

再審査報告書

令和3年7月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	サムチレール内用懸濁液 15%
有効成分名	アトバコン
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt; ニューモシスチス・イロベチー</p> <p>&lt;適応症&gt; ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制</p>
承認の 用法・用量	<p>&lt;ニューモシスチス肺炎の治療&gt; 通常、成人には1回5 mL（アトバコンとして750 mg）を1日2回21日間、食後に経口投与する。</p> <p>&lt;ニューモシスチス肺炎の発症抑制&gt; 通常、成人には1回10 mL（アトバコンとして1500 mg）を1日1回、食後に経口投与する。</p>
承認年月日	平成24年1月18日
再審査期間	8年
承認条件*	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。
備考	* 承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成25年7月30日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サムチレール内用懸濁液 15% (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の国内における投与経験は限られていることから、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、ニューモシスチス肺炎 (以下、「PCP」) の治療又は PCP の発症抑制を目的に本剤を使用した全症例を対象として、本剤の使用実態下での安全性及び有効性について情報を収集すること。
調査方法	全例調査方式
重点調査項目	胃腸障害、皮膚障害、肝機能障害
対象患者	調査期間中に本剤を使用した PCP 発症患者及び PCP の発症リスクの高い患者
実施期間	HIV 患者 <sup>*1</sup> : 平成 24 年 4 月～平成 30 年 3 月 非 HIV 患者 <sup>*2</sup> : 平成 24 年 4 月～平成 28 年 3 月 <sup>*3</sup>
目標症例数	500 例 なお、非 HIV 患者の登録症例数は実施可能性を考慮し 100 例を目標とする。但し、予測症例数を踏まえ、調査期間中は非 HIV 患者を可能な限り組み入れる。HIV 患者については、HRD 共同調査 <sup>*4</sup> にて症例を組み入れる。
観察期間	PCP 治療の場合は最長 21 日間、PCP 予防 (発症抑制) の場合は最長 1 年間
実施施設数	HIV 患者: 24 施設 非 HIV 患者: 261 施設
収集症例数	HIV 患者: 275 例 非 HIV 患者: 790 例
安全性解析対象症例数	HIV 患者: 275 例 (治療: 129 例、発症抑制: 143 例、その他: 3 例) 非 HIV 患者: 788 例 (治療: 265 例、発症抑制: 520 例、その他: 3 例)
有効性解析対象症例数	HIV 患者: 256 例 (治療: 122 例、発症抑制: 134 例) 非 HIV 患者: 737 例 (治療: 243 例、発症抑制: 494 例)
備考	<sup>*1</sup> ヒト免疫不全ウイルス感染者、 <sup>*2</sup> HIV 患者以外 <sup>*3</sup> 非 HIV 患者については、想定を上回る登録状況から中間集計を行い、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に相談の上、調査期間を変更した (登録期間は平成 27 年 1 月まで)。 <sup>*4</sup> HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

#### 4.1.1. HIV 患者 (PCP 治療)

##### 4.1.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 129 例のうち、30 例に 45 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 23.3%

(30/129 例) であった。本調査において、基本語別で 4 例以上発現した副作用は発熱 9 例、発疹 8 例及び薬疹 4 例であり、本調査での発現事象は、承認時までの海外臨床試験（軽度から中等度の PCP を有する AIDS<sup>1)</sup> 患者を対象とした 2 試験）や厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究報告（感染症誌 2013; 87: 435-40）と同様の傾向であった。

#### 4.1.1.2. 重点調査項目

胃腸障害に関連する副作用、皮膚障害に関連する副作用及び肝機能障害に関連する副作用の発現状況は表 2 に示すとおりであった。いずれの副作用に関しても承認時までの海外臨床試験における発現割合より高くなく、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

表 2 重点調査項目に該当する副作用（HIV 患者）

副作用等の種類	HIV 患者	
	PCP 治療での 発現症例数（割合%）	PCP 発症抑制での 発現症例数（割合%）
胃腸障害 <sup>※1</sup>	3 (2.3%)	3 (2.1%)
下痢	2 (1.6%)	2 (1.4%)
悪心	1 (0.8%)	1 (0.7%)
嘔吐	0	0
皮膚障害 <sup>※2</sup>	14 (10.9%)	8 (5.6%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.8%)	0
薬疹	4 (3.1%)	3 (2.1%)
発疹	8 (6.2%)	4 (2.8%)
全身性皮疹	1 (0.8%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.8%)	0
中毒性皮疹	0	1 (0.7%)
肝機能障害 <sup>※3</sup>	5 (3.9%)	4 (2.8%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7%)
肝機能異常	2 (1.6%)	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.7%)
肝障害	1 (0.8%)	2 (1.4%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8%)	0
肝酵素上昇	1 (0.8%)	0

※1：MedDRA 器官別大分類（SOC）が「胃腸障害」に該当する基本語（PT）

※2：MedDRA SOCが「皮膚および皮下組織障害」に該当するPT

※3：MedDRA 標準検索式（SMQ）レベル1「肝障害」に含まれるPTからSMQレベル3「肝臓に関連する凝固及び出血障害」に含まれるPTを除いたPT

#### 4.1.2. HIV 患者（PCP 発症抑制）

##### 4.1.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 143 例のうち、20 例に 27 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 14.0% (20/143 例) であった。本調査において、基本語別で 3 例以上発現した副作用は発疹 4 例、薬疹及び血小板数減少 各 3 例であり、本調査での発現事象は、承認時までの海外臨床試験（PCP の既往歴がある HIV 患者を対象として PCP 発症抑制を検討した試験）や厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究報告（感染症誌 2013; 87: 435-40）と同様の傾向であった。

##### 4.1.2.2. 重点調査項目

胃腸障害に関連する副作用、皮膚障害に関連する副作用及び肝機能障害に関連する副作用の発

<sup>1)</sup> Acquired Immunodeficiency Syndrome（後天性免疫不全症候群）

現状は表 2 に示すとおりであった。胃腸障害に関連する副作用及び皮膚障害に関連する副作用に関しては承認時までの海外臨床試験における発現割合より高くなく、肝機能障害に関連する副作用に関しては承認時までの海外臨床試験で集計されていないものの、これらの試験で本剤投与中止に至った有害事象としての肝機能検査値異常の発現状況（1～2%）を勘案すると本調査での発現割合が特段高いものではないと考えることから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

#### 4.1.3. 非 HIV 患者（PCP 治療）

##### 4.1.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 265 例のうち、51 例に 73 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 19.2%（51/265 例）であった。本調査において、基本語別で 4 例以上の副作用は肝機能異常 8 例、下痢及び肝障害 各 6 例、発疹 5 例であり、副作用の種類、発現割合等、いずれも非 HIV 患者（PCP 発症抑制）と比べて特記すべき傾向はなく、新たな問題点は認められなかった。

##### 4.1.3.2. 重点調査項目

胃腸障害に関連する副作用、皮膚障害に関連する副作用及び肝機能障害に関連する主な副作用（PCP 治療又は PCP 発症抑制のいずれかで 2 例以上発現した基本語）の発現状況は表 3 に示すとおりであった。いずれの副作用に関しても非 HIV 患者（PCP 発症抑制）での発現状況と比べて特記すべき傾向はなく、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

表 3 重点調査項目に該当する主な副作用（非 HIV 患者）

副作用等の種類	非 HIV 患者	
	PCP 治療での 発現症例数（割合%）	PCP 発症抑制での 発現症例数（割合%）
胃腸障害 <sup>※1</sup>	12 (4.5%)	22 (4.2%)
下痢	6 (2.3%)	12 (2.3%)
悪心	2 (0.8%)	6 (1.2%)
嘔吐	0	4 (0.8%)
皮膚障害 <sup>※2</sup>	9 (3.4%)	21 (4.0%)
薬疹	1 (0.4%)	2 (0.4%)
紅斑	0	3 (0.6%)
そう痒性	0	2 (0.4%)
発疹	5 (1.9%)	12 (2.3%)
肝機能障害 <sup>※3</sup>	23 (8.7%)	33 (6.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.4%)
血中ビリルビン増加	5 (0.4%)	4 (0.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	2 (0.4%)
肝機能異常	8 (3.0%)	14 (2.7%)
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	2 (0.4%)
肝障害	6 (2.3%)	9 (1.7%)
肝機能検査異常	2 (0.8%)	1 (0.2%)

※1：MedDRA SOCが「胃腸障害」に該当するPT

※2：MedDRA SOCが「皮膚および皮下組織障害」該当するPT

※3：MedDRA標準検索式（SMQ）レベル1「肝障害」に含まれるPTからSMQレベル3「肝臓に関連する凝固及び出血障害」に含まれるPTを除いたPT

#### 4.1.4. 非 HIV 患者（PCP 発症抑制）

##### 4.1.4.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 520 例のうち、96 例に 136 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 18.5% (96/520 例) であった。本調査において、基本語別で 5 例以上の副作用は肝機能異常 14 例、下痢及び発疹 各 12 例、肝障害 9 例、悪心 6 例、発熱 5 例であり、これらの発現割合は、非 HIV 患者に対し PCP 発症抑制の目的での本剤使用例が報告されている公表論文（Liver Transpl 2001; 7: 750-1、Clin Infect Dis 2001; 33: 1397-405）での報告と比べて概ね低い結果であった。なお、公表論文で発疹の報告はなかったが、本調査の HIV 患者における発疹の発現割合と同程度であり、新たな安全対策は必要ないと考えた。

##### 4.1.4.2. 重点調査項目

胃腸障害に関連する副作用、皮膚障害に関連する副作用及び肝機能障害に関連する副作用の発現状況は表 3 に示すとおりであった。いずれの副作用に関しても、非 HIV 患者に対し PCP 発症抑制の目的での本剤使用例が報告されている公表論文（Liver Transpl 2001; 7: 750-1、Clin Infect Dis 2001; 33: 1397-405）やスルファメトキサゾール・トリメトプリム投与による PCP 発症抑制に関する公表論文（日呼吸誌 2017; 6: 53-7）で報告されている発現状況と比べて高発現している傾向はなく、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 71 例 93 件、予測できない重篤な副作用は 89 例 129 件、予測できない非重篤な副作用は 175 例 265 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	236	394	89	129	175	265
血液およびリンパ系障害	15	16	15	16	0	0
汎血球減少症	4	4	4	4	0	0
血小板減少症	4	4	4	4	0	0
血球減少症	5	5	5	5	0	0
胃腸障害	42	51	6	6	36	45
変色便	6	6	0	0	6	6
吐き戻し	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	27	30	7	7	23	23
状態悪化	7	7	3	3	4	4
肝胆道系障害	12	13	9	10	3	3
高ビリルビン血症	6	6	6	6	0	0
黄疸	4	4	1	1	3	3

感染症および寄生虫症	22	25	17	20	5	5
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	7	7	7	7	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5	5	0	0	5	5
製品包装に関連した外傷	5	5	0	0	5	5
臨床検査	57	67	12	12	55	55
血中クレアチニン増加	4	4	0	0	4	4
血小板数減少	19	19	4	4	15	15
プロトロンビン時間延長	2	4	1	2	2	2
代謝および栄養障害	30	34	11	12	20	22
高カリウム血症	6	6	4	4	2	2
低カリウム血症	6	6	3	3	3	3
食欲減退	8	8	1	1	7	7
腎および尿路障害	13	14	6	6	8	8
腎障害	4	4	0	0	4	4
腎機能障害	4	4	4	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	35	7	9	19	26
呼吸困難	6	6	0	0	6	6
皮膚および皮下組織障害	31	42	7	9	26	33
紅斑	12	13	2	2	10	11
そう痒症	7	7	1	1	6	6

MedDRA/J version 22.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

#### 5.1.1. PCP 治療

HIV 患者及び非 HIV 患者における PCP 治療の本剤の有効性評価<sup>2)</sup>の結果は表 5 に示すとおりであり、有効率<sup>3)</sup>はそれぞれ 88.5% (108/122 例) 及び 83.5% (203/243 例) であった。本調査における HIV 患者及び非 HIV 患者における有効率は、AIDS 患者を対象に実施された海外臨床試験 (N Engl J Med 1993; 328: 1521-7, Ann Intern Med 1994; 121: 174-80) での有効率 57~62%より低くなく、特段の問題はないと考える。

表 5 有効性評価 (PCP 治療)

	有効性評価			
	改善	不変	悪化	判定不能
HIV 患者	108	14	0	5
非 HIV 患者	203	21	19	22

<sup>2)</sup> 調査担当医師が、本剤投与開始時から観察期間終了時 (投与を中止した場合は投与中止時) までの臨床経過等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階、「判定不能」を含む 4 区分で判定した。

<sup>3)</sup> 有効性評価が「改善」、「不変」又は「悪化」と判定された症例 (有効性解析対象症例) のうち、「改善」に該当した症例の割合 (%)。

### 5.1.2. PCP 発症抑制

HIV 患者及び非 HIV 患者における PCP 発症抑制の本剤の有効性評価<sup>4)</sup>の結果は表 6 に示すとおりであり、有効率<sup>5)</sup>はそれぞれ 100% (134/134 例) 及び 99.8% (493/494 例) であった。本調査における HIV 患者及び非 HIV 患者における有効率は、HIV 患者を対象に実施された海外臨床試験 (N Engl J Med 1998; 339: 1889-95、J Infect Dis 1999; 180: 369-76) での有効率 78~84%より低くなく、特段の問題はないと考える。

表 6 有効性評価 (PCP 発症抑制)

	有効性評価		
	発症せず	発症	判定不能
HIV 患者	134	0	8
非 HIV 患者	493	1	22

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 3 件であった (表 7)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① ペニシリンによる汚染の可能性があるため、カナダの施設で再梱包及び流通された製品全ロットの自主回収を行った (平成 27 年 5 月)</li><li>② 米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) が、調査した薬剤の虚偽表示が認められたカリフォルニアの薬局で製造されたすべての配合医薬品 (アトバコンを含む) の使用を控えるよう推奨し、当該薬局の自主的な回収を告知した (平成 28 年 7 月)</li><li>③ FDA と世界保健機関 (WHO) の査察により問題が認められた施設で実施された生物学的同等性試験結果に基づき承認された医薬品の差し止めを欧州医薬品庁が勧告し、フランス及びドイツの規制当局も関連する医薬品の販売承認の差し止め等を行った (平成 28 年 8 月)</li></ul>
------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上

<sup>4)</sup> 調査担当医師が、観察期間中の状態を「発症せず」、「発症」の 2 段階、「判定不能」を含む 3 区分で判定した。

<sup>5)</sup> 有効性評価が「発症せず」又は「発症」と判定された症例 (有効性解析対象症例) のうち、「発症せず」に該当した症例の割合 (%)。