (i) (3) 1) 健康成人を対象とした食事の影響試験」の項、参照。

1) 健康成人を対象としたマスバランス試験 (5.3.3.1.2/ref (参考資料) : H58-004-V-090 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 4 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体 (懸濁液) 750mg (100 μCi) を標準朝食 (脂肪 23g、642kcal) の摂取 45 分後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、単回経口投与後の血漿中未変化体濃度は放射能濃度と同様に推移した。投与 1～120 時間後の放射能の血液/血漿比の平均値は 0.51 であり、ほとんどの被験者⁵⁴で放射能は投与 5 日以内に約 85%以上 (投与量に対する割合 (%))、以下同様)、投与 21 日以内に 94%以上が糞中に排泄された。また、放射能の尿中排泄率は 0.55%以下であり、糞中で検出された放射能はほとんどが未変化体であった。

⁵² *in vitro* での CYP 誘導作用に関する検討は行われていないが、HIV 陽性の無症候性患者に本剤 750mg BID 14 日間反復経口投与した際の尿中の 6- β -水酸化コルチゾール及び遊離型コルチゾールに対する影響は確認されなかった (「4. (ii) (5) 1) HIV 感染患者を対象としたリファンピシンの薬物相互作用試験」の項、参照) ことから、本薬はヒト CYP 活性に対して誘導作用を示さないものと申請者は考察している。

⁵³ L-MDR1 細胞を用いたビンブラスチンの ³H 標識体取込み試験において、本薬は P-gp を阻害することが確認されている (*Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47:467-472)。その際のみかけの Ki 値 [95.6 μM (44.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)] は臨床血漿中濃度 (約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の約 2 倍であり、一般的な P-gp 阻害薬 (シクロスポリン: 0.15 μM 、ベラパミル: 2.4 μM) に比べて高値であった。

⁵⁴ 投与 21 日目までの累積糞中排泄率は 1 例の被験者で 69.18%であったが、他の 3 例は 94.56～112.28%であった。

(3) 患者における検討

HIV 感染患者を対象とした薬物動態試験として、単回投与試験（115-301 試験）、単回及び反復投与試験（H58-104-C 試験）、反復投与試験（115-201 及び 115-202 試験）が実施されている。単回及び反復投与試験（H58-104-C 試験）並びに反復投与試験（115-202 試験）の結果は以下のとおりである。なお、単回投与試験（115-301 試験）及び反復投与試験（115-201 試験）の概要は「4 (i) (2) HIV 感染患者を対象とした絶対的 BA 試験」及び「4 (i) (3) 2 HIV 感染患者を対象とした食事の影響試験」の項、参照。

1) HIV 感染患者を対象とした単回及び反復投与試験（5.3.3.2.3/ref（参考資料）：H58-104-C 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人の HIV 無症候性患者（CD4 細胞数：200/mm³ 未満）19 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤 500、1000 及び 1500mg を絶食下に単回経口投与、本剤 1000mg QD を標準高脂肪食（脂肪 23g、約 642kcal、以下同様）摂取後に 14 日間反復経口投与、本剤 1000mg BID を絶食下及び標準高脂肪食摂取後に 14 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。

その結果、本剤単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{0-∞}（平均値±標準偏差）は、500mg で各々 3.19 ± 2.27µg/mL 及び 201 ± 84µg·hr/mL、1000mg で各々 5.76 ± 1.36µg/mL 及び 312 ± 124µg·hr/mL、1500mg で各々 4.52 ± 1.29µg/mL 及び 259 ± 63µg·hr/mL であり、500～1000mg の範囲では用量依存的に増加したが、1000～1500mg の範囲では用量依存的な増加はみられなかった。

また、本剤 1000mg BID 投与時の C_{min,ss,av} 及び AUC_{0-τ}（平均値±標準偏差）は、絶食下で各々 26.56 ± 15.54µg/mL 及び 294 ± 197µg·hr/mL、食後で各々 32.86 ± 8.14µg/mL 及び 387 ± 75µg·hr/mL であり、C_{ss} は食後では全ての被験者で 20µg/mL 超（平均値：32.3µg/mL）となったが、絶食下では 20µg/mL を下回る被験者がみられた（平均値：24.5µg/mL）。また、本剤 1000mg QD（食後）においても 1000mg BID（絶食下）と同様に、C_{ss} は全ての被験者で 20µg/mL を上回らなかった（平均値：22.9µg/mL）。本剤 1000mg BID（食後）の C_{min,ss,av} の平均値（32.86µg/mL）は、1000mg BID（絶食下）及び 1000mg QD（絶食下）に比べて高値⁵⁵であり、1000mg BID（食後）の AUC_{0-τ} の平均値（387µg·hr/mL）は 1000mg BID（絶食下）に比べて約 32%増加したが、1000mg QD（絶食下）に比べると約 30%低値であった。

2) HIV 感染患者を対象とした反復投与試験（5.3.3.2.4/ref（参考資料）：115-202 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

軽度～中等度 [(A-a) DO₂ ≤ 45mmHg] の PCP を発症した HIV 感染患者 82 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤 1000 及び 1500mg QD を食後に 21 日間、750 及び 1000mg BID を食後に 21 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本剤 1000mg QD、750mg BID、1500mg QD 及び 1000mg BID 経口投与したときの定常状態における平均血漿中濃度（C_{avg,ss}）の中央値（範囲）は各々 9.62（2.05～22.18）⁵⁶、22.51（6.07～40.55）、18.10（7.03～31.73）及び 26.53（15.01～36.02）µg/mL であった。また、C_{avg,ss} ≥ 15µg/mL となった被験者は 1000mg QD で 20.0%

⁵⁵ C_{min,ss,av}（平均値）は 1000mg BID（絶食下）で 26.56µg/mL、1000mg QD（絶食下）で 17.05µg/mL であった。

⁵⁶ ST 合剤非併用例（15 例）における C_{avg,ss} の中央値（範囲）。

(3/15 例)、750mg BID で 66.7% (12/18 例)、1500mg QD で 55.5% (5/9 例)、1000mg BID で 100% (9/9 例) であった。なお、1500mg/日 (750mg BID 及び 1500mg QD) の平均血漿中濃度の中央値 (範囲) は、投与 2 日目は 6.75 (1.01~17.38) $\mu\text{g/mL}$ ($C_{\text{avg, ss}}$ の約 36%)、投与 4 日目は 10.83 (5.45~24.7) $\mu\text{g/mL}$ ($C_{\text{avg, ss}}$ の約 58%) であり、被験者間のばらつきが大きいものの、経日的な上昇傾向が認められた。

(4) 内因性要因の検討

1) 小児患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.2.5/ref (参考資料)、5.3.3.2.6/ref (参考資料) : 33384-06 P71-06 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人の小児患者 11 例 [HIV 感染患者 7 例 (生後 3 カ月~2 歳未満 : 3 例、2~12 歳 : 4 例)、悪性腫瘍又は骨髄移植手術からの回復期の患者 4 例 (2~12 歳)] を対象に、本薬 (250mg 錠) 10 又は 40mg/kg を 12 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、小児 HIV 感染患者に 10 又は 40mg/kg 反復経口投与時の $C_{\text{ave, ss}}$ は、2 歳未満児で各々 2.88~2.89 $\mu\text{g/mL}$ (2 例) 又は 10.87 $\mu\text{g/mL}$ (1 例)、2~12 歳児で各々 6.65 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値) 又は 14.28 $\mu\text{g/mL}$ (1 例) であった。また、外国人の小児悪性腫瘍又は骨髄移植からの回復期の患者に本薬 (250mg 錠) 10 又は 40mg/kg 反復経口投与時の $C_{\text{ave, ss}}$ は、各々 9.77 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値) 又は 15.60 $\mu\text{g/mL}$ (1 例) であった。本薬 (250mg 錠) 10 又は 40mg/kg 投与時の $t_{1/2}$ は 2 歳未満児 (HIV 感染患者のみ) で約 42~57 時間、2~12 歳児で約 45~91 時間であった。

また、外国人の HIV に感染した無症候性の乳児及び小児患者 24 例 (生後 1 カ月~13 歳) を対象に、本剤 10、30 又は 45mg/kg QD を 12 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本薬の $C_{\text{ave, ss}}$ は、生後 1~3 カ月齢における 10mg/kg 投与で 5.9 $\mu\text{g/mL}$ (1 例) 及び 30mg/kg 投与で 27.8 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値)、生後 3 カ月~24 カ月齢における 10mg/kg 投与で 5.7 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値)、30mg/kg 投与で 9.9 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値) 及び 45mg/kg 投与で 15.4 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値)、2~13 歳児における 10mg/kg 投与で 16.8 $\mu\text{g/mL}$ (4 例の平均値) 及び 30mg/kg 投与で 37.1 $\mu\text{g/mL}$ (3 例の平均値) であり、用量依存的な増加傾向が認められた。

(5) 薬物相互作用の検討

1) 健康成人を対象としたフェニトインとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1/ref (参考資料) : 115 (H58)-212-V 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 12 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 1000mg とフェニトイン 600mg を食後に単回併用投与した際のフェニトインの薬物動態に及ぼす本剤の影響について、2 群 2 期クロスオーバー法⁵⁷による検討がなされた。その結果、血漿中フェニトインの t_{max} (中央値) 及び $t_{1/2}$ (平均値) は、フェニトイン単独群では 6.0 時間及び 25 時間、本剤併用群では 4.0 時間及び 24 時間であった。血漿中フェニトインの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ (平均値) は、フェニトイン単独群では各々 10.57 $\mu\text{g/mL}$ 及び 456 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、本剤併用群では各々 10.93 $\mu\text{g/mL}$ 及び 464 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ で群間に違いはみられなかった。また、フェニトインの血漿蛋白非結合率の比 (本剤併用群/フェニトイン単独群) は投与 2 時間後では 1.63 であったが、投与 10~72 時間後には経時的な低下傾向 (投

⁵⁷ 第一期 : フェニトイン 600mg 単回経口投与、第二期 : 本剤 1000mg とフェニトイン 600mg の単回併用投与

与 10 時間後 : 1.13、24 時間後 : 0.99、72 時間後 : 1.06) がみられた。

2) HIV 感染患者を対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.3/ref (参考資料) : 115-204 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

HIV 血清反応が陽性の無症候性の外国人患者 13 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 750mg BID 14 日間 (食後) とリファンピシン 600mg QD 14 日間 (絶食下) を反復併用投与した際の薬物動態について検討された⁵⁸。また、尿中の 6-β-水酸化コルチゾール及び遊離型コルチゾールを測定し、本薬及びリファンピシンの肝酵素誘導能について検討された。

その結果、血漿中の本薬の $C_{avg,ss}$ はリファンピシンの併用により約 53% 減少し、リファンピシンの $C_{avg,ss}$ は本剤の併用により約 37% 増加した。血漿中の本薬の t_{max} 及び $t_{1/2}$ (平均値) は、本剤単独群では各々 4.62 時間及び 82.5 時間、リファンピシン併用群では各々 6.04 時間及び 49.9 時間であった。血漿中の本薬の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} (平均値) は、本剤単独群では各々 39.57 µg/mL 及び 413 µg·hr/mL、リファンピシン併用群では各々 18.93 µg/mL 及び 196 µg·hr/mL であり、リファンピシンの併用によりいずれのパラメータも減少した。血漿中リファンピシンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} (平均値) は、リファンピシン単独群では各々 13.59 µg/mL 及び 74 µg·hr/mL、本剤併用群では各々 15.76 µg/mL 及び 101 µg·hr/mL であり、本剤の併用によりいずれのパラメータも増加した。本剤とリファンピシンの相互作用の機序は不明であるものの、本剤とリファンピシンとの併用で本薬の血漿中濃度は治療域を下回る可能性があるとして申請者は考察している。

また、リファンピシンは尿中 6-β-水酸化コルチゾール濃度を大きく増加 (リファンピシン投与前 : 130ng/mL、投与後 : 1048ng/mL)⁵⁹ させたが、本薬は尿中 6-β-水酸化コルチゾール濃度 (本薬投与前 : 106ng/mL、投与後 : 196ng/mL) 及び遊離型コルチゾール濃度 (本薬投与前 : 20ng/mL、投与後 : 23ng/mL) を大きく変動させることはなかったことから、本薬が肝酵素を誘導する可能性は低いと申請者は考察している。

3) 健康成人を対象としたリファブチンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.4/ref (参考資料) : MALB1001 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 24 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 750mg BID 14 日間とリファブチン 300mg QD 14 日間で食後に反復併用投与した際の薬物動態について検討された⁶⁰。その結果、血漿中の本薬の t_{max} 及び $t_{1/2}$ (平均値) は、本剤単独群では各々 4.00 時間及び 65.1 時間、リファブチン併用群では各々 10.00 時間及び 51.3 時間であった。血漿中の本薬の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} (平均値) は、本剤単独群では各々 46.3 µg/mL 及び 481 µg·hr/mL、リファブチン併用群では各々 30.9 µg/mL 及び 319 µg·hr/mL であり、リファブチンの併用によりいずれのパラメータも減少した。血漿中リファブチンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} (平均値) は、リファブチン単独群では各々 624ng/mL 及び 5533ng·hr/mL、本剤併用群では各々 507ng/mL 及び 4506ng·hr/mL であり、本剤の併用によりい

⁵⁸ 第一期 : 本剤 750mg BID 14 日間単独投与 (食後)、第二期 : リファンピシン 600mg QD 14 日間単独投与 (絶食下)、第三期 : 本剤 750mg BID (食後) とリファンピシン 600mg QD (絶食下) 14 日間併用投与

⁵⁹ 遊離コルチゾール濃度への影響は認められず、リファンピシン投与前 20ng/mL、投与後 22ng/mL であった。

⁶⁰ 第一期 : 本剤 750mg BID 14 日間単独投与 (食後)、第二期 : リファブチン 300mg QD 14 日間単独投与 (食後)、第三期 : 本剤 750mg BID (食後) とリファブチン 300mg QD (食後) 14 日間併用投与

ずれのパラメータも減少した。本剤とリファブチンの相互作用の機序は不明であるものの、本剤とリファブチンとの併用で本薬の血漿中濃度は治療域を下回る可能性があるとして申請者は考察している。

4) 健康成人を対象としたインジナビルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.5/ref(参考資料) :MALB1003 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男女 25 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 750mg BID 14 日間 (食後) とインジナビル 800mg TID 14 日間 (絶食下) を反復併用投与した際の薬物動態について検討された⁶¹。その結果、血漿中の本薬の $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ (平均値) は、本剤単独群では各々 43.9 μ g/mL、443.6 μ g \cdot hr/mL 及び 37.6 μ g/mL、インジナビル併用群では各々 50.2 μ g/mL、493.0 μ g \cdot hr/mL 及び 42.7 μ g/mL であり、インジナビルの併用によりいずれのパラメータも増加傾向がみられた。血漿中インジナビルの $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ (平均値) は、インジナビル単独群では各々 11213ng/mL、22892ng \cdot hr/mL 及び 162.2ng/mL、本剤併用群では各々 11348ng/mL、20789ng \cdot hr/mL 及び 125.2ng/mL であり、本剤の併用により $C_{min,ss}$ は約 23%減少した。本試験の結果から、本剤とインジナビルとの併用により血漿中インジナビル濃度は減少する可能性があり、併用するには注意が必要であると申請者は考察している。

5) HIV 感染患者を対象としたトリメトプリム/スルファメトキサゾール (TMP/SMX) との薬物相互作用試験 (5.3.3.2.4/ref(参考資料) : 115-202 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

軽度~中等度の PCP を発症した外国人 HIV 感染患者 19 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 1000mg QD 21 日間と TMP/SMX 320/1600mg TID 7 日間を反復併用経口投与した際の薬物動態について検討がなされた。その結果、血漿中の本薬の $C_{avg,ss}$ (平均値 \pm 標準偏差) は本剤単独群で 10.7 \pm 5.9 μ g/mL (15 例)、TMP-SMX 併用群で 10.6 \pm 7.7 μ g/mL (4 例) であり、両群で大きな違いはみられなかった。一方、血漿中 TMP 及び SMX の $C_{avg,ss}$ (平均値 \pm 標準偏差) は、TMP-SMX 単独群で各々 2.02 \pm 0.43 μ g/mL 及び 60.7 \pm 15.4 μ g/mL、本剤併用群で各々 1.69 \pm 0.56 μ g/mL 及び 55.0 \pm 15.7 μ g/mL であり、本剤の併用により各々 17 及び 8%低下した。本試験で得られた結果について、臨床的に意義のある変化ではないと申請者は考察している。

6) HIV 感染患者を対象としたジドブジン (ZDV) との薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2/ref(参考資料) : 115-09 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

HIV 血清反応が陽性の外国人患者 14 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本薬 (250mg 錠) 750mg BID 12 日間と ZDV (200mg カプセル) 200mg TID 12 日間を反復併用投与した際の薬物動態について検討された⁶²。その結果、血漿中の本薬の $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ (平均値) は、本剤単独群では各々 20.6 μ g/mL、13.2 μ g/mL 及び 17.1 μ g/mL、ZDV 併用群では各々 21.3 μ g/mL、13.6 μ g/mL 及び 17.9 μ g/mL であり、両群で大きな違いはみられなかった。一方、血漿中 ZDV の $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss}

⁶¹ 第一期：本剤 750mg BID 14 日間単独投与 (食後)、第二期：インジナビル 800mg TID 14 日間単独投与 (絶食下)、第三期：本剤 750mg BID (食後) とインジナビル 800mg TID (絶食下) 14 日間併用投与

⁶² 第一期：ZDV 200mg TID 2 日間単独投与、第二期：本剤 750mg BID 12 日間単独投与、第三期：ZDV 200mg TID と本剤 750mg BID 12 日間併用投与

及び CL/F (平均値) は、ZDV 単独群では各々1.76 μ g/mL、1.82 μ g \cdot hr/mL 及び 2029mL/min、本剤併用群では各々1.75 μ g/mL、2.39 μ g \cdot hr/mL 及び 1512mL/min であり、本剤の併用によりみかけの CL/F は約 25%低下し、AUC_{ss} は約 33%増加した。なお、GZDV/ZDV の比は ZDV 単独群の約 4.2 から本剤併用群の約 3.0 に低下したが、臨床的に意義のある変化ではないと申請者は考察している⁶³。

7) 臨床試験における定常状態の本薬の血漿中濃度に対する併用薬の影響 (5.3.3.4.6/ref (参考資料) : 33384-03 及び 33384-05 試験<19■■年■■月>)

海外臨床試験 (33384-03 及び 33384-05 試験) の PCP を発症した外国人 HIV 感染患者 191 例を対象に、本薬 (250mg 錠) 750mg 1 日 3 回 (以下、TID) 21 日間反復投与した際の本薬の血漿中濃度 (427 ポイントの C_{ss}) に対する併用薬の影響について検討がなされた。結果は下表のとおりである。

本薬 750mg TID 21 日間反復経口投与時の血漿中の本薬の C_{ss} と併用薬との関係

群	C _{ss} (μ g/mL)			
	例数 (n)	平均値 \pm 標準偏差	95%信頼区間	
			下限	上限
全患者	191	13.9 \pm 6.8	12.9	14.8
女性	13	12.3 \pm 5.2	9.2	15.5
黒人	42	12.8 \pm 7.2	10.6	15.1
ヒスパニック系	20	14.0 \pm 8.1	10.2	17.8
その他	5	15.5 \pm 1.9	13.1	17.9
併用薬				
ヒドロキシジン	10	16.0 \pm 11.9	7.5	24.5
ケトコナゾール	18	15.1 \pm 7.2	11.5	18.7
プレドニゾン	18	14.9 \pm 8.6	10.6	19.1
ステロイド(all)	47	14.5 \pm 6.8	12.5	16.5
ジドブジン	4	14.5 \pm 11.4	-3.7	32.7
フルコナゾール	11	14.3 \pm 6.3	10.1	18.5
ステロイド(other systemic)	10	13.6 \pm 4.3	10.6	16.7
クロファジミン	69	13.5 \pm 7.5	11.7	15.3
メグステロール	12	13.3 \pm 6.4	9.3	17.4
制酸剤	11	12.6 \pm 8.9	6.6	18.6
アシクロビル	39	12.6 \pm 6.2	10.6	14.6
R ₁ 血漿蛋白結合薬剤群 (NSAID 等)	29	12.2 \pm 5.8	10.0	14.5
非ステロイド系抗炎症薬	29	12.2 \pm 5.8	10.0	14.5
アセトアミノフェン	74	11.7 \pm 6.3	10.3	13.2
胃腸管運動低下薬	51	11.3 \pm 7.6	9.2	13.5
クロファジミン	4	10.6 \pm 2.9	6.0	15.3
R ₂ 血漿蛋白結合薬剤群 (ベンゾジアゼピン等)	34	10.4 \pm 5.9	8.3	12.4
ベンゾジアゼピン系薬剤	34	10.4 \pm 5.9	8.3	12.4
セファロsporin系抗菌薬	9	10.0 \pm 5.0	6.2	13.9
H ₂ ブロッカー	13	9.8 \pm 7.7	5.1	14.4
止瀉薬	11	9.7 \pm 5.7	5.8	13.5
オピオイド系鎮痛薬	32	9.6 \pm 5.8	7.6	11.7
制吐剤	18	9.5 \pm 5.7	6.7	12.4
胃腸管運動促進薬	18	8.0 \pm 4.9	5.6	10.5
緩下剤	10	7.8 \pm 3.7	5.2	10.4

⁶³ 本剤併用時と ZDV 単独投与時の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかったとされている。

群	C _{ss} (µg/mL)			
	例数 (n)	平均値±標準偏差	95%信頼区間	
			下限	上限
U 血漿蛋白結合薬剤群 (フェニトイン)	2	6.0±0.2	3.9	8.2
メトクロプラミド	6	5.8±5.5	0.1	11.6
抗ツベルクリン抗体	11	5.2±3.1	3.1	7.3
リファンピシン	9	5.0±±2.1	3.4	6.7

海外臨床試験 (33384-03 試験及び 33384-05 試験) で PCP 患者に 750mg (250mg 錠) TID 21 日間反復経口投与時の血漿中の本薬の 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系抗菌薬、止瀉薬及び緩下剤の併用によりわずかに減少 (7 種の併用薬で平均 3.8µg/mL 以下の減少) し、メトクロプラミド及びリファンピシンの併用により各々 8.1µg/mL 及び 8.9µg/mL (平均値) 減少したことから、本剤とこれらの薬剤を併用するときには注意が必要であると申請者は考察している。なお、両試験における血漿中の本薬の C_{ss} に性別及び人種による違いはみられなかった。

(6) 薬力学試験

今回の申請に際し、該当する試験成績は提出されていない。

(7) その他

1) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1/ref (参考資料) : 115-202 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

海外第Ⅱ相試験 (115-202 試験) において、軽度~中等度の PCP を発症した HIV 感染患者に本剤 1000mg QD、750mg BID 又は 1500mg QD 21 日間反復経口投与した際の血漿中濃度データ (57 例、250 ポイント) を用いて、1-コンパートメントモデルによる PPK 解析 (NONMEM ver.IV) が行われた。本解析では共変量の選択に際して、アルブミン濃度、年齢、体重、体表面積、性別、人種、PCP の重篤度 (軽度又は中等度)、試験期間中の下痢の発現期間、CD4 細胞数及びリファンピシンの併用の有無についての検討がなされ、解析の結果、本剤のみかけの総クリアランスに対するリファンピシンの併用の有無のみが共変量として選択された。

解析の結果、血漿中の本薬の C_{avg, ss} 及び C_{min, ss} の予測値 (平均値) は、1000mg QD 群で各々 11.6 及び 9.6µg/mL、1500mg QD 群で各々 22.5 及び 19.6µg/mL、750mg BID 群で各々 21.8 及び 21.0µg/mL であり、1500mg QD 群及び 750mg BID 群の C_{min, ss} は、PCP に対して 95%超の有効性を示す濃度であったとされている。さらに、リファンピシンの併用により本剤のみかけの総クリアランスは 112%増加した (C_{avg, ss} の 53%減少に相当)。

<審査の概略>

(1) 日本人における薬物動態について

今回の申請において、日本人を対象とした薬物動態試験成績は提出されていない。

機構は、外国人における薬物動態と比較考察できるような日本人の薬物動態データの有無について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人における薬物動態データ（公表論文等を含む）は、現時点で得られていない。外国人の PCP を発症した HIV 感染患者を対象とした PPK 解析においてアジア人は含まれていないものの、白人、黒人及びヒスパニック系の人種間で本剤の薬物動態に差異は確認されていないこと、本剤の薬物動態特性⁶⁴については、①薬物動態は非線形であり、血漿中濃度は 500~1000mg では投与量増加に伴い増加するものの、750mg 以上では吸収が制限されること、②代謝はわずかであり、健康成人を対象としたマスバランス試験において本薬は体内でほとんど代謝を受けないことが確認されていること、③食事の影響がみられるものの、絶対的バイオアベイラビリティは約 47%と比較的良好であること、④血漿蛋白結合率は 99.9%超と高いものの、約 1~90µg/mL の濃度範囲で一定であったこと、⑤臨床的にヒト CYP 活性を阻害する可能性は低く、実施された薬物相互作用試験の結果から、リファンピシン、リファブチン及びインジナビルを除いては薬物間相互作用の可能性は低いことなどから、本剤は民族的要因を受けやすい薬剤ではないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

日本人における本剤の薬物動態を評価したデータは得られておらず、薬物動態の人種差について、アジア人とその他の人種間の違いの有無に関する情報も示されていないこと、本剤の薬物動態特性（非線形性、高い血漿蛋白結合率等）から民族的要因を受けにくいとは言い切れないことから、現時点では、薬物動態の国内外の類似性について議論することは困難である。また、本剤の主な投与対象は HIV 感染患者であり、これまでに厚生労働省エイズ治療薬研究班等による使用実態があることから、本邦における本剤の有効性及び安全性について、ある一定の情報は得られていると考える。ただし、日本人における本剤の薬物動態を確認することは、日本人患者への本剤の投与にあたって重要な情報となり得ることから、日本人における薬物動態試験を速やかに実施し、日本人における薬物動態について、外国人との類似性を含めて検討する必要があると考える。

(2) 薬物動態の個体間変動について

機構は、海外臨床試験において、本剤 1500mg/日（750mg BID 及び 1500mg QD）での定常状態の血漿中濃度が 15µg/mL⁶⁵を下回った症例と上回った症例の被験者背景を比較し、血漿中濃度レベルの個体間の違いの要因について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

海外臨床試験において、定常状態における血漿中濃度が 15µg/mL を下回った症例と上回った症例の患者背景を比較したところ、人種、性別、PCP の重篤度、年齢、体重、体表面積、アルブミン濃度、CD4 細胞数及び下痢が発現した期間に明らかな違いは確認されなかった。したがって、これらの共変量が血漿中濃度を低下させる可能性は低いと考えられる。一方、本試験での血漿中濃度を母集団薬物動態で解析した結果、リファンピシン併用の有無のみが共変量に選択され、リファンピシン併用患者 1 例の血漿中濃度は 7.14µg/mL と 15µg/mL を下回った。さらに、本剤の血

⁶⁴ 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について 補遺 D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ」（平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号 厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知）を基に検討。

⁶⁵ 錠剤を用いた実施された ST 合剤との比較試験（33384-03 試験）では、定常状態の平均血漿中濃度が 15µg/mL を超える症例の有効率は 97.7%であったとされている。

漿中濃度はリファブチン又はメトクロプラミドの併用で有意に減少したことから、15 μ g/mL を下回った症例ではこれらの薬剤が併用されていた可能性も考えられる。また、本剤は難溶性の高脂溶性薬物であることが知られており、HIV 感染患者に本剤の 500mg/日を反復経口投与した際の血漿中濃度に及ぼす食事（脂肪 23g、400kcal）の影響を検討した結果、定常状態における C_{max} は食後投与で 15.1 \pm 6.1 μ g/mL、絶食下で 8.4 \pm 3.8 μ g/mL であり、摂食により増加することが示されている。本試験で血漿中濃度が 15 μ g/mL を下回った症例と上回った症例の食事内容の差違についての詳細な情報は明らかでないことから、曝露量に影響を与える食事内容については不明であるが、少なくとも本剤の血漿中濃度に食事が影響を及ぼす可能性はあると考えられる。以上より、血漿中濃度の個体差の要因としては、リファンピシン、リファブチン及びメトクロプラミドなどの併用薬の有無並びに食事の状況などが考えられる。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における血漿中濃度の被験者間の違いの要因は特定できていないものの、これまでに得られている試験成績より、本剤は経口投与後、少なくとも食事や併用薬などの外因的要因により血漿中濃度が変動し、治療効果に影響する可能性は否定できないと考える。したがって、本剤の投与にあたっては、添付文書等の資料において、本薬の血漿中濃度が変動を受ける可能性がある要因に（食事や併用薬等）について、十分に注意喚起する必要があると考える。なお、食事の影響については、「4 (i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項、参照。

(3) 薬物相互作用について

申請者は、本剤投与の対象と考えられる HIV 感染患者及び非 HIV 感染患者において、本剤との併用が想定される他の薬剤との間で薬物相互作用が生じる可能性について、海外で実施された薬物相互作用試験、海外臨床試験における併用薬の影響及び母集団薬物動態解析の結果を踏まえて、以下のとおり説明している。

本剤とリファンピシン又はリファブチンを併用した場合、機序は不明であるものの、本薬の血漿中濃度が低下し治療域を下回る可能性があること、本剤とインジナビルを併用した場合、血漿中インジナビル濃度が低下する可能性があること、本剤とテトラサイクリンを併用した場合、本薬の血漿中濃度が低下すると報告されていることから、これらの薬剤との併用にあたっては注意が必要である。また、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、緩下剤及びメトクロプラミドについても、併用により本薬の血漿中濃度を低下させる可能性があることから、これらの薬剤との併用も注意が必要である。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において、本剤は数多くの薬剤と併用されており、一部の薬剤との併用下では本薬の血中濃度への影響がみられている。また、海外で実施された薬物相互作用試験の結果から、本剤は一部の薬剤との併用において相互作用が認められているが、その機序については代謝プロファイル等からは特定できておらず明らかになっていない。医療現場においては臨床試験で併用

された薬剤の他にも数多くの薬剤と併用される可能性があり、上記の状況を踏まえると、併用された薬剤との間で薬物相互作用が生じる可能性も否定できないと考えられることから、本剤の製造販売後には、併用薬との相互作用に関する報告等の情報⁶⁶について引き続き情報収集を行うとともに、現時点で得られている相互作用に関する情報について十分に注意喚起する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された試験の概略>

今回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、参考資料として、海外臨床試験 6 試験及び国内臨床研究報告 3 報、国内外のガイドライン及び各種成書として 9 編が提出された。

(1) 海外臨床試験の概要

<PCP の治療を対象とした海外臨床試験>

第 I / II 相試験				
試験番号 (試験デザイン) (実施時期)	対象患者	被験薬/対照薬、 用法・用量、投与経路、 投与方法	被験者数	評価項目
33384-02 試験 ⁶⁷ (多施設共同非盲 検試験) (19■■年■■月～19■■ 年■■月)	軽症から中等症の PCP を 有する AIDS 患者 PCP 未治療、 13 歳以上、 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	本薬 (錠剤) 750mg TID 5 日間、同 BID 16 日間	10	1) 生存率 2) 有効率 3) 再発率 4) 安全性 5) 薬物動態
		本薬 (錠剤) 750mg TID 21 日間	16	
		本薬 (錠剤) 750mg QID 21 日間	9	
		本薬 (錠剤) 750mg TID 42 日間	10	
		本薬 (錠剤) 750mg TID 21 日間、コルチコステロイ ドを併用	1	
<p>(有効性の概略) 本試験に組み入れられた 46 例のうち、PCP 確定診断がなされなかった 2 例を除く 44 例が有効性解析対象とされた。 生存率⁶⁸は 95.7% (44/46 例) であり、有効率⁶⁹は 79.5% (35/44 例) であった。投与された被験者は結果にかかわらず、投与後 24 週間の経過観察に組み入れられ、PCP の再発率が検討された。41 例の被験者が経過観察に組み入れられ、再発率は 26.8% (11/41 例) であった。</p> <p>(安全性の概略) 本試験に組み入れられた 46 例全例が安全性解析対象とされた。 有害事象は、91% (42/46 例) であり、20%以上の発現率が認められた事象は、悪心 39%、発疹 30%、下痢 28%、頭痛 22% であった。 死亡例は、3 例であり、死因は AIDS の悪化が 2 例、腎不全が 1 例であった。 重篤な有害事象は、24% (11/46 例) であった。 投与中止に至った有害事象は、11% (5/46 例) であった。</p>				

第 II 相試験				
試験番号 (試験デザイン)	対象患者	被験薬/対照薬、 用法・用量、投与経路、	被験者数	評価項目

⁶⁶ 2011 年 8 月現在、併用薬との相互作用について、海外で新たな知見は得られていない。

⁶⁷ N Engl J Med. 1991; 325: 1534-1538.

⁶⁸ 投与終了/中止 4 週後時点で人工呼吸器を導入していない被験者が生存として評価された。

⁶⁹ 投与終了/中止 4 週後まで臨床的なパラメータ及び呼吸機能の改善が継続した場合、有効と判定された。

(実施時期)		投与方法		
33384-05 試験 ⁷⁰ (多施設共同ランダム化実薬対照比較試験) (19■■年■■月～19■■年■■月)	軽症から中等症のPCPを有するAIDS患者ST合剤に不耐容、13歳以上、肺胞気-動脈血酸素分圧が45mmHg以下かつ動脈血酸素分圧が60mmHg以上	本薬(錠剤) 750mg TID 21日間 経口投与	88	1) 有効率 2) 投与中止に至る有害事象の発現率 3) 代替治療の有無 4) 安全性
		ペンタミジン 3～4mg/kg QD 21日間 静脈内投与	86	

(有効性の概略)

本試験に組み入れられた174例のうち、PCP発症時から治験薬が投与された初期治療の145例中110例、治療途中から治験薬に変更した救済治療の29例中25例がPCPと確定診断された。有効性解析対象集団は初期治療では本剤群56例、ペンタミジン群53例、救済治療では本剤群14例、ペンタミジン群11例であった。初期治療でペンタミジン群に割り付けられた1例は投与を受けなかったため有効性解析集団から除外された。

初期治療での生存率は本剤群86% (48/56例)、ペンタミジン群92% (49/53例)であり (p=0.362)、有効率は本剤群57% (32/56例)、ペンタミジン群40% (21/53例)であった (p=0.085)。救済治療での有効率は本剤群93% (13/14例)、ペンタミジン群64% (7/11例)であった (p=0.113)。

初期治療で代替治療を必要とした症例は、本剤群34% (19/56例)、ペンタミジン群55% (29/53例)であった (p=0.035、Fisher's exact test)。救済治療で代替治療を必要とした症例は、本剤群0% (0/14例)、ペンタミジン群36% (4/11例)であった (p=0.026、Fisher's exact test)。

(安全性の概略)

本試験の初期治療群に組み入れられた本剤群73例全例、ペンタミジン群71例全例が安全性解析対象として評価された。救済治療群は集積症例数が少ないため、評価されなかった。

有害事象は、本剤群63% (46/73例)、ペンタミジン群72% (51/71例)であった。15%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発熱40%、悪心22%、発疹22%、下痢21%、不眠症19%、頭痛18%であり、ペンタミジン群では悪心37%、下痢31%、頭痛28%、発熱25%、嘔吐17%、低血糖15%であった。

重篤な有害事象は、本剤群16% (12/73例)、ペンタミジン群27% (19/71例)であった。3%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発熱5%、悪心、気胸、呼吸障害各3%であり、ペンタミジン群では白血球減少症4%、発熱、感染、貧血、血小板減少症、低血糖、呼吸困難、低酸素症各3%であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群7% (5/73例)、ペンタミジン群41% (29/71例)であり、発現率はペンタミジンの方が有意に高かった (p<0.001)。3%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発疹4%、ペンタミジン群では低血糖11%、嘔吐8%、悪心7%、発疹、血中クレアチニン増加各6%、低血圧、白血球減少症各4%、無力症、心電図異常、急性腎不全各3%であった。高頻度に発現した事象は、本剤群では発疹であり、ペンタミジン群では低血糖、嘔吐であった。

第II相試験

試験番号 (試験デザイン) (実施時期)	対象患者	被験薬/対照薬、 用法・用量、投与経路、 投与方法	被験者数	評価項目
115-202 試験 (多施設共同非盲検試験) (19■■年■■月～19■■年■■月)	軽症から中等症のPCPを有するAIDS患者PCP未治療、13歳以上、肺胞気-動脈血酸素分圧が45mmHg以下かつ動脈血酸素分圧が60mmHg以上	本剤 1000mg QD 21日間+最初の7日間はST合剤錠 (TMP/SMX 320/1600mg) TID 併用投与	30	1) 有効率 2) 投与中止に至る有害事象の発現率 3) 生存率 4) 安全性 5) 薬物動態
		本剤 750mg BID 21日間 経口投与	26	
		本剤 1500mg QD 21日間 経口投与	13	
		本剤 1000mg BID 21日間 経口投与	13	

(有効性の概略)

⁷⁰ Ann Intern Med. 1994;121:174-180.

本試験に組み入れられた 82 例のうち、PCP 確定診断がなされなかった 13 例を除く 69 例が有効性解析対象とされた。
有効率は 62% (43/69 例) であった。

(安全性の概略)

本試験に組み入れられた 82 例全例が安全性解析対象とされた。
10%以上の発現率が認められる有害事象は、発熱 33%、悪心 30%、発疹、下痢各 28%、頭痛、多汗症、嘔吐各 15%、腹痛 13%、副鼻腔炎、口腔モリニア症各 11%、不眠症、消化不良、無力症各 10%であった。

本剤 1000mgQD 群及び本剤 1500 mg QD 群では投与中止に至った有害事象はなかった。本剤 750mgBID 群では 9 例 (37.5%) が有害事象により投与を中止し、5 例は本剤懸濁液との因果関係が否定できないと判断された。そのうち 3 例はそれぞれ 9 日目、12 日目及び 12 日目に発疹のため、1 例は 13 日目に嘔吐のために投与を中止した。残り 1 例は便通異常のために中止となった。因果関係を否定された 4 例は PCP の悪化による中止と判断された。本剤 1000mgBID 群では 1 例が有害事象のために投与中止となったが、因果関係は否定された。

死亡は 8 例であり、死因は PCP2 例、HIV の悪化、細菌感染、肺リンパ腫、呼吸不全/カポジ肉腫、原因不明の肺炎、不明各 1 例であった。

第Ⅲ相試験				
試験番号 (試験デザイン) (実施時期)	対象患者	被験薬/対照薬、 用法・用量、投与経路、 投与方法	被験者数	評価項目
33384-03 試験 ⁷¹ (多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検比較試験) (19■■年■■月～19■■年■■月)	軽症から中等症の PCP を有する AIDS 患者 PCP 未治療、 13 歳以上、 肺胞気-動脈血酸素分圧が 45mmHg 以下かつ 動脈血酸素分圧が 60mmHg 以上	本剤 (錠剤) 750mg TID 21 日間	203	1) 生存率 2) 有効率 3) 投与中止に至る有害事象の発現率 4) 代替治療の有無 5) 安全性
		ST 合剤 (TMP/SMX 320/1600mg) TID 21 日間	205	
(有効性の概略)				
本試験に組み入れられた 408 例のうち、PCP 確定診断がなされなかった 86 例を除く 322 例が有効性解析対象とされた。322 例中 160 例が本剤群、162 例が ST 合剤群であった。				
軽症患者での生存率は本剤群 94% (104/111 例)、ST 合剤群 98% (113/115 例) であり (p=0.097)、有効率は本剤群 63% (70/111 例)、ST 合剤群 63% (72/115 例) であった (p=1.000)。代替治療を必要とした症例 ⁷² は本剤群 32% (35/111 例)、ST 合剤群 34% (39/115 例) であった (p=0.777、Fisher's exact test)。				
中等症患者での生存率は本剤群 90% (44/49 例)、ST 合剤群 100% (47/47 例) であり (p=0.056)、有効率は本剤群 59% (29/49 例)、ST 合剤群 66% (31/47 例) であった (p=0.532)。代替治療を必要とした症例は本剤群 41% (20/49 例)、ST 合剤群 34% (16/47 例) であった (p=0.532、Fisher's exact test)。				
(安全性の概略)				
本試験に組み入れられた本剤群 203 例全例、投与後すぐに治験を中止した 1 例を除く ST 合剤群 204 例が安全性解析対象とされた。				
有害事象は、本剤群 63% (127/203 例)、ST 合剤群 66% (134/204 例) であった。10%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発疹 23%、悪心 21%、下痢 19%、頭痛 16%、嘔吐、発熱各 14%、不眠症が 10%であり、ST 合剤群では悪心 44%、嘔吐 35%、発疹 34%、発熱 25%、頭痛 22%、便秘 17%、口腔カンジダ症 10%であった。本剤群は ST 合剤に比べ悪心、発疹、嘔吐、発熱の発現率が低く、下痢の発現率が高かった。				
重篤な有害事象は、本剤群 11% (23/203 例)、ST 合剤群 22% (44/204 例) であった。2%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では呼吸障害 3%、肺炎 2%であり、ST 合剤群では肝機能異常 4%、発疹、白血球減少症、悪心各 2%であった。				
投与中止に至った有害事象は、本剤群 9% (19/203 例)、ST 合剤群 25% (50/204 例) であり、発現率は ST 合剤群				

⁷¹ N Engl J Med. 1993; 328: 1521-1527.

⁷² 投与中又は投与終了/中止 4 週後に他の PCP 治療薬又はコルチコステロイドを必要とした症例

の方が有意に高かった ($p < 0.001$)。3%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発疹 3.9%であり、ST 合剤群では発疹 7.8%、肝機能異常 7.4%、嘔吐 6.9%、発熱 6.0%、悪心 5.4%、白血球減少症 3.4%であった。

<PCP の発症抑制を対象とした海外臨床試験>

第Ⅲ相試験				
試験番号 (試験デザイン) (実施時期)	対象患者	被験薬/対照薬、用法・用量、投与経路、投与方法	被験者数	評価項目
115-211 試験 ⁷³ (多施設共同ランダム化実薬対照非盲検比較試験) (19■■年■■月～19■■年■■月)	HIV 陽性患者 PCP の既往歴がある、CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下又はリンパ球数が 15% 以下、ST 合剤に不耐容、13 歳以上	本剤 1500mg QD 30 カ月まで 経口投与	536	1) PCP の確定/推定診断率 2) 再発率 3) 投与中止に至る有害事象の発現率
		ダブソン 100mg 錠 QD 30 カ月まで経口投与	521	
<p>(有効性の概略)</p> <p>本試験に組み入れられた 1057 例が有効性解析対象とされ、本剤群 536 例、ダブソン群 521 例であった。</p> <p>PCP の確定/推定診断率は、本剤群 23% (122/536 例)、ダブソン群 26% (135/521 例) であり、発症比率 (1 年間で 100 例中に発症する比率) は、本剤群 15.7、ダブソン群 18.4 であった ($p=0.13$, Log-rank test)。</p> <p>PCP の既往歴を有する患者での PCP 発症率は、本剤群 36% (55/154 例)、ダブソン群 38% (54/144 例) であり、発症比率 (1 年間で 100 例中に発症する比率) は、本剤群 29.9、ダブソン群 34.1 であった ($p=0.47$, Log-rank test)。</p> <p>(安全性の概略)</p> <p>本試験に組み入れられた本剤群 536 例全例、ダブソン群 521 例全例が安全性解析対象とされた。本治験では投与中止に至った有害事象のみを集積した。投与中止に至った有害事象は、本剤群 24% (131/536 例)、ダブソン群 26% (135/521 例) であった ($p=0.58$, Fisher's exact test)。3%以上の発現率が認められた事象は、本剤群では発疹 6%、悪心 4%、下痢 3% であり、ダブソン群では発疹 9%、発熱、過敏症各 3% であった。</p>				
第Ⅲ相試験				
試験番号 (試験デザイン) (実施時期)	対象患者	被験薬/対照薬、用法・用量、投与経路、投与方法	被験者数	評価項目
115-213 試験 ⁷⁴ (多施設共同ランダム化実薬対照非盲検比較試験) (1994 年 6 月～1997 年 7 月)	HIV 陽性患者 PCP の既往歴がある、CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下、カンジダ症などの症状を有する又は不明熱が 2 週間以上、ST 合剤に不耐容、13 歳以上	本剤 750mg QD 34 カ月まで 経口投与	188	1) PCP の確定/推定診断率 2) ニューモシスチスの肺外感染率 ⁷⁵ 3) 安全性
		本剤 1500mg QD 34 カ月まで 経口投与	175	
		ペンタミジン吸入 300mg 月 1 回 34 カ月まで吸入投与	186	
<p>(有効性の概略)</p> <p>本試験に組み入れられた 549 例が有効性解析対象とされ、本剤 750mg QD 群 188 例、本剤 1500mg QD 群 175 例、ペンタミジン吸入群 186 例であった。</p> <p>PCP の確定/推定診断率は、本剤 750mg QD 群 25% (47/188 例)、本剤 1500mg QD 群 22% (39/175 例)、ペンタミジン吸入群 17% (31/186) であった。本剤 750mg QD 群及び本剤 1500mg QD 群とペンタミジン吸入群に有意差は認められなかった ($p=0.14$, $p=0.34$, Log rank test)。発症比率 (1 年間で 100 例中に発症する比率) は、本剤 750mg QD 群 25.8、本剤 1500mg QD 群 21.8、ペンタミジン吸入群 17.3 であった。</p> <p>(安全性の概略)</p> <p>本試験に組み入れられた本剤 750mg QD 群 188 例全例、本剤 1500mg QD 群 175 例全例、ペンタミジン吸入群 186 例全例が安全性解析対象とされた。</p>				

⁷³ N Engl J Med. 1998; 339: 1889-1995.

⁷⁴ J Infect Dis. 1999; 180: 369-376.

⁷⁵ 115-213 試験のニューモシスチスの肺外感染率のデータは得られていない。

<本剤 750mg QD 群>

有害事象は、96% (180/188 例) であり、20%以上の発現率が認められた事象は、発疹 46%、下痢 42%、悪心 32%、無力症、頭痛、発熱各 31%、咳嗽 25%、嘔吐 22%、腹痛、呼吸困難各 21%であった。

重篤な有害事象は、23% (43/188 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、肺炎、蜂巣炎、腹痛各 3%、発熱、感染、下痢、嘔吐、貧血各 2%であった。

投与中止に至った有害事象は、16% (31/188 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、発疹 6%、嘔吐、下痢、悪心各 3%、発熱、肺炎、食欲不振各 2%であった。

<本剤 1500mg QD 群>

有害事象は、98% (171/175 例) であり、20%以上の発現率が認められた事象は、下痢 42%、発疹 39%、頭痛 28%、悪心 26%、咳嗽、発熱各 25%、鼻炎 24%、無力症、感染各 22%、腹痛 20%であった。

重篤な有害事象は、21% (36/175 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、肺炎 5%、痙攣、咳嗽各 2%であった。

投与中止に至った有害事象は、25% (44/175 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、発疹 6%、下痢 4%、悪心 3%、嘔吐、発熱、そう痒症、肝機能値異常各 2%であった。

<ペンタミジン吸入群>

有害事象は、89% (165/186 例) であり、20%以上の発現率が認められた事象は、下痢 35%、無力症、咳嗽各 31%、発疹 28%、悪心 23%、頭痛 22%、腹痛 20%であった。

重篤な有害事象は、19% (35/186 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、肺炎 4%、発熱、敗血症、貧血各 2%であった。

投与中止に至った有害事象は、7% (13/186 例) であり、2%以上の発現率が認められた事象は、気管支痙攣 2%であった。

本剤 750mg QD 群及び本剤 1500mg QD 群の投与中止に至った有害事象の発現率はペンタミジン吸入群と比べ有意に高かった ($p=0.004$ 、 $p=0.001$ 、Fisher's exact test)。本剤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) が多かった。

(2) 国内研究報告及び臨床研究における記載

1) 国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発にかかる応用研究 (厚生労働省エイズ治療薬研究班) 平成 20 年度 総括・分担研究報告書

HIV 感染症及びエイズとその随伴症状の治療を日本の臨床現場に迅速に導入するための臨床研究が平成 8 年 4 月から (継続中) 行われ、本剤は平成 20 年度 (2008 年 3 月～2009 年 2 月) には 92 例、総計 496 例⁷⁶に投与されている。

平成 20 年度報告書において回収された 59 例⁷⁷の有効性 (症状の改善) は、著効 11 例、有効 11 例、不変 13 例、無効 1 例、不明 23 例であった。

平成 20 年度報告書において報告された⁷⁸有害事象は 9 例 12 件 (肝機能障害 2 件、皮疹 (全身の紅斑)、全身皮疹、咯血、食道潰瘍 (吐血)、免疫再構築症候群 (ニューモシスチス肺炎)、発疹 (丘疹)、脱毛、免疫再構築症候群 (結核)、腎障害 (尿沈査異常)、急性胆嚢炎) で報告された。うち免疫再構築症候群 (結核) 及び肝機能障害の各 1 件は重篤と判定された。

2) ニューモシスチス肺炎の治療. (日本胸部臨床. 2010;69:131-136.)

国立国際医療センターにおいて、2004 年 1 月～2009 年 6 月までに PCP の治療が行われた 108 例において、第一選択薬として ST 合剤が使用され、治療が完遂できなかった場合は、第二選択薬としてペンタミジン、第三選択薬として本薬 (剤形不明) が使用された。本薬 (剤形不明) は

⁷⁶ 治療又は予防的投与のいずれであるか詳細は不明。

⁷⁷ 平成 18 年 3 月 1 日～平成 19 年 2 月 15 日に回収された採用症例

⁷⁸ 平成 18 年 4 月 1 日～平成 19 年 2 月 28 日に報告された有害事象。母数は掲載されていない。

36例（ペンタミジンをスキップして本薬（剤形不明）が投与された5例を含む）に使用され、治療期間は中央値で5日間であった。PCP治療での各薬剤の完遂率は、ST合剤で19%（21/108例）、ST合剤からペンタミジンへ変更した症例で56%（43/81例）、本薬（剤形不明）を必要とした症例で約90%（33/36例）であった。本薬（剤形不明）の有害事象は発熱、皮疹、汎血球減少症が各1例であり、他の2剤に比較して有害事象は少ない傾向がみられたとの旨が記載されている。

3) 当院におけるニューモシスチス肺炎の臨床像とアトバコンの位置づけについての検討. (日本エイズ学会誌. 2006;8:368)

都立駒込病院においてPCP治療開始時にST合剤が使用された196例のうち121例（61.7%）、治療開始時又は変更薬としてペンタミジン点滴静注が投与された123例のうち41例（33.3%）が副作用のために投与が中止された。一方、本剤では副作用のため投与が中止されたのは、78例のうち8例（10.3%）であり、多くは予防投与を含めて長期投与が可能であった。本薬（剤形不明）は、治療効果ではST合剤やペンタミジンに劣るものの、副作用が少なく長期投与が可能な薬剤との旨が記載されている。

(3) ガイドライン及び教科書等における記載

提出されたガイドライン、教科書及び治療マニュアルは以下のとおりである。

ガイドライン及び成書等における記載

	出典
ガイドライン	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) „Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.58,No. RR-4,2009
教科書	Harrison’s Principles of Internal Medicine 18th Edition. p.1671-1674. 2011
	CECIL Textbook of Medicine 24th Edition. p.1997-2005. 2011
	Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition. 129 Management of Opportunistic Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection, p1858-1874
	Oxford Textbook of Palliative Medicine 4th edition. P1199
	Applied Therapeutics 9th Edition. 70-7~70-12、35-9、35-10
	Infectious Diseases A Clinical Short Course, 2nd Edition, Chapter 17. p. 414-417
治療マニュアル	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st Edition. p.83, 135, 142
	HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 第 2 版, ニューモシスチス肺炎 (PCP) , 64-67, 2006

1) Guideline for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Vol.58. (2009)

PCP の治療としては ST 合剤が推奨され、代替治療の一つとして本薬が記載されている。有効性において、本薬は ST 合剤と比べて効果が低い副作用が少なく、軽症の PCP に対しては、本薬が適切な代替治療であるとされている。安全性において、本薬の副作用として、頭痛、悪心、下痢、発疹及び肝機能値異常が挙げられている。

PCP の予防的治療としても ST 合剤が推奨されている。ST 合剤に忍容性が認められない場合の代替療法の一つとして、本薬がある。有効性において、本薬の効果はペンタミジン吸入剤やダブ

ソンと同程度であると記載されている。

2) Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition. p.1671-1674. (2011)

PCP の治療の第一選択薬は ST 合剤である。軽症から中等症の PCP に対する治療には、いくつかの代替治療があり、本薬もその一つとされている。本薬 750mg BID は ST 合剤に比べて効果は低い、忍容性は高いと記載されている。安全性について、本薬の副作用については、発疹、発熱、胃腸障害及び肝障害が記載されている。

PCP の予防的治療についても第一選択薬は ST 合剤であるが、代替治療の一つとして本薬 1500mg QD が推奨されている。

3) CECIL Textbook of Medicine 24th Edition. p.1997-2005. (2011)

本薬は、軽症の PCP⁷⁹の場合に忍容性が高い経口剤の一つとして推奨されている。用法・用量は本薬 750mg BID とされ、空腹時に服用した場合、血漿中濃度が食後に服用した時の 1/2～1/3 になるため、食事とともに服用すべきことが注意喚起されている。

安全性については、本薬の副作用としては、頻度の高い事象として発疹、頻度の低い事象として発熱、悪心・嘔吐及びトランスアミナーゼ上昇があると記載されている。

4) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition. 129 Management of Opportunistic Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection, p1858-1874

本薬は、軽症から中等症の PCP に対して高い有効性と忍容性を示し、大規模のプロスペクティブ二重盲検試験において、ST 合剤に比し忍容性で優れることが確認されている。また、ペンタミジン静注薬より忍容性が優れていた。本薬懸濁液の吸収は一定ではなく、特に脂肪食とともに摂取することができない患者の吸収は低い。定常状態に達するまでは数日費やし、上部消化管機能異常のある患者は服用すべきではない。PCP における代替治療では、本薬 750mg BID、発症抑制における代替治療では本薬 1500mg QD 又はこれにピリメタミン 25mg 及びホリナートカルシウム 10mg の併用投与することが記載されている。本薬の主な副作用は、皮膚の発疹であると記載されている。

5) Oxford Textbook of Palliative Medicine 4th edition. P1199

PCP の発症抑制において ST 合剤が投与できない場合は、ダブソン又は本薬で予防できると記載されている。

6) Applied Therapeutics 9th Edition. 70-7～70-12、35-9、35-10

PCP の治療の第一選択薬は ST 合剤であり、本薬は軽度から中等度の PCP において ST 合剤に不耐容の場合の代替治療の一つとして推奨され、用法・用量は本薬（懸濁液）750 mg を食事とともに 1 日 2 回、21 日間経口投与とされている。副作用としては頭痛、悪心、発疹、発熱及び肝機

⁷⁹ PaO₂>70mmHg 又は又は PAO₂-PaO₂<35mmHg

能検査値異常が挙げられているが、他の治療薬よりも忍容性が高いとされている。

PCP の発症抑制の第一選択薬も ST 合剤であり、本薬は代替治療の一つとして推奨され、その用法・用量は 1500mg QD 経口投与である。また、肺移植患者では PCP 発症抑制を目的に投与する第一選択薬は ST 合剤であるが、代替治療として本薬 1500mg QD の用法・用量が推奨されている。

7) **Infectious Diseases A Clinical Short Course, 2nd Edition, Chapter 17. p. 414-417**

PCP の治療の代替治療薬の一つとして本薬 750mg を 12 時間ごとに内服が推奨されている。副作用は、皮膚病変、悪心、嘔吐及び下痢があり、サルファ剤より有効性は劣るが、忍容性は良好であると記載されている。CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下の HIV 感染患者では、PCP の発症抑制の第二選択薬の一つとして本剤 750mg BID が推奨されている。

8) **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st Edition. p.83, 135, 142.**

PCP の処方として、第一選択薬は ST 合剤であるが、第二選択薬の一つは本薬懸濁液 750mg を食事とともに 1 日 2 回 21 日間経口投与である。また、一次予防と治療後再発抑制における第二選択薬の一つとして、本薬 1500mg を食事とともに 24 時間ごとに経口投与と記載されている。

主な副作用は、発疹 22%、消化器 20%、頭痛 16%、不眠 10% 及び発熱 14% とされ、副作用で治療中止となる患者は 9% と記載されている。

9) **HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック第 2 版 p.64-67**

PCP の治療の第一選択薬は ST 合剤であるが、本剤は治療の第三選択薬として本薬 1500mg、分 2 の経口投与が推奨されていると記載されている。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

機構は、今回の申請効能・効果における海外の承認状況について、2011 年 2 月現在、海外 21 カ国において、PCP に対する治療（予防）薬として承認されていることを確認し（「1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項、参照）、本剤はこれまでに海外において相当の使用実態⁸⁰があること、本邦においても厚生労働省エイズ治療薬研究班等による使用実態があることから、提出された資料を中心に国内外ガイドライン、教科書、公表文献等に基づき、本剤の PCP の治療及び発症抑制における有効性及び安全性を検討した。その結果、以下のとおり、新たな臨床試験を実施することなく、提出された資料及び国内外ガイドライン、教科書、公表文献等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的な理由があるものと考え、その上で以下の検討を踏まえて PCP の治療及び予防に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、安全性に関する検討内容については、「4. (iii) <審査の概略> (2) 本剤の安全性について」の項にて記載した。

⁸⁰ 申請者は、本剤の推定処方患者数を IMS のデータに基づき算出すると、1992 年から 2008 年までに延べ合計で 130 万人以上に使用されていると推定している（本剤 1500mg を 21 日間投与された場合の推定）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 海外臨床試験成績について

①PCP の治療における有効性について

軽症から中等症の HIV 陽性における PCP 患者⁸¹を対象に、本薬（錠剤）を用いた実薬対照第 III 相比較試験が 2 試験（33384-03、33384-05 試験）及び本剤を用いた第 II 相試験が 1 試験（115-202 試験）実施されている。各試験における有効性⁸²は下表のとおりであった。33384-03 試験の全体の有効率は、本薬（錠剤）群と ST 合剤群で各々 62%（99/160 例）及び 64%（103/162 例）であり、有意差は認められなかった（ $p=0.753$ ）。本薬（錠剤）群の有害事象による無効率は ST 合剤群に比べて有意に低かったが（ $p<0.001$ ）、効果不足による無効率は ST 合剤群に比べ有意に高かった（ $p=0.002$ ）。33384-05 試験の初期治療の有効率は、本薬（錠剤）群とペンタミジン群で各々 57%（32/57 例）及び 40%（21/53%）であり、有意差は認められなかったが、本薬（錠剤）群の有害事象による無効率はペンタミジン群に比べて有意に低かった（ $p<0.001$ ）。

海外臨床試験における PCP の治療に対する有効性について

試験番号	投与対象	用法・用量	例数	有効率 n (%)	判定 不能	効果不足による 無効率 ¹⁾	有害事象による 無効率 ¹⁾
33384-03 試験	軽症例	本薬(錠剤)750mg TID	111	70 (63)	14(13)	20 (18)	7 (6)
		ST 合剤 TID	115	72 (63)	13(11)	8 (7)	22 (19)
	中等症例	本薬(錠剤)750mg TID	49	29 (59)	8(16)	8 (16)	4 (8)
		ST 合剤 TID	47	31 (66)	3(6)	2 (4)	11 (23)
	全体	本薬(錠剤)750mg TID	160	99 (62)	22(14)	28 (17)	11 (7)
		ST 合剤 TID	162	103 (64)	16(10)	10 (6)	33 (20)
33384-05 試験	初期治療 ²⁾	本薬(錠剤)750mg TID	56	32 (57)	6(11)	16 (29)	2 (4)
		ペンタミジン 3-4mg/kg QD 静注	53	21 (40)	4(8)	9 (17)	19 (36)
	救済治療 ³⁾	本薬(錠剤)750mg TID	14	13 (93)	1(7.1)	0 (0)	0 (0)
		ペンタミジン 3-4mg/kg QD 静注	11	7 (64)	1(9.1)	0 (0)	3 (27)
115-202 試験		本剤 1000mg QD+ST 合剤 TID (初日から 7 日間のみ併用)	22	14 (63.6)	2(9.1)	6 (27.3)	0 (0)
		本剤 750mg BID	24	12 (50)	2(8.3)	7 (29.2)	3 (12.5)
		本剤 1500mg QD	11	8 (72.7)	1(9.1)	2 (18.2)	0 (0)
		本剤 1000mg BID	12	9 (75)	1(8.3)	2 (16.7)	0 (0)
		全体	69	43 (62.3)	6(8.7)	17 (24.6)	3 (4.3)

⁸¹ 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

⁸² 以下の治療失敗の定義から外れるものが有効とされた。治療疾病の定義は以下のいずれかに該当するものとされた。1) 治療 3 日後に人工呼吸器を要する。2) 治療 7 日後に、ガス交換の悪化、胸部 X 線写真又は臨床症状の悪化、3) 治療 10 日後に、ガス交換の悪化、胸部 X 線写真又は臨床症状のうちの 2 つで改善が見られない者。

1) 無効例は、有害事象によるもの、効果不足によるもの、評価不能に分類され、そのうち効果不足については、以下のいずれかの条件を満たす場合とされた：①投与期間中又は投与終了/中止 4 週間以内に死亡した場合、②効果不足又は悪化により投与を中止し、他の PCP 治療を必要とした場合、③投与終了/中止後 4 週以内に他の PCP 治療を必要とした場合、④ベースライン時に軽症である被験者が投与後 3 日以内に重篤な悪化によりコルチコステロイドの投与を必要とした場合、⑤投与後 3 日以内に悪化により人工呼吸器が導入された場合

2) 過去のトリメトプリム又はサルファ剤に不耐容であったことがある患者

3) 現在の治療で不耐容であった患者

②PCP の発症抑制における有効性について

PCP 発症のハイリスク患者を対象に、本剤を用いた実薬対照比較第Ⅲ相試験が 2 試験、実施された。各試験における有効性は以下のとおりであった。

海外臨床試験における PCP の発症抑制に対する有効性について

試験番号	用法・用量	例数	PCP 発症例数 ¹⁾ n (%)	発症比率 ²⁾	相対リスク ³⁾ (95% CI)	P 値
115-213 試験 ⁴⁾	本剤 750mg QD	188	47 (25)	25.8	1.41 (0.90, 2.22)	0.14
	本剤 1500mg QD	175	39 (22)	21.8	1.26 (0.78, 2.03)	0.34
	ペンタミジン吸入 300mg 1 カ月毎に 1 回・吸入	186	31 (17)	17.3	-	-
115-211 試験 ⁵⁾	本剤 1500mg QD	536	122 (22.8)	15.7	0.83 (0.65, 1.06)	0.13
	ダブソン 100mg QD	521	135 (25.9)	18.4	-	-

1) 投与終了/中止 30 日後までの確定/推定 PCP の発症率

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) Cox proportional hazards model による対照薬群に対する相対リスク

4) PCP の既往歴がある CD4 細胞数が 200/mm³ 以下、カンジダ症又は原因不明の発熱を有する HIV 感染患者で TMP 又はサルファ剤に忍容性が認められない患者

5) ST 合剤に不耐容で CD4 細胞数が 200/mm³ 以下又はリンパ球が 15% 以下の HIV 感染患者又は PCP の既往歴がある患者

2) 国内における研究報告について

申請者は、厚生労働省 エイズ治療薬研究班では、平成 8 年 4 月からデータを集積しており、本剤はこれまでに ST 合剤不耐容例を対象に 496 例に提供されていると述べている。

機構は、これまでに本剤が提供された全症例の成績をまとめて提出するよう求めたところ、申請者より、平成 13 年度から平成 20 年度の症例 237 例をまとめた下表⁸³⁾が提出された。

厚生労働省エイズ治療薬研究班の総括・分担報告書における本剤の有効性 (平成 13 年度から平成 20 年度の総括・分担報告書)

報告年度	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	Total
データ採用患者数	17	22	6	18	29	37	49	59	237
症状の程度									
著効	5	6	2	5	6	9	9	11	53
有効	3	3	1	5	3	8	9	11	43
不変	5	2	1	8	12	5	13	13	59
無効	2	2	0	0	4	1	2	1	12

⁸³⁾ 申請者は、平成 8 年度から平成 12 年度の総括・分担報告書は入手できなかったこと、また、平成 21 年度の総括・分担報告書には有効性に関する記載がなかった旨を述べている。

不明又は未記入	2	9	2	0	4	14	16	23	70
---------	---	---	---	---	---	----	----	----	----

機構は、上記の 1) 及び 2) を踏まえて、PCP の治療に対する本剤の有効性について、以下のよう判断した。

①海外臨床試験では、剤形が異なるものの、軽症から中等症の PCP 患者における本薬（錠剤）群の有効率は、ST 合剤群又はペンタミジン群と同様であったこと、②ガイドライン、教科書等において、本薬が代替薬として記載され推奨されていること（「4. (iii) <提出された試験の概略> (3) ガイドライン及び教科書等における記載」の項、参照）、③国内臨床研究では ST 合剤不耐容例に対する代替薬として本剤が使用されている実態があることを踏まえると、本剤の PCP の治療に対する有効性は期待できると判断した。ただし、海外臨床試験（33384-03 及び 33384-05 試験）において、本薬（錠剤）群での効果不足による無効率は対照薬群と比べて高い傾向が認められたこと、重症例における本剤の有効性については明確ではないことから、本剤の投与対象については、「4 (iii) <審査の概略> (3) 効能・効果及び臨床的位置づけについて」の項で議論したい。

また、機構は、上記の 1) 及び 2) を踏まえて、PCP の発症抑制に対する本剤の有効性について、以下のよう判断した。

①海外臨床試験では、CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下の PCP 発症のハイリスク HIV 感染患者において、本剤群の有効率はペンタミジン吸入群又はダブソン群と同様であったこと、②国内外ガイドライン及び教科書等の記載において、本薬が代替薬として推奨されていること（「4. (iii) <提出された試験の概略> (3) ガイドライン及び教科書等における記載」の項、参照）、③国内臨床研究では ST 合剤不耐容例に対する代替薬として使用されている実態があることを踏まえると、CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下の本剤の PCP 発症の可能性のある HIV 感染患者に対する PCP 発症抑制効果は期待できると判断した。

(2) 安全性について

機構は、PCP の治療及び発症抑制に対する本剤の安全性については、以下の検討を踏まえて忍容可能と考えるものの、皮膚障害、胃腸障害、肝機能異常については、その発現状況に注意が必要であり、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 海外臨床試験成績における安全性について

①PCP の治療を目的とした海外臨床試験成績

PCP の治療を目的とした海外臨床試験 3 試験（33384-03 試験、33384-05 試験、115-202 試験）において、各試験のいずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常を除く）は、下表のとおりであった。また、各試験のいずれかの群で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常は下表のとおりであった。

33384-03 試験のいずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

有害事象名	本薬（錠剤）群 N=203 n (%)	ST 合剤群 N=205 n (%)	P 値
悪心	43 (21)	90 (44)	<0.001
発疹 ^{a)}	47 (23)	69 (34)	0.018
嘔吐	29 (14)	72 (35)	<0.001
発熱	28 (14)	52 (25)	0.003
頭痛	33 (16)	44 (22)	0.174
下痢	39 (19)	15 (7)	<0.001
便秘	7 (3)	35 (17)	<0.001
不眠症	20 (10)	18 (9)	0.719
口腔カンジダ症	11 (5)	21 (10)	0.069
合計	127 (63)	134 (65)	0.557

a) 斑状丘疹状皮疹を含む

33384-03 試験のいずれかの群で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常

	本薬（錠剤）群 N=203 (%)	ST 合剤群 N=205 (%)
貧血 (ヘモグロビン < 8.0 g/dL)	6	7
好中球減少症 (ANC<750 /mm ³)	3	9
ALT 増加(>5×ULN)	6	16
AST 増加 (>5×ULN)	4	14
血中 ALP 増加 (>2.5×ULN)	8	6
血中アミラーゼ増加 (>1.5×ULN)	7	12
低ナトリウム血症 (<0.96×LLN)	7	26

ULN (upper limit of normal range) : 基準値上限

LLN (lower limit of normal range) : 基準値下限

33384-05 試験のいずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象

有害事象名	本薬（錠剤）群 n=73 n (%)	ペンタミジン群 n=71 n (%)
発熱	29 (40)	18 (25)
悪心	16 (22)	26 (37)
発疹	16 (22)	9 (13)
下痢	15 (21)	22 (31)
不眠症	14 (19)	10 (14)
頭痛	13 (18)	20 (28)
嘔吐	10 (14)	12 (17)
咳嗽	10 (14)	1 (1)
腹痛	7 (10)	8 (11)
口腔モリニア症	7 (10)	2 (3)
疼痛	7 (10)	7 (10)
発汗	7 (10)	2 (3)
無力症	6 (8)	10 (14)
浮動性めまい	6 (8)	10 (14)
不安	5 (7)	7 (10)
食欲不振	5 (7)	7 (10)
消化不良	4 (5)	7 (10)
味覚異常	2 (3)	9 (13)
低血糖	1 (1)	11 (15)

低血圧	1 (1)	7 (10)
合計	46 (63)	51 (72)

33384-05 試験のいずれかの群で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常

臨床検査値異常	本薬（錠剤）群 n=73 (%)	ペンタミジン群 n=71 (%)
貧血（ヘモグロビン<8.0 g/dL）	4	9
好中球減少症（ANC<750/mm ³ ）	5	9
低ナトリウム血症（<0.96×LLN）	10	10
高カリウム血症（>1.18×ULN）	0	5
ALP 増加（>2.5×ULN）	5	2
高血糖（>1.8×ULN）	9	13
AST 増加（>1.5×ULN）	0	5
血中アマラーゼ増加（>1.5×ULN）	8	4
血中クレアチニン増加（>1.5×ULN）	0	7

また、本剤を用いた 115-202 試験において、10%以上の発現が認められた有害事象は、発熱が 33%（27/82 例）、悪心が 30%（25/82 例）、発疹（斑状丘疹状皮疹を含む）及び下痢が各 28%（23/82 例）、頭痛及び多汗症が各 15%（12/82 例）、腹痛が 13%（11/82 例）、口腔カンジダ症及び副鼻腔炎が 11%（9/82 例）、不眠症、無力症及び消化不良が各 10%（8/82 例）であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は貧血 3 例、血中アマラーゼ増加 2 例、血小板減少、AST 増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加 各 1 例であり、いずれも 5%以下の発現率であった。

申請者は、PCP の治療における本剤の安全性について、以下のように説明している。

海外臨床試験において、高頻度に発現した有害事象は、頭痛、悪心、下痢、嘔吐及び発熱であった。また、33384-03 及び 33384-05 試験において、本薬（錠剤）群の有害事象の発現率は、ST 合剤群及びペンタミジン群と同程度であった。一方、重篤な有害事象の発現頻度では、本薬（錠剤）群は ST 合剤群に比べ有意に低く [本薬（錠剤）群 9%、ST 合剤群 24%、 $p=0.006$]、投与中止に至った有害事象の発現率についても ST 合剤群に比べて低く [本薬（錠剤）群 9%（19/203 例）、ST 合剤群 24%（50/205 例）]、ペンタミジン群に比べても低かった [本薬（錠剤）群 7%（5/73 例）、ペンタミジン群 41%（29/71 例）]。本薬（錠剤）群で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象で高頻度に発現した事象は皮疹であった。臨床検査におけるヘモグロビン、白血球数及び血小板数の減少は、投与中及び追跡期間中にも認められており、免疫不全を有する HIV 感染患者に特有の事象と考えられた。最も高頻度で認められた臨床検査値異常は ALT 増加であり、投与中又は追跡期間中に処置なく消失した。本薬（錠剤）と肝機能値異常の因果関係は不明であるが、重度の肝機能障害を有する患者に治療を行う必要がある場合は、慎重に観察する必要があると考える。また、33384-03 試験では、本薬（錠剤）群に比べ ST 合剤群で白血球減少症、ALT 増加又は AST 増加、血中クレアチニン増加、低ナトリ

ウム血症の発現頻度が高く、血液学的及び血液生化学検査値異常（特に肝機能値異常）により投与中止に至る頻度が高かった。死亡率はST合剤群と比較して本薬（錠剤）群の方が高く、細菌性肺炎又は敗血症による死亡が多かった。

以上を踏まえて、本薬（錠剤）の有害事象の発現率はST合剤群及びペントミジン群と差はないものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は両剤よりも発現頻度が低く、PCP治療を目的とした本剤の忍容性が確認された。ただし、本剤は細菌、ウイルス及び他の真菌に対しては効果が期待できないため、他の感染症の合併には注意する必要がある。

②PCPの発症抑制を対象とした臨床試験成績

海外臨床試験（115-213試験）における有害事象（臨床検査値異常を除く）の発現率は、下表のとおりであった。なお、申請者は、115-211試験では、投与中止に至った有害事象のみを集積したと述べている。

いずれかの群で15%以上の発現が認められた有害事象

有害事象名	本剤 750mg 群 n=188 (%)	本剤 1500mg 群 n=175 (%)	ペントミジン吸入群 n=186 (%)
下痢	42	42	35
発疹	46	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	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	15	11

臨床検査値について、ベースラインからの変動は、本剤群、ペントミジン吸入群ともに、臨床的に重要なベースラインからの変動はなく、各群間の差も認められなかった。重篤とされた臨床検査異常は本剤 750mg 群で 9 例（貧血 4 例、汎血球減少症、血中尿素上昇、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加及び低カリウム血症各 1 例）、本剤 1500mg 群で 1 例（肝機能異常）、ペントミジン吸入群で 6 例（貧血、及び汎血球減少症各 2 例、肝機能異常、及び低カリウム血症各 1 例）であった。

また、海外臨床試験（115-211 及び 115-213 試験）において、各試験のいずれかの群で 2% 以上の発現が認められた投与中止に至った有害事象は以下のとおりである。

各試験においていずれかの群で 2% 以上の発現が認められた投与中止に至った有害事象

115-211 試験			115-213 試験			
有害事象名	本剤 1500mg 群 n=536 (%)	ダブソン群 n=521 (%)	有害事象名	本剤 750mg 群 n=188 (%)	本剤 1500mg 群 n=175 (%)	ペントミジン吸入群 n=186 (%)

115-211 試験			115-213 試験			
有害事象名	本剤 1500mg 群 n=536 (%)	ダブソン群 n=521 (%)	有害事象名	本剤 750mg 群 n=188 (%)	本剤 1500mg 群 n=175 (%)	ペンタミジン 吸入群 n=186 (%)
全事象	24	26	全事象	16 ²	25 ²	7
発疹	6	9	発疹	6 ²	6 ²	0
悪心	4 ¹	1	悪心	3	3	0
嘔吐	2 ¹	1	嘔吐	3	2	0
下痢	3 ¹	<1	下痢	3	4 ²	0
発熱	1 ¹	3	気管支痙攣	0	0	2
過敏症	1 ¹	3	発熱	2	2	1
貧血	0 ¹	2	肺炎	2	1	1
			そう痒症	1	2	0
			肝機能値異常	1	2	0
			食欲不振	2	1	0

1. ダブソン群に対し p<0.05、Fisher's exact 検定
2. ペンタミジン群に対し p<0.025、Fisher's exact 検定

また、申請者は、PCP の発症抑制における本剤の安全性について、以下のように説明している。

115-213 試験では皮疹を除き有害事象の発現率は本剤 750mg 群、本剤 1500mg 群とペンタミジン吸入群とで同程度であり、有害事象の発現率と本剤の用量に相関は認められなかった。重篤な有害事象の発現率も同程度であった [本剤 750mg 群、本剤 1500mg 群とペンタミジン吸入群で各々 23% (43/188 例)、21% (36/175 例)、19% (35/186 例)]。死亡率は本剤群と対照薬 (ペンタミジン吸入群及びダブソン群) と同程度 [115-213 試験: 本剤 750mg 群、本剤 1500mg 群とペンタミジン吸入群で各々 22% (42/188 例)、15% (27/175 例)、19% (36/186 例)、115-211 試験: 本剤 1500mg 群とダブソン群で各々 43% (232/536 例)、40% (208/521 例)] であり、通常の HIV 感染患者の死亡率と同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 750mg 群、本剤 1500mg 群及びペンタミジン吸入群で各々 16% (16/188 例)、25% (44/175 例) 及び 7% (35/186 例) であり、本剤群の方が、局所投与 (吸入投与) であるペンタミジン吸入群より高かった。また、組み入れ時に PCP 発症抑制薬の投与を受けていなかった被験者では、投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群 24% (131/536 例)、ダブソン群 26% (135/521 例) であり、ダブソン群より低かった。臨床検査では本剤と関連する臨床的に重要なベースライン値からの変動は認めず、ペンタミジン吸入群又はダブソン群との有意差も認められなかった。

以上より、投与中止に至った有害事象の発現率は、ペンタミジン吸入群より本剤群で高かったものの、有害事象、重篤な有害事象の発現率では本剤群とダブソン群及びペンタミジン吸入群と差はなく、PCP の発症抑制における本剤の長期投与での忍容性が確認された。

2) 海外の製造販売後の安全性情報について

PSUR において、1992 年の承認以降 2008 年 11 月 30 日までに累計 583 件の有害事象が報告⁸⁴されている。2005 年 12 月 1 日～2008 年 11 月 30 日までに報告された安全性情報がまとめられてお

⁸⁴ 医療関係者において確認されていない報告及び規制当局からのみ報告された非重篤な報告は除く

り、この期間に本剤は2005年度128,324例⁸⁵、2006年度141,029例、2007年度155,048例に使用されたと推測され、469件の有害事象が報告されている。重篤な有害事象は、血液及びリンパ系障害8件（貧血2件、汎血球減少症、溶血、溶血性貧血、白血球減少症、好中球減少症及び無顆粒球症各1件）、肝胆道系障害4件（急性肝不全、肝細胞損傷、黄疸及び肝硬変各1件）、臨床検査10件（肝酵素上昇、ALT上昇及びAST上昇各3件、トランスアミナーゼ上昇1件）、皮膚及び皮下組織障害4件（血管浮腫、表皮壊死、多形紅斑及び中毒性表皮壊死融解症各1件）全身障害及び投与局所様態2件（多臓器不全及び形成不全各1件）、心臓障害1件（心室性不整脈）、代謝及び栄養障害3件（低血糖2件、乳酸アシドーシス1件）、筋骨格系及び結合組織障害1件（横紋筋融解症）、腎及び尿路障害1件（急性腎不全）、呼吸器、胸部及び縦隔障害2件（低酸素症及び喉頭浮腫各1件）感染症及び寄生虫症1件（PCP）であった。

3) ガイドライン、教科書等における安全性の記載

本剤の安全性について、海外のガイドラインでは、頭痛、悪心、下痢、発疹及び肝機能値異常が挙げられており、各種教科書では、皮膚病変、消化器病変及び肝機能異常が挙げられている。また、複数の教科書で、ST合剤に比べて本剤の忍容性が高い旨が記載されている。

4) 国内研究報告における安全性について

申請者は、厚生労働省エイズ治療薬研究班では、平成8年4月からデータを集積しており、本剤はこれまでに496例に提供されていると述べている。

機構は、これまでに本剤が提供された全症例の成績をまとめて提出するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

平成16年度から平成21年度の症例482例のうち、有害事象が報告された42例におけるデータをまとめた⁸⁶。

有害事象の発現率⁸⁷は、8.7%（42/482例）であり、発現頻度が最も高かった事象は皮疹（薬疹、発赤、紅斑等の皮膚障害を含む）3.3%（16/482例）であり、そのうち13例が本剤との因果関係が否定できないと判定された。次いで、肝障害/肝機能障害が1.9%（9/482例）、発熱及び血球減少（白血球、好中球、血小板を含む）が各1.7%（8/482例）に認められ、そのうち各々8例、4例及び6例が本剤との関連性が否定できないと判断された。これらの有害事象の程度は、肝障害/肝機能障害の重篤例の2例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。また、転帰は重篤例の事象も含め、いずれも軽快又は回復であった。

機構は、上記の1)～4)を踏まえて、本剤の安全性について、以下のように考える。

PCP治療を対象とした海外臨床試験成績（33384-03試験、33384-05試験、115-202試験）のうち、本薬（錠剤）群の有害事象の発現率は対照薬群（ST合剤群及びペンタミジン群）と比べて、

⁸⁵ 本剤の標準投与量を1日1500mg（10mL）21日間服用したと仮定し、販売量から推定された

⁸⁶ 申請者は、平成8年度から平成12年度の総括・分担報告書は入手できなかったこと、また、平成13年度から平成15年度の総括・分担報告書には安全性に関する記載がなかった旨を説明している。

⁸⁷ 申請者は、これらの報告は担当医師からの自主的な報告をまとめたもののため、正確な発現率を示すものではないが、参考として、本剤提供患者数を母数として発現率を算出したと述べている。

大きく増加する傾向にはないこと、重篤な有害事象の発現率についても、対照薬群に比べて低い傾向が認められると考えることから、PCP 治療時の安全性については特段の問題はないと考える。

また、PCP の発症抑制を対象とした海外臨床試験成績（115-211 及び 115-213 試験）において、有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は本剤群とペンタミジン吸入群とで大きな違いは認められていないものの、投与中止に至った有害事象については、ペンタミジン吸入群より本剤群の方が高い頻度で認められていることから、本剤は PCP の発症抑制において、ペンタミジン吸入投与と比べ忍容性に劣る可能性は否定できないと考える。ただし、国内外ガイドライン及び教科書に記載されているように、本剤は ST 合剤より副作用が少なく忍容性が高いとされていること及び第一選択薬である ST 合剤に不耐容である場合の選択肢の一つとして推奨されており、本剤の PCP の発症抑制における安全性について大きな問題はないと考える。

なお、上記の海外臨床試験の本薬（錠剤）群又は本剤群で認められた比較的発現率の高い事象のうち、国内外ガイドライン及び教科書、製造販売後の安全性情報及び国内臨床研究などの報告においても、皮膚障害、胃腸障害及び肝機能障害が挙げられていることから、これらの有害事象については、以下で詳細を確認したいと考える。

5) 皮膚障害について

機構は、皮膚障害の有害事象について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

主な海外臨床試験で発現した皮膚障害の発現頻度について、33384-03 試験では、発疹が本薬（錠剤）群 23%（47/203 例）及び ST 合剤群 34%（69/204 例）、そう痒症が本薬（錠剤）群 5%（11/203 例）及び ST 合剤群 9%（18/204 例）であり、皮膚障害の発現率は ST 合剤と比較し低かった。33384-05 試験では、発疹が本剤群 22%（16/73 例）及びペンタミジン群 13%（9/71 例）、115-213 試験では、発疹が本剤 750mg 群で 46%⁸⁸（188 例中）、本剤 1500mg 群で 39%（175 例中）、ペンタミジン吸入群で 28%（186 例中）であり、ペンタミジン吸入投与と比較して発現率が高い傾向が認められた。発疹により投与中止に至った症例は、33384-03 試験では本薬（錠剤）群 3.9%（8/203 例）、ST 合剤群 7.8%（16/204 例）、33384-05 試験では本薬（錠剤）群 4%（3/73 例）、ペンタミジン群 6%（4/71 例）、115-213 試験では本剤 1500mg 群 6%（11/175 例）、ペンタミジン吸入群 0%（0/186 例）であった。また、皮膚障害の有害事象の重症度については、33384-03 試験及び 115-213 試験における発現例ではほとんどが軽症又は中等症であった。

国内の使用実態では、平成 16 年度～平成 21 年度の 6 年間に厚生労働省エイズ治療薬研究班から 482 例に本剤が提供され、有害事象は担当医師からの自発報告であるため頻度は不明であるが、皮膚障害（発疹、皮疹、発赤など）が 16 例報告され、そのうち 13 例は本剤との因果関係は否定できないと判断されており、その程度はすべて軽度又は中等度であった。その他、本剤を使用した 36 例中、発現した有害事象は発熱、皮疹、汎血球減少症が各 1 例であり、ST 合剤、ペンタミジンと比較して有害事象は少ない傾向がみられたとの報告⁸⁹、及び本剤を使用した 78 例中、発疹などの副作用で投与を中止したのは 8 例（10.3%）であり、多くは予防投与も含めて長期投与が

⁸⁸ 本試験の結果はパーセント表示だけが記載されており、症例数の表示はなかった。

⁸⁹ 日本胸部臨床. 2010;69:131-136.

可能であったとの報告⁹⁰がある。

33384-03 試験における有害事象の発現と薬物血中濃度の関連性が検討された公表論文⁹¹によると、本剤群における皮疹の発現率は23% (47/203 例) であり、その発現時期の中央値は本薬（錠剤）服用開始後 12 日目であった。一方、ST 合剤群における皮疹の発現率は32% (69/205 例) であり、その発現時期の中央値は 10 日目であった。両薬剤とも薬剤投与開始 2 週目に発現していた。また、定常状態での薬物血中濃度が高いほど (>20µg/mL) 発現頻度が高い傾向が認められた (P < 0.05、Fisher's exact test.)。

以上より、海外臨床試験成績から皮膚障害の発現頻度は ST 合剤より低く、ペンタミジンより高い傾向が認められた。しかしながら、その重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、発疹により投与中止に至った症例は 5%前後であったと報告されていることから、本剤の皮膚に関連する有害事象は発現頻度及び重症度において許容できると考えられ、重篤な疾患である PCP 治療への影響は少ないと考える。

機構は、以下のように考える。

皮膚障害の発現頻度は、本剤の方が ST 合剤より低く、本剤の方が優れていると考えるが、第二選択薬であるペンタミジンとの比較では、本剤の方が皮膚障害の発現頻度が高い傾向にあることから、第二選択薬として本剤の使用を検討する際には、重要な情報となるため、医療現場への情報提供が必要と考える。また、重症度については、重篤な皮膚障害の報告もあることから、皮膚障害の発現時期及び重篤度についても臨床現場へ情報提供するとともに、製造販売後には、皮膚障害に関して詳細に情報収集をする必要があると考える。

6) 胃腸障害について

機構は、胃腸障害の有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

主な海外臨床試験で発現した胃腸障害は、以下の通りである。

33384-03 試験及び 33384-05 試験で発現した胃腸障害

33384-03 試験			33384-05 試験		
有害事象名	本薬（錠剤）群 n=203 n (%)	ST 合剤群 n=204 n (%)	有害事象名	本薬（錠剤）群 n=73 n (%)	ペンタミジン群 n=71 n (%)
悪心	43 (21)	90 (44)	悪心	16 (22)	26 (37)
嘔吐	29 (14)	72 (35)	嘔吐	10 (14)	12 (17)
下痢	39 (19)	15 (7)	下痢	15 (21)	22 (31)
便秘	7 (3)	35 (17)	便秘	4 (5)	4 (6)
			腹痛	7 (10)	8 (11)
			食欲不振	5 (7)	7 (10)
			消化不良	4 (5)	7 (10)

115-213 試験で発現した胃腸障害

有害事象名	本剤 750mg 群	本剤 1500mg 群	ペンタミジン吸入群
-------	------------	-------------	-----------

⁹⁰ 日本エイズ学会誌. 2006;8:368

⁹¹ J Infect Dis. 1995;171:1295-1301.

	n=188 (%)	n=175 (%)	n=186 (%)
下痢	42	42	35
悪心	32	26	23
腹痛	21	20	20
嘔吐	22	15	11

115-213 試験では、ペンタミジンが局所投与（吸入投与）であるため本剤群での発現率が一般的に高いが、33384-03 試験及び 33384-05 試験では、ST 合剤群又はペンタミジン群に比べて、本薬（錠剤）群での発現率は低い傾向が示されている。ただし、下痢に関してはペンタミジン群より発現率は低いものの、ST 合剤よりは高いことが示されている。しかしながら、胃腸障害により投与中止に至った症例は、33384-03 試験では、本薬（錠剤）750mg 群では嘔吐 1.0% (2/203 例)、悪心 0.5% (1/203 例)、下痢 0.5% (1/203 例)、33384-05 試験では、本薬（錠剤）750mg 群では 0%、115-213 試験では、本剤 1500mg 群では嘔吐 2% (4/175 例)、下痢 4% (7/175 例)、悪心 3% (5/175 例) であった。

以上より、海外臨床試験成績から悪心、嘔吐の発現頻度は ST 合剤よりも低いものの、下痢の発現頻度は ST 合剤よりも高いことが示された。しかしながら、これら胃腸障害により投与中止に至った症例は 4% 以下であったことから、重篤な疾患である PCP 治療への影響は少ないと考える。ただし、本剤は食事とともに服用することにより吸収が促進されることから、投与中に嘔吐、下痢を有する患者には注意が必要であり、これらの症状がみられた場合には、他剤への変更等を考慮する必要があると考える。

また、本剤投与中に下痢を発現した場合の安全性について、33384-03 試験では、ベースライン特性の解析から組み入れ時に下痢を有する患者で死亡率及び無効率が高くなる傾向が認められている。本薬（錠剤）群における死亡は、組み入れ時に下痢を有していた症例で 22% (9/44 例)、下痢を有していなかった症例で 3.4% (4/119 例) であった。当該試験において下痢を有していた被験者の定常状態での本薬の血漿中濃度（中央値）は、下痢を有していなかった被験者より低く、血漿中濃度が臨床効果に影響していることが示唆された。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験成績から、胃腸障害のうち下痢の発現が認められており、解析結果からは、下痢により本薬の血漿中濃度の低下をきたし、さらには臨床効果を低下させ死亡率及び無効率の増加に寄与したことが推測されることから、本剤投与に際して、下痢の発現に注意するとともに、下痢が発現した場合には本剤の投与を中止し、他の薬剤への変更を検討する旨を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後には、胃腸障害の発現と本剤の有効性との関係、薬剤の変更の有無、患者の転帰等、詳細に情報収集することが必要と考える。

7) 肝機能障害について

機構は、肝機能障害の有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

33384-03 試験及び 33384-05 試験で認められた肝機能検査値異常の発現率は、以下の通りであ

る。

33384-03 試験及び 3338-05 試験で認められた肝機能検査値異常

33384-03 試験	本薬（錠剤）群 n (%)	ST 合剤群 n (%)	3338-05 試験	本薬（錠剤）群 n (%)	ペンタミジン 群
ALT 増加 (U/L)			ALT 増加		
1.6～5×施設基準値上限	47 (26)	50 (28)	Grade1	13 (22)	13 (24)
>5×施設基準値上限	11 (6)	29 (16)	Grade2	0 (0)	1 (2)
			≥Grade3	0 (0)	1 (2)
AST 増加 (U/L)			AST 増加		
1.6～5×施設基準値上限	37 (21)	49 (27)	Grade1	10 (15)	12 (19)
>5×施設基準値上限	7 (4)	25 (14)	Grade2	0 (0)	2 (3)
			≥Grade3	0 (0)	1 (2)
血中 ALP 増加(U/L)			血中 ALP 増加		
1.25～2.5×施設基準値上 限	17 (9)	21 (11)	Grade1	9 (14)	5 (8)
>2.5×施設基準値上限	14 (8)	12 (6)	Grade2	3 (5)	1 (2)
			≥Grade3	0 (0)	0 (0)
血中ビリルビン増加(mg/dL)			血中ビリルビン増 加		
1.25～2.5×施設基準値上 限	5 (3)	2 (1)	Grade1	1 (2)	1 (2)
>2.5×施設基準値上限	2 (1)	4 (2)	Grade2	1 (2)	0 (0)
			≥Grade3	0 (0)	1 (2)

本薬（錠剤）群の肝機能検査値異常の発現率は ST 合剤群と比較し同程度か若干低い傾向が認められ、ペンタミジン群と同程度であることが示唆された。また、肝機能異常により投与中止に至った症例は、33384-03 試験では本薬（錠剤）群 2.5%（5/203 例）、ST 合剤群 7.4%（15/204 例）、33384-05 試験では本薬（錠剤）群及びペンタミジン群ともに 0%、115-213 試験では本剤群 2%（3/175 例）、ペンタミジン吸入群 0%（0/186 例）であった。

国内の使用実態について、平成 16 年度～平成 21 年度の 6 年間に厚生労働省エイズ治療薬研究班から 482 例に本剤が提供され、有害事象は担当医師からの自発報告であるため頻度は不明であるが、肝障害又は肝機能障害が 9 例報告された。そのうち 8 例は本剤との因果関係は否定できないとされ、重篤な肝障害又は肝機能障害が 2 例報告されているが、転帰は回復又は軽快と報告されている。

以上より、海外臨床試験成績から肝機能異常の発現頻度は ST 合剤と同程度か若干低い程度であり、その重症度は ST 合剤よりも低いことが示唆された。また、肝機能異常により投与中止に至った症例は 3%以下と低頻度であったことから、重度の肝障害に至る頻度は低いと考えられ、重篤な疾患である PCP 治療への影響は少ないと考える。

機構は以下のように考える。

海外臨床試験成績では肝機能検査値異常の発現率は他の PCP 治療薬と比較して高くないものの、海外の臨床試験及び国内の研究報告において重篤な肝機能障害又は肝障害が報告されている。国内報告の重篤例のうちの 1 例では ALT が 1000U/L を超えていた。したがって、本剤の使用にあたっては、肝機能障害又は肝障害に注意する必要があるとあり、製造販売後には情報収集が必要であると考える。

(3) 効能・効果及び臨床的位置づけについて

機構は、(1) 有効性についての項、(2) 安全性についての項及び以下の内容の議論を踏まえると、適応症として、「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」とし、適応菌種として「ニューモシスチス・イロベチー」とすることは可能であると判断した。

また、本剤の臨床的位置づけについて、海外臨床試験の成績、国内研究報告、ガイドライン及び教科書等の記載を踏まえると、PCP の治療及び発症抑制のいずれについても、ST 合剤不耐容の場合の代替薬とすることが適切であると考ええる。また、PCP 治療における本剤の対象患者は軽度から中等症の症例とすべきであり、添付文書等でその旨を注意喚起すべきと考ええる。

また、海外臨床試験では、HIV 感染患者を対象に実施されているものの、以下の「4. (iii) (3) 2) ②非 HIV 感染患者への投与について」の項の議論を踏まえると、本剤の投与対象に非 HIV 感染患者を含めることも可能ではないかと考える。

上記の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

1) 効能・効果について

①適応症について

機構は、PCP に対する治療及び発症抑制に対する本薬（錠剤）及び本剤の有効性は期待できると判断したこと、及び安全性については忍容性に特段の問題はないと考えたことから、「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」を適応症とすることは了承可能であると判断した。

ただし、PCP に対する治療効果については、有効性を検討した臨床試験では、本症の軽症から中等症までの症例であり、重症に対する検討はなされていなかったこと、ST 合剤との比較試験（33384-03 試験）では、効果不良による無効例が、本剤群において ST 合剤群と比べて多い傾向が認められた点については、情報提供を行うべきであると考ええる。さらに、PCP の治療を対象とした海外試験における死亡例のうち、PCP 以外の感染症による死亡例が複数報告されていることから、本剤投与中に、他の感染症の合併などの発現には十分留意する必要がある旨を注意喚起すべきと考ええる。

また、PCP の発症抑制については、HIV 感染患者を対象とした PCP の発症抑制に関する臨床試験（115-211 試験及び 115-213 試験）における組み入れ基準並びにガイドライン及び教科書等における記載を踏まえると、HIV 感染患者における本剤の投与対象は、CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下の患者とすることが適当であると考ええる。

②適応菌種について

申請者は、適応菌種について、以下のように説明している。

PCP は、酵母様真菌である *P. jirovecii*（ニューモシスチス・イロベチー）によって引き起こされる肺炎である。かつて、ヒトの本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、PCP の原因とされた *P. carinii* は 1909 年にラットの感染から検出された菌種であり、現在では、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ている。以上のこと

から、適応菌種は「ニューモシスチス・イロベチー」とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

非臨床薬理試験においては、主に *P. carinii* を用いて試験が実施されており、*P. jirovecii* に対する効果は不明確であるものの（「3. (i) <審査の概略> (2) 効果を裏付ける試験に用いられた菌種について」の項、参照）、海外臨床試験において、ヒトにおける本薬（錠剤）又は本剤投与時の有効性が示されていること等も踏まえると、適応菌種として「ニューモシスチス・イロベチー」とすることは可能と判断した。

2) 臨床的位置づけについて

①PCP の治療及び発症抑制に対する臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、PCP の治療又は発症抑制に関する海外の臨床試験成績、教科書及びガイドラインの記載を確認した結果、以下のように考える。

本邦では ST 合剤又はペンタミジンを使用した半数以上の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が確認されたことを踏まえ、本剤は、ST 合剤に不耐容の症例に使用されることは、新たな選択肢となり、意義のあるものと考ええる。本剤の使用にあたっては、関係学会と協力し、本剤を含めた PCP 治療及び発症抑制に関するガイドライン等を早急に整備することが必要であると考ええる。

②非 HIV 感染患者への投与について

機構は、非 HIV 感染患者の PCP 治療及び発症抑制における本剤の臨床的位置づけについて、これまでに得られている情報を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

癌及び臓器移植後にステロイド等の免疫抑制剤を投与されている患者、関節リウマチで TNF (Tumor Necrosis Factor) 阻害療法を受けている患者では、PCP の発症リスクが高いことが知られている⁹²。厚生労働省研究班（免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 2005）では、非 HIV 感染患者の免疫抑制状態における PCP 予防の基準を示している。また、抗 TNF- α 抗体製剤（インフリキシマブ）の製造販売後全例調査（5000 例）では、PCP の発症は 22 例（0.4%）で、結核の発症（14 例：0.3%）を上回ったことが報告されている⁹³。リウマチ性疾患に対して ST 合剤を使用した報告では、有害事象が 28%（22/78 例）に認められた⁹³。非 HIV 感染患者では、症状が急速に進行し致死率も 30～60% と高いことから、早期診断及び治療が重要となる⁹⁴。非 HIV 感染患者における PCP 治療及び予防レジメンは HIV 感染者と同様であり、ST 合剤が無効及び ST 合剤の使用が困難な PCP 患者に対しては有用な治療・予防薬であると考ええる。

また、非 HIV 感染患者に対する本剤の使用について、以下の 6 報の公表文献があり、教科書⁹⁵においては、肺移植患者では、PCP を発症するリスクがあることから、発症抑制を目的と

⁹² Mayo clin Proc. 2007; 71: 1041-1049.

⁹³ リウマチ科. 2007;37:365-371.

⁹⁴ Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition.、リウマチ科. 2007;37:365-371.、N Engl J Med. 2004;350:2487-2498.

⁹⁵ Applied Therapeutics 9th Edition. 70-7～70-12、35-9、35-10

して本剤を用いる旨の記載があった。

公表文献とその主な内容

公表文献	対象疾患	対象症例数	目的	用量	有効性	安全性
Colby <i>et al. Bone marrow Transpl.</i> 1999;24(8):897-902.	自家末梢血幹細胞移植後	39例 (本剤 19、ST合剤 19)	予防	1500mg QD	—	ST合剤で8例が中止
Meyers, <i>Liver Transpl.</i> 2001;7(8):750-751.	肝移植後	28例 (投与1年、観察37カ月)	予防	750mg QD	発症なし	下痢(7)、腹部膨満感あるいは腹痛(3)、味覚異常(1)、頭痛(1)、めまい(1名、肝機能検査値の上昇(1))
Douzinis EE <i>et al. Scand J Infect Dis.</i> 2010;42(1):76-78.	G6PD欠損症	1例	治療	本薬(錠剤) 750mg TID	回復	
Ganière, <i>et al. Nat Clin Pract Oncol.</i> 2006;3:339-343.	多形性膠芽腫	1例	治療	本剤 750mg BID	回復	
Rodriguez <i>et al. Clin Infect Dis.</i> 2004;38:e76-78.	臓器移植	2例	予防	1500mg 週3 750mg QD	発症	
Kester, <i>et al. Clin Infect Dis.</i> 1996;22:1111-1112.	CLL	1例	治療		回復	
Fishman JA. <i>Clin Infect Dis.</i> 2001;33:1397-1405.	Phase1 腎移植後	5例	予防	1000mg QD		
	Phase2 臓器移植	44例 (腎25、肝14、心5)	予防	1000mg QD	3例で発症	39/44例が6カ月の投与完遂 5例が不耐容(2例:胃腸障害、3例:治療変更)

機構は、以下のように考える。

癌及び臓器移植後にステロイド等の免疫抑制剤を投与されている患者、関節リウマチで生物製剤を含む免疫抑制療法を受けている患者では、PCPの発症リスクが高いことが知られていること、*P. jirovecii*に対する本剤の感受性は、対象患者の違いにより異なるとは考えにくいこと、また、教科書においては、非HIV感染患者のPCP治療及び予防のレジメンとして、本剤がST合剤の代替治療として記載されていること(「4. (iii) <提出された試験の概略> (3) ガイドライン及び教科書等における記載」の項、参照)、肺移植患者では、PCPを発症するリスクがあることから、発症抑制を目的として本剤を用いる旨が記載されていること⁹⁶、上記の公表論文において非HIV感染患者においてもST合剤に不耐容の場合など、本剤の投与がなされている実態があることを踏まえると、非HIV感染患者においても本剤の必要性は高く、本剤の投与対象とすることも可能ではないかと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の1)及び2)の議論を踏まえると、PCPの治療及び発症抑制に対する本剤の用法・用量は了承可能と判断した。

⁹⁶ Applied Therapeutics 9th Edition. 70-7~70-12、35-9、35-10

以上の機構の判断、及び PCP の治療の用法・用量として 1500mg QD を設定する必要性については、国内の使用実態等も踏まえた上で、専門協議にて議論したいと考える。

1) PCP の治療に対する用法・用量

申請者は、PCP の治療における用法・用量の適切性について、以下のとおり説明した。

海外第 I / II 相試験 (33384-02 試験) では、軽症～中等症の PCP 患者に対する本薬 (錠剤) の有効性及び安全性を検討するため、5 種類の用法・用量にて評価した。その結果、5 種類の用法・用量においては、有効性及び安全性に相違はなく、本薬 (錠剤) の用法・用量として、750mg TID を選択した。また、海外第 III 相試験 (33384-03 試験) では、本薬 (錠剤) の治療効果と定常状態での平均血漿中濃度のロジスティック回帰分析を実施した結果、本薬 (錠剤) の治療効果は平均血漿中濃度に相関すること、平均血漿中濃度が 15～25 μ g/mL の症例で十分な有効性 (予測有効率: 95.5～98.8%) が得られていることが示唆された。

本薬は、錠剤を先行して開発したが、錠剤の BA は低く、治療効果に影響するものと考えたため、その後吸収性を高めるために懸濁液を開発した。本剤の臨床薬理試験 (115-301 試験) では、本薬 (錠剤) 750mg 及び本剤 750mg を食後投与した際の BA は各々 23 \pm 11% 及び 47 \pm 15% であり、約 2 倍となった。海外第 II 相試験 (115-202 試験) で、本剤 1000mg QD 群、750mg BID 群、1500mg QD 群及び 1000mg BID 群の薬物動態を検討した結果、定常状態での本薬の平均血漿中濃度 (中央値) は、各々 8.9 μ g/mL⁹⁷、22.5 μ g/mL、18.1 μ g/mL、及び 26.5 μ g/mL であった。本剤 750mg BID 又は 1500mg QD での定常状態での平均血漿中濃度 (中央値) は 19.7 μ g/mL (6.1～40.6 μ g/mL) であり、15-25 μ g/mL の血漿中濃度を確保できることが示されたことから、本剤の用法・用量は 750mg BID 又は 1500mg QD が適当であると考えた。

機構は、本剤の用法・用量として、750mg BID 又は 1500mg QD が適切であると申請者が述べているにもかかわらず、申請用法・用量として、750mg BID のみを選択した経緯及び理由について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外試験成績からは、750mg BID 又は 1500mg QD において、理論的には同程度の有効性が期待できると考える。海外で治療の用法・用量として 750mg BID のみが選択された理由については、不明であるが、当時の HIV 薬の用法・用量が BID であったため、それに併せて 750mg BID が選択されたのではないかと考える。

機構は、以下のように考える。

海外承認用法・用量が 750mg BID のみと設定された経緯については、不明確であるものの、海外臨床試験における検討結果からは、750mg BID において、十分な有効血中濃度が得られると考えられること、海外ガイドライン及び教科書では、治療の用法・用量として 750mg BID が推奨されていること、国内の治療マニュアル (HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック第 2 版) においても PCP の治療として本剤 750mg BID が推奨されていることを踏まえると、治療に

⁹⁷ ST 合剤非併用例 (15 例) 及び ST 合剤併用例 (4 例) における定常状態での本薬の平均血漿中濃度 (中央値) 。

対する本剤の用法・用量を 750mg BID と設定することは可能と考える。

なお、1500mg QD についても本剤の用法・用量として設定すべきかどうかについては、国内使用実態等も踏まえて、専門協議において議論したい。

2) PCP の発症抑制における用法・用量

申請者は、発症抑制における用法・用量の適切性について、以下のとおり説明した。

115-213 試験では、ペンタミジン吸入と本剤 750mg QD、1500mg QD の比較試験が実施された。有効性評価項目である各イベントの発現率は、本剤 1500mg QD 群に比べ、本剤 750mg QD 群の方が低い傾向が認められた。投与終了/中止 30 日後までの PCP 発症率は、本剤 1500mg QD 群で 18%、本剤 750mg QD で 23%であった。死亡率は、本剤 1500mg QD 群で 15%、本剤 750mg QD で 22%であった。有害事象の発現率は本剤 1500mg QD 群で 98%、本剤 750mg QD で 96%であり、同程度であった。重篤な有害事象及び臨床的に重要な臨床検査値異常についても、いずれの群においても、ほとんど発現しなかった。以上より、PCP の発症抑制における本剤の用法・用量は 1500mg QD 投与が適当と考えた。

機構は、以下のように考える。

①海外臨床試験（115-213 試験）において、本剤 750mg QD に比べ本剤 1500mg QD の方が、PCP 発症率及び死亡率が高い傾向にあり、忍容性はいずれの用量も同程度であったこと、②海外臨床試験（115-211 試験）では、本剤 1500mg QD 群とダブソン群の比較試験が実施され、同程度の PCP 発症率、死亡率及び忍容性であったこと、及び③海外ガイドライン及び教科書では、発症抑制の用法・用量として 1500mg QD が推奨されていること、一方で、④750mg BID の用法・用量での予防的投与を目的とした試験は実施されていないことを踏まえると、発症抑制に対する本剤の用法・用量を 1500mg QD とすることは了承可能と判断した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容として、以下のように説明している。

国内での臨床使用経験例が限られていることから、①未知の副作用、②医薬品の使用実態下における副作用の発現状況、③安全性及び有効性に影響を及ぼす要因を把握することを目的とした使用成績調査〔調査期間：7年間、症例数：HIV 感染患者及び非 HIV 感染患者の合計 500 例⁹⁸、調査方式：中央登録方式〕を実施する予定である。

また、調査項目として、①施設情報、②患者背景、③) HIV 感染治療薬及び本剤の投与状況、④併用薬の投与状況、⑤併用療法、⑥患者の転帰、⑦臨床検査値の異常変動、⑧有害事象を設定する。

機構は、申請者の提案に加えて、以下の内容についても重点的に情報収集する必要があると考える。

⁹⁸ 申請者は、症例数の設定根拠として、海外臨床試験の安全性情報を参考に、0.6%以上の発現頻度を有する未知の副作用 1 例を 95%の確率で検出可能な症例数として設定したと述べている。

- ・胃腸障害、皮膚障害（重症度、発現までの日数など）について
- ・肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性及び有効性について
- ・前治療薬の情報及び本剤投与に至った理由、本剤投与時の患者の重症度（PCPの治療のみ）
- ・胃腸障害の発現と本剤の有効性の関係、薬剤の変更の有無

また、製造販売後臨床試験として、日本人における本剤投与時の薬物動態の情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断及びその他必要な検討内容については、専門協議で議論したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、GCP 実地調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の PCP 治療及び発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤は、PCP の治療及び発症抑制ともに、ST 合剤に不耐容な場合に使用すべきであり、その旨を医療現場に注意喚起するとともに、関係学会と協力し、本剤を含めた PCP 治療及び発症抑制に関するガイドライン等を早急に整備することが必要であると考えます。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・本剤の有効性及び安全性について
- ・効能・効果及び臨床的位置づけについて
- ・用法・用量について
- ・製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サムチレール内用懸濁液 15%
[一 般 名]	アトバコン
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 31 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、本剤はこれまでに海外において相当の使用実態があること、本邦においても厚生労働省エイズ治療薬研究班等による使用実態があることから、提出された資料を中心に国内外ガイドライン、教科書、公表文献等に基づき、本剤の PCP の治療及び発症抑制における有効性について検討し、新たな臨床試験を実施することなく、提出された資料及び国内外ガイドライン、教科書、公表文献等に基づき、本剤の有効性を判断する合理的な理由があるものと考え、その上で PCP の治療及び発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、①PCP の治療については、海外臨床試験成績（33384-03 試験、33384-05 試験、115-202 試験）において、本薬（錠剤）群の有害事象の発現率が対照薬群（ST 合剤群及びペンタミジン群）と比べて大きく増加する傾向にはないこと、重篤な有害事象の発現率についても、対照薬群に比べて低い傾向が認められると考えること、②発症抑制については、海外臨床試験成績（115-211 及び 115-213 試験）において、ペンタミジン吸入投与と比べ、本剤群では忍容性が劣る可能性は否定できないと考えるものの、国内外ガイドライン及び教科書に記載されているように、本剤は ST 合剤よりも副作用が少なく忍容性が高いとされていること及び第一選択薬である ST 合剤に不耐容である場合の選択肢の一つとして推奨されていることから、本剤の安全性については許容可能と考えた。ただし、皮膚障害、胃腸障害、肝機能異常等の発現頻度が高い有害事象については注意喚起するとともに、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。さらに、専門委員の意見を踏まえ、以下の点について検討を行った。

1) 胃腸障害について

一部の専門委員からは、下痢の有無と臨床効果との関連性について、現時点では不明であることから、本剤の投与中に下痢が発現した場合には、臨床経過を注意深く観察し、症状の悪化が認められる場合には速やかに他剤への変更を検討する必要がある旨、注意喚起することが適切であるとの意見が述べられた。

機構は、添付文書や医療機関向け情報提供資材等において適切に注意喚起するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。本剤は食事とともに服用することにより吸収が促進されることから、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低下し、その結果、効果が減弱する可能性があるため、本剤を食後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を検討する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起する。さらに医療機関向け情報提供資材においても注意喚起を行い、本剤が適正に使用されるよう配慮する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 肝機能障害について

一部の専門委員からは、ST 合剤と比べると肝機能障害の発現頻度は少ないものの、米国添付文書では ALT、AST 及び AL-P の基準上限の 5 倍以上になった頻度が、それぞれ 6%、5% 及び 8% と記載されていること及び国内の研究報告において本剤と因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されていることを踏まえると、定期的に肝機能検査を行う必要があることを添付文書において注意喚起する必要がある旨の意見が述べられた。

機構は、上記内容に加え、その他の年度の報告においても肝機能障害は毎年複数例が報告されていること及び海外において本剤との因果関係は不明であるものの肝機能障害による死亡例が認められていることから、これらの情報を医療現場に提供するとともに、肝機能異常について十分な観察を行うことの注意喚起が必要であると考え、添付文書において適切に注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では因果関係不明の肝不全の報告があるものの、米国の添付文書に副作用の項には肝機能障害の記載はない。申請者が本剤と肝機能障害との関連性を検討した際には、HIV に合併する B 型肝炎及び C 型肝炎との関連性や他の併用薬との関連性がより強く疑われた。その一方で、本邦において、厚生労働省エイズ治療薬研究班により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認められた。以上を踏まえ、類薬の添付文書における記載も参考にし、本剤では添付文書の重大な副作用の項において、重度の肝機能障害が現れることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うことを注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 効能・効果及び臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、海外臨床試験の成績、国内研究報告、ガイドライン及び教科書等の記載を踏まえると、PCPの治療及び発症抑制のいずれについても、ST合剤不耐容の場合の代替薬とすることが適切であると考えた。さらに、PCP治療における本剤の対象患者は軽度から中等症の症例とすべきであり、添付文書等でその旨を注意喚起すべきと考えた。また、海外臨床試験では、HIV感染患者を対象に実施されているものの、「4. (iii) (3) 2) ②非HIV感染患者への投与について」の議論を踏まえると、本剤の投与対象に非HIV感染患者を含めることも可能ではないかと考えた。

以上の機構の判断は、概ね専門委員に支持された。

また、本剤の効能・効果について、適応菌種をニューモシスチス・イロベチー、適応症をPCPに対する治療及び発症抑制とすることは、専門委員に支持された。なお、専門委員から述べられた意見は、以下の2点であった。

1. 非HIV感染患者における本剤の使用経験はHIV感染患者に比較すれば少ないものの、免疫機能に影響を与える薬剤の使用状況を踏まえると、非HIV感染患者でもPCPの発症リスクが高い患者が増えることが予想される。以上を踏まえて、非HIV感染患者についてもガイドライン等、本剤を適正使用するために環境整備する必要がある。
2. 本剤を第一選択薬であるST合剤に不耐容である場合の選択肢の一つと位置づけることを明記すべきであるとの意見がある一方、条件をつける必要はないとの意見があった。これに関連して、重症例での治療成績がないこと、ST合剤と比べて効果が低いことの情報提供は的確になされるべきであるとの意見があった。

機構は、専門委員の意見を踏まえて以下のように考える。

非HIV感染患者においてPCPの発症リスクが高い患者が今後増加することが予想されることから、本剤を適正使用するためにガイドライン等を整備する必要があることを指摘された。したがって、関係学会と協力・連携し、ガイドライン等を早急に作成し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

本剤を代替薬と位置づけるか否かについては、現状では国内臨床試験成績がないこと、海外の臨床試験は10年以上前に実施されていること、また、中等症までのHIV感染症患者に限られていること、国内ではST合剤などの代替薬として使用されてきたこと、海外の教科書、ガイドライン等にも代替薬として位置づけられていることから、現時点では第一選択薬であるST合剤に不耐容である場合の選択肢の一つとして位置づけ、情報提供することが適切と考える。なお、製造販売後に得られる情報からも引き続き検討していくことが望まれる。

機構は、以上を踏まえ、本剤が第一選択薬であるST合剤に不耐容である場合の選択肢の一つとしての位置づけであること及び重症例での有効性は十分に検討されていないことを添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載するとともに、本剤の適正使用を推進するためにも、関連学会と協力・連携し、ガイドライン等を整備するよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(4) 用法・用量について

1) PCP の用法・用量

機構は、治療については、①750mg BID において、治療に十分な有効血中濃度が得られると考えられること、②海外ガイドライン及び教科書では、治療の用法・用量として 750mg BID が推奨されていること、③国内の治療マニュアル（HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 第2版）においても PCP の治療として本剤 750mg BID が推奨されていることを踏まえると、治療に対する本剤の用法・用量を 750mg BID と設定することは可能と判断した。

また、発症抑制については、①海外臨床試験（115-213 試験）において、本剤 750mg QD に比べ本剤 1500mg QD の方が、PCP 発症率及び死亡率が低い傾向にあり、忍容性はいずれの用量も同程度であったこと、②海外臨床試験（115-211 試験）では、本剤 1500mg QD 群とダプソン群の比較試験が実施され、同程度の PCP 発症率、死亡率及び忍容性であったこと、③海外ガイドライン及び教科書では、発症抑制の用法・用量として 1500mg QD が推奨されていること、一方で、④750mg BID の用法・用量での予防的投与を目的とした試験は実施されていないことを踏まえると、発症抑制に対する本剤の用法・用量を 1500mg QD とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。なお、一部の専門委員からは、それぞれの用法・用量の設定根拠が明確ではないという意見及び1日投与量が同じであるにも関わらず、治療と発症抑制において用法・用法が異なっていることから臨床現場に混乱が生じる懸念があるとの意見があったものの、治療においては有効血中濃度を維持するために本剤を 750mg BID で使用し、発症抑制においてはアドヒアランスを考慮し本剤の用法・用量を 1500mg QD とすることは妥当な判断であるとする意見であった。

機構は、治療と発症抑制において用法・用法が異なることに対して医療現場での混乱が生じないことが肝要であるとの専門委員の意見を踏まえ、資材等を用いて情報提供を行うよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容として、以下のように説明した。国内での臨床使用経験が限られていることから、①未知の副作用、②医薬品の使用実態下における副作用の発現状況、③安全性及び有効性に影響を及ぼす要因を把握することを目的とした使用成績調査[調査期間:6年間、症例数:HIV 感染患者及び非 HIV 感染患者の合計 500 例⁹⁹、調査方式:中央登録方式]を実施する予定である。また、調査項目として、①施設情報、②患者背景、③HIV 感染治療薬及び本剤の投与状況、④併用薬の投与状況、⑤併用療法、⑥患者の転帰、⑦臨床検査値の異常変動及び⑧有害事象を設定する。

⁹⁹ 申請者は、症例数の設定根拠として、海外臨床試験の安全性情報を参考に、0.6%以上の発現頻度を有する未知の副作用 1 例を 95% の確率で検出可能な症例数として設定したと述べている。

機構は、申請者の提案に加えて、以下の内容についても重点的に情報収集する必要があると考えた。

- ・ 胃腸障害、皮膚障害（重症度、発現までの日数など）について
- ・ 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性について
- ・ 前治療薬の情報及び本剤投与に至った理由、本剤投与時の患者の重症度（PCP の治療のみ）
- ・ 胃腸障害の発現と本剤の有効性の関係、薬剤の変更の有無

また、製造販売後臨床試験として、日本人における本剤投与時の薬物動態の情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。これらの申請者の検討内容と機構の追加事項に加えて、専門委員からは、以下のような意見があった。

- ・ 本薬は代謝プロファイルが特定されていないこと、蛋白結合率が高いこと、血中濃度と副作用発現に正の相関が認められていることから、日本人において薬物血中濃度と副作用、本剤の薬物血中濃度に及ぼす併用薬の影響に関する情報を収集する必要がある。
- ・ 非 HIV 感染患者における併用薬（特にステロイドの使用量や免疫抑制剤、生物製剤の種類など）の情報を収集し、有効性及び安全性に及ぼす影響を検討する必要がある。

機構は、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よう申請者に指示した上で、以上を踏まえた本剤の製造販売後調査計画について説明するよう求めた。

申請者は、使用成績調査の概略を提示し、以下のように説明した。目標症例数を 500 例（本剤の使用予測：HRD 共同調査において直近 1 年間に登録された HIV 感染患者数（約 250 例）等から予測した PCP の発症抑制及び治療の症例数は 330 例、非 HIV 患者は 165 例）とし、本剤を投与した全例について使用成績調査を実施する。HIV 感染患者においては、HRD 共同調査に参画しての実施を検討している。非 HIV 感染患者については、主要な施設については全例調査を実施し、その他の施設においてはレトロスペクティブな調査により情報収集することを検討している。また、本調査では、胃腸障害及び皮膚障害（重症度、発現までの日数等）、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性、本剤投与時の患者の重症度（PCP の治療）、胃腸障害の発現と本剤の有効性との関係、さらに、前治療薬の情報、前治療が中止に至った経緯、薬剤の変更の有無に関し、情報収集を行う。その他、非 HIV 感染患者における併用薬（特にステロイドの使用量や免疫抑制剤、生物製剤の種類など）の情報を収集し、有効性及び安全性に及ぼす影響を検討する。なお、副作用と本剤の血中濃度の関係については検討する予定であり、副作用が発現した場合には、医師の要請に基づき血中濃度測定可能な調査体制とする。また、製造販売後臨床試験として、日本人における薬物動態試験を速やかに実施し、試験が終了次第、試験成績及び解析結果を提出する。

機構は、製造販売後調査を適切に実施し、得られた情報は速やかに医療現場に情報提供するこ

とを前提に、回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
19	11	本薬のC _{max} (平均値) は7.1 及び 11.9µg/mL、	本薬のC _{max} (平均値) は各々7.1 及び 11.9µg/mL、
19	36	AUC ₀₋₂₄ (平均値) は各々149.0 及び 247.1µg·h/mL であり、	AUC ₀₋₂₄ (平均値) は各々149.0 及び 247.1µg·h/mL であり、
21	4	99%以上であった。	99%超であった。
40	脚注 55	C _{min,ss,avg} (平均値) は 1000mg BID (絶食下) で 26.56µg/mL、	C _{min,ss,avg} (平均値) は 1000mg BID (絶食下) で 32.86µg/mL、
72	8*	本剤 750mg QD群の方が低い傾向が認められた	本剤 750mg QD群の方が高い傾向が認められた
72	17†	PCP発症率及び死亡率が高い傾向にあり	PCP発症率及び死亡率が低い傾向にあり

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒・劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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。

[承認条件] 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。

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。

*新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 70 頁 5 行)

†新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 70 頁 12 行)

