

再審査報告書

平成 23 年 11 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アムビゾーム点滴静注用 50mg
有 効 成 分 名	アムホテリシン B
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承認の効能・効果	① 真菌感染症 <u>アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属</u>による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 ② 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 ③ <u>リーシュマニア症</u>
承認の用法・用量	① 体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg（力価）を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。 患者の症状に応じて適宜増減できるが、1 日総投与量は体重 1kg 当たり 5mg（力価）までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1 日総投与量は体重 1kg 当たり 6mg（力価）まで投与できる。 ② 体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg（力価）を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。 ③ 免疫能の正常な患者には、投与 1～5 日目の連日、14 日目及び 21 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg（力価）を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。 免疫不全状態の患者には、投与 1～5 日目の連日、10 日目、17 日目、24 日目、31 日目及び 38 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 4.0mg（力価）を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。
承認年月日 承認事項一部変更 年 月 日	1. 平成 18 年 4 月 20 日 2. 平成 21 年 6 月 17 日：下線部追加。
再 審 査 期 間	1. 4 年 2. 1 の残余期間

1. 製造販売後調査全般について

アムビゾーム点滴静注用 50mg（以下、「本剤」という。）について、特定使用成績調査は以下 4 調査、製造販売後臨床試験は以下 1 試験が実施された。

特定使用成績調査（長期）：本剤の使用実態を調査し、安全性及び有効性に関する問題点等を把握することを目的に、連続登録方式によりプロスペクティブに実施され、平成 19 年 1 月から平成 21 年 3 月まで実施し、119 施設から 479 例が収集された。

特定使用成績調査（肺アスペルギルス症）¹：肺感染症としての肺アスペルギルス症に対する使用実態下における本剤の投与状況を把握し、使用理由別〔（狭義の）アスペルギローマと慢性壊死性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症〕、合併する肺病変の種類別、本剤の投与量別の有効性、安全性に関する情報を収集することを目的に実施された。本剤の承認日（平成 18 年 4 月 20 日）以降に本剤が投与された症例を調査対象とし、調査実施施設における全例調査方式で平成 19 年 1 月から平成 21 年 3 月まで調査され、22 施設から 65 例が収集された。

特定使用成績調査（クリプトコッカス髄膜炎）¹：使用実態下における本剤の投与状況を把握し、合併症別（HIV 合併症例と HIV 非合併症例）、本剤の投与量別の有効性、安全性に関する情報を収集する目的で実施された。本剤の承認日（平成 18 年 4 月 20 日）以降に本剤が投与された症例を調査対象とし、調査実施施設における全例調査方式で平成 19 年 1 月から平成 21 年 3 月まで調査され、13 施設から 18 例が収集された。

特定使用成績調査（希少感染症）：平成 21 年 6 月 17 日に追加承認された効能・効果について、使用実態下における有効性、安全性に関する情報を収集する目的で、平成 22 年 4 月から平成 25 年 6 月までを実施期間とし、レトロスペクティブに実施中である。平成 23 年 8 月 22 日時点で 3 例が収集された。調査可能な対象患者について調査を実施するため、診療科別の施設数は設定しない。

小児深在性真菌症患者に対する製造販売後臨床試験²：小児（16 歳未満）深在性真菌症患者を対象に有効性、安全性を検討する目的として、平成 18 年 9 月 11 日から平成 21 年 6 月 26 日まで非盲検非対照試験が実施され、34 施設から 39 例が収集された。

2. 特定使用成績調査（長期）の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 479 例のうち、6 例³を除いた 473 例が解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 59.4%（281/473 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、国内第Ⅱ相臨床試験における副作用発現率 92.4%（109/118 例）を上回ることはなかった。主な副作用は、低カリウム血症 30.7%（145/473 例）・血

¹申請者は、クリプトコッカス髄膜炎は症例数が極めて少ないこと、肺アスペルギルス症の病態別（アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症）の有効性を比較検討するために一定数以上の症例数の収集が必要と考えられることを考慮し、クリプトコッカス髄膜炎及び肺アスペルギルス症については、レトロスペクティブな登録を含む調査依頼施設における全例調査を実施することとした。

²本剤の承認時までの国内臨床試験では 16 歳未満の症例は集積されていないこと、小児における薬物動態の検討が行われていないこと、海外臨床試験において有効性は 2/6 例と限られたものであったことから、申請者は承認審査時に小児に対する用法・用量並びに安全性・有効性について、市販後に更なる情報収集又は検討をすることとした。

³観察期間が契約期間外 2 例、投与開始日が契約開始前、重複登録、以前に本剤投与経験あり、有害事象有無不明各 1 例

中カリウム減少 5.7% (27/473 例)、腎機能障害 10.4% (49/473 例)・腎障害 3.8% (18/473 例)、血中クレアチニン増加 7.2% (34/473 例)、肝機能異常 5.9% (28/473 例)であった。なお、安全性解析対象除外症例 6 例のうち、副作用は 4 例 12 件認められ、副作用の種類は、ヘモグロビン減少 3 件、低カリウム血症 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加、腎不全、発疹、肝機能異常、血中カリウム減少、溶血性貧血各 1 件であった。重篤であったヘモグロビン減少 3 件、血中カリウム減少、溶血性貧血各 1 件は同一症例であり、それ以外は非重篤であった。使用上の注意に記載のない副作用として重篤な溶血性貧血 1 件が発現したが、それ以外の副作用については使用上の注意に注意喚起がなされている。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、性別、使用理由、感染症の重症度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、抗真菌薬以外の併用薬剤の有無、抗真菌薬併用の有無、併用療法の有無別、初回投与量が検討された。その結果、年齢、使用理由、併用療法の有無で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のよう

に説明した。

年齢については、年齢が低いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた〔「2 歳以上 9 歳以下」の 62.5% (5/8 例)、「10 歳以上 19 歳以下」の 66.7% (12/18 例)、「20 歳以上 29 歳以下」の 73.1% (19/26 例)、「40 歳以上 49 歳以下」の 65.8% (25/38 例)、「60 歳以上 69 歳以下」の 56.6% (64/113 例)〕。小児（16 歳未満）と成人の症例で背景要因を検討したところ、総投与期間、総投与量、初回投与量で有意差が認められた。小児では、総投与期間が長く、総投与量、初回投与量が多い症例が多く、その影響等が考えられた。

使用理由については、アスペルギルス症、発熱性好中球減少症の副作用発現率〔64.1% (127/198 例、62.2% (84/135 例))〕は、カンジダ症 43.8% (35/80 例)、クリプトコッカス症 33.3% (3/9 例)より高かった。有意差が認められた要因は不明であるが、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意の項には「アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。」、重要な基本的注意の項には「アスペルギルス属の呼吸器真菌症のうちアスペルギローマ（慢性壊死性肺アスペルギルス症を含む）においては、発熱等の臨床症状及び炎症反応が強く、胸部 X 線等で空洞周囲に浸潤影を認め、注射用抗真菌薬投与の必要性を認めた場合に、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与すること。」と記載されており、使用理由と疾患の程度を考慮した上で本剤を投与するよう、注意喚起を行っていることから、使用理由や症状の程度により、本剤の投与状況が異なることも原因と考えられた。

併用療法の有無については、併用療法「無」の副作用発現率 61.6% (262/425 例)は「有」39.6% (19/48 例)と比較して高かった。併用療法有無別で感染症重症度を検討したところ、併用療法「有」では、中等症 14.6% (7/48 例)、重症 77.1% (37/48 例)（軽症はなし）で、併用療法「無」では、軽症 8.0% (34/425 例)、中等症 46.1% (196/425 例)、重症 42.1% (179/425 例)であり、併用療法「有」で重症が多かった。併用療法有無別で重篤な有害事象の有無を検討したところ、併用療法「有」では、有害事象「有」72.9% (35/48 例)、有害事象「無」27.1% (13/48 例)で、併用療法「無」では、有害事象「有」31.5% (134/425 例)、有害事象「無」68.5% (291/425 例)であり、併用療法「有」で重篤な有害事象の発現率が高かった。有害事象「有」の重篤な有害事象発現症例 35 例 77 件中、本剤との因果関係のないものは 31 例 63 件あり、ほとんどは本剤とは関連のな

い有害事象であった。併用療法「有」群の重篤な有害事象 35 例 77 件中、77.1% (27/35 例)の患者が死亡していた。一方、併用療法「無」では、重篤な有害事象 134 例 293 件中、転帰が死亡の有害事象は 55 例 64 件で死亡の割合は 41.0% (55 例/134 例) であり、併用療法「有」では重篤な有害事象の発現症例率も、転帰が死亡である割合も高かった。併用療法「有」48 例のうち、有害事象治療・予防のための併用療法が実施された症例は 15 例 (16 件) であり、内訳は呼吸補助 12 件、透析 2 件、胸腔ドレーン 1 件、膀胱内血腫除去術、膀胱瘻造設術 1 件であった。

併用療法「有」で副作用発現症例率が低かった原因は、①重篤な有害事象の治療として実施されたものが含まれたこと、②併用療法「有」は併用療法「無」と比較して重篤な有害事象の発現症例率及び転帰が死亡である割合が高かったことが考えられ、併用療法の有無、併用療法の内容が本剤の副作用発現に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 473 例から 116 例⁴を除外した 357 例が解析対象とされた。有効率⁵は 66.9% (166/248 例)⁶であり、症例の選択基準、有効性の評価基準等が異なるため、直接比較はできないが、国内Ⅱ相臨床試験の有効率 47.3% (35/74 例)を下回ることにはなかった。真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の有効率は 68.8% (75/109 例)であった⁷。使用理由別では、本調査と承認時までの試験の有効率は、アスペルギルス症では 62.8% (108/172 例)、43.6% (24/55 例) (以下、同順)、カンジダ症では、76.8% (53/69 例)、56.3% (9/16 例)、クリプトコッカス症では 71.4% (5/7 例)、66.7% (2/3 例) であり、本調査で高かった。有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、性別、感染症の重症度、併用療法の有無、総投与期間において有意差が認められた。

性別については、男性の有効率 63.2% (151/239 例) が女性の有効率 76.3% (90/118 例) と比較して低かった。感染症の重症度については、重症の有効率 55.3% (88/159 例) が軽症の有効率 77.8% (21/27 例)、中等症の有効率 77.4% (127/164 例) と比較して低かった。併用療法の有無については、併用療法「有」の有効率 53.5% (23/43 例) が併用療法「無」の有効率 69.4% (218/314 例) と比較して低かった。総投与期間については、総投与期間が短い症例で有効率が低くなった [「1～7 日」41.8% (28/67 例)、「8～15 日間」67.5% (77/114 例)、「16～23 日」75.4% (49/65 例)]。

申請者は、有意差が認められた要因について以下のように説明した。性別については、男性で有効率が低かった理由は不明であるが、深在性真菌症は死亡のリスクが高い疾患であり、抗真菌薬による治療が重要であることを考慮した場合、有効率の差は臨床上問題となる程度ではないと考える。感染症の重症度については、要因は不明であるが、重症になるほど難治性であることは感染症治療において一般的な傾向であると考え。併用療法の有無については、感染症の重症度別に併用療法有無を検討したところ、併用療法「有」では、軽症 4.7% (2/43 例)、中等症 18.6% (8/43 例)、重症 74.4% (32/43 例) で、併用療法「無」では、軽症 8.0% (25/314 例)、中等症 49.7% (156/314 例)、重症 40.4% (25/314 例) であり、併用療法「有」で重症が多かった。従って併用

⁴ 全般改善度「判定不能」77 例、調査対象外疾患への投与 50 例 [真菌感染疑い (原因真菌不明) 38 例、適応外の真菌による感染症 (トリコスポロン症 4 例等を含む) 9 例]、本剤使用理由が複数 1 例 (除外理由は重複あり)

⁵ 全般改善度 (改善・やや改善・不変・悪化) が「改善」または「やや改善」とされた症例を「有効」とし、「不変」及び「悪化」とされた症例を「無効」とした。

⁶ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を除いた有効率である。

⁷ 承認までの国内臨床試験では、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした試験は行われていない。

療法有無が有効率に影響したよりも、むしろ、併用療法有無別で患者の背景に差があったと考えた。総投与期間については、総投与期間が短い症例で有効率が低くなる傾向はあったが、有意差が認められた要因を特定するには至らなかった。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査（長期）として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（16歳未満）：安全性解析対象症例として17例が収集された。小児の副作用発現率は70.6%（12/17例）であり、成人における副作用発現率59.0%（269/456例）と比較して有意差は認められなかった。小児の有効率は66.7%（8/12例）であり、成人における有効率67.5%（233/345例）と比較して有意差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として224例が収集された。副作用発現率は54.9%（123/224例）であり、非高齢者における副作用発現率63.5%（158/249例）と比較して有意差は認められなかった。有効性についても高齢者の有効率64.6%（115/178例）は非高齢者70.4%（126/179例）と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として95例が収集された。腎機能障害「有」の副作用発現率52.6%（50/95例）が「無」の61.1%（231/378例）と比較して有意差は認められなかった。有効性については、腎機能障害「有」の有効率53.0%（35/66例）が「無」の70.8%（206/291例）と比較して低かった。申請者は、腎機能障害「有」の患者では原疾患が重症の患者が多いこと、肝機能障害も合併している割合が高いなど全身状態が悪く、投与量が比較的少ないことが有効性に影響を及ぼした可能性が考えられ、従って腎機能障害「有」の患者で有効率が低かったことについて、特に臨床上の問題はないと説明した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として183例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率62.8%（115/183例）が、「無」の57.2%（166/290例）と比較し、有意差は認められなかった。有効性についても肝機能障害「有」の有効率61.7%（82/133例）は肝機能障害「無」71.0%（159/224例）と比較して有意差は認められなかった。

以上のことから申請者は、本調査に関して、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 特定使用成績調査（肺アスペルギルス症）の概要

3-1 安全性

安全性については、収集された65例全例が解析対象症例とされた。副作用発現率は53.8%（35/65例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験における副作用発現率92.4%（109/118例）を上回ることはなかった。主な副作用は、低カリウム血症23.1%（15/65例）、血中カリウム減少9.2%（6/65例）、肝機能異常6.2%（4/65例）であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、特定使用成績調査（長期）で検討された項目に肺ア

スペルギルス症の内訳を加えた項目について検討された。その結果、副作用発現率に有意差が認められた要因は肺アスペルギルス症の内訳であった。

肺アスペルギルス症の内訳については、アスペルギローマ及び慢性壊死性肺アスペルギルス症の副作用発現率〔72.7% (8/11例)、71.4% (15/21例)〕は侵襲性肺アスペルギルス症36.4% (12/33例)に比較して高かった。重篤な副作用の発現状況については、アスペルギローマは、肝障害1件で、慢性壊死性肺アスペルギルス症は、血中カリウム減少3件、低カリウム血症1件であり、侵襲性肺アスペルギルス症は血中カリウム減少、低カリウム血症、呼吸不全各1件であり明確な発現傾向の偏りは認められなかった。症例数が少なく、転帰についても傾向に差があるか否かは不明であった。

3-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 65 例から 6 例（全般改善度「判定不能」）を除外した 59 例が解析対象とされた。有効率は 57.6% (34/59 例) であり、症例の選択基準、有効性の評価基準等が異なるため、直接比較はできないが、国内第Ⅱ相臨床試験のアスペルギルス症（アスペルギローマ、肺アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症）の有効率 43.8% (21/48 例) を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、感染症の重症度、総投与期間について有意差が認められた。感染症の重症度については、重症の有効率 50.0% (13/26 例) が中等度の有効率 70.0% (21/30 例) と比較して低かった。軽症例は 3 例と少なく、検討はできなかった。総投与期間については、総投与期間が短い症例で有効率が低くなった〔「1～7 日」20.0% (2/10 例)、「8～15 日間」50.0% (7/14 例)、「16～23 日」75.0% (6/8 例)〕。有意差が認められた要因について申請者は以下のように説明した。感染症の重症度については、有意差が認められた要因は不明であるが、重症になるほど難治性であることは感染症治療において一般的な傾向であると考ええる。総投与期間については、本剤の効果が認められない症例で早期に投与が中止された、又は本剤投与初期に有害事象等により投与中止となり、十分な効果が得られなかった、等の理由が考えられるが、調査では明確にはできなかった。

以上のことから申請者は、本調査に関して、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

4. 特定使用成績調査（クリプトコッカス髄膜炎）の概要

4-1. 安全性

特定使用成績調査（クリプトコッカス髄膜炎）の安全性評価対象症例における副作用発現率は 77.8% (14/18 例) であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験における副作用発現率 92.4% (109/118 例) を上回ることにはなかった。主な副作用は、低カリウ

ム血症 50.0% (9/18 例)、腎機能障害 33.3% (6/18 例) 等であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、特定使用成績調査（長期）と同一の項目について検討された。その結果、副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

4-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例18例から判定不能2例を除外した16例が解析対象とされた。国内第Ⅱ相臨床試験ではクリプトコッカス髄膜炎は1例のみで、無効であったが、特定使用成績調査（クリプトコッカス髄膜炎）では有効率は81.3% (13/16例) であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性の背景別要因と同一の項目について検討された。その結果、いずれにおいても有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性において現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

5. 特定使用成績調査（希少感染症）の概要

平成 23 年 8 月 22 日時点で、3 例が収集された。

1例は、ヒトプラズマ属による呼吸器真菌症（重症）で4.7mg/kg/日で5日間、2.8mg/kg/日で9日間投与され、有効性は改善（再発なし）で、副作用は腎機能障害（非重篤・回復）であった。2例目はヒストプラズマ属による播種性真菌症（重症）で3.6mg/kg/日で34日間投与され、有効性は改善（再発なし）で、副作用はなかった。3例目は、ムーコル属による呼吸器真菌症（軽症）で2.5mg/kg/日で28日間投与され、有効性は改善（再発なし）で副作用は低カリウム血症（非重篤・回復）、食欲減退（非重篤・回復）であった。申請者は、現時点で安全性、有効性について、特に問題点は認められていないと説明した。

機構は、症例数が少なかったことについて理解するものの、3 例でこれらの適応症についての評価をすることは困難であると考え、今後も十分に情報を収集する必要があると考える。

6. 小児深在性真菌症患者に対する製造販売後臨床試験の概要

本剤の用法・用量は、確定診断例⁸又は臨床的診断例⁹については、2.5mg/kg/日、適宜 1.0 又は 5.0 mg/kg/日 [登録時の深在性真菌症診断名がクリプトコッカス髄膜炎の場合は 6.0mg/kg/日] に増減、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（以下、「FN」という。）¹⁰については、初回投与量 2.5mg/kg/日、適宜 1.0mg/kg/日に減量（2.5mg/kg/日に再増量可）、1 日 1 回、60 分から 120 分かけて点滴静注された。投与期間は最長 84 日目までとされた。目標症例数は最終的に確定診断例又は臨床的診断例と判定された症例における試験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set、以下、「PPS」という。）のうち、総合効果判定不能例を除いて 20 例とされた。

⁸ 治験計画実施書に定められた診断基準に合致し、以下のいずれかの深在性真菌症と診断された被験者とされた。①試験登録書発信日（以下、発信日という。）の前 28 日以内の最新の画像、内視鏡・真菌学的・血清学的検査所見及び 1,3-β-D グルカンの検査結果。②発信日の前 7 日以内の臨床症状。

⁹ 治験計画実施書に定められた診断基準に合致しないが、臨床症状、画像検査・内視鏡検査所見は合致し、1,3-β-D グルカンが陽性の場合。

¹⁰ 確定診断例又は臨床的診断例に該当しないが、以下のすべてを満たすことが確認された被験者とされた。①FN エピソード発現日以降に述べ 3 日間以上注射用抗菌薬が投与されている。②発信日の前 2 日以内に発熱が認められる。③発信日前の最新の好中球数が 500cells/μl 未満であること、又は 1000cells/μl 未満であり 500cells/μl 未満に減少することが予測される。

本試験の確定診断例又は臨床学的診断例における主要評価項目は、確定診断例と臨床的診断例を併せた被験者での総合効果及び真菌学的効果とされた。副次的評価項目は、①確定診断例と臨床的診断例を併せた被験者での臨床症状改善度、画像検査・内視鏡検査所見の改善度、血清学的効果、②確定診断例での総合効果、真菌学的効果、③確定診断例での臨床症状改善度、画像検査・内視鏡検査所見の改善度、血清学的効果とされた。真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症については、個別臨床症状改善度、画像検査・内視鏡検査所見の改善度とされた。

6-1.安全性

本剤が投与された 39 例全例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」という。）及び安全性解析対象集団とされた。

副作用発現率は、92.3%（36/39 例、225 件）であった。主な副作用は、 β_2 ミクログロブリン増加 11 例、血中カリウム減少、低カリウム血症各 10 例、AST 増加、ALT 増加、血中尿素増加各 9 例、嘔吐、血中クレアチニン増加各 8 例であった。血中カリウム減少と低カリウム血症を併せたカリウム値の低下の副作用発現率は 51.3%（20/39 例）と最も多かった。申請者は、カリウム値低下に関する副作用はいずれも処置により回復しており、不可逆的なものではないと説明した。なお、成人を対象とした承認までの国内臨床試験では、低カリウム血症、血中カリウム減少の副作用発現率はそれぞれ 5.9%（7/118 例）、28.8%（34/118 例）であった。主な重篤な副作用は、カリウム低下（低カリウム血症又は血中カリウム減少）（7 例）、呼吸不全・急性呼吸窮迫症候群の呼吸器疾患（4 例）であった。呼吸不全及び急性呼吸窮迫症候群は、原疾患や併用薬など他の要因も考えられた。死亡例 2 例（呼吸不全 2 例）について申請者は以下のように説明した。

1 例目は、1 歳男児の症例であり、移植後から特発性肺障害を合併、高用量のステロイド剤の投与を継続していた。本剤の投与後に呼吸不全が悪化しており、本剤が関与した可能性は否定できないが、併用薬の関与も考えられた。本症例では、原疾患である侵襲性肺アスペルギルス症及び合併症である特発性肺障害の自然経過であった可能性が高いと考えられた。2 例目は、9 歳女児の症例であり、合併症である腎不全、併用薬の影響も考えられたが、時間的経過から本剤と本報告副作用の関連は否定できない。本症例は、全身状態悪化により腫瘍死に至っており、呼吸不全と死亡との直接の関連は考えにくい。

トラフ値濃度の測定¹¹では、測定可能であった 36 例¹²のうち、8 例に上昇がみられた。申請者は、トラフ値濃度が上昇した症例が 8 例と少なかったため、トラフ値と有害事象との明確な関連は不明であったと説明した。

申請者は、承認時までの国内臨床試験では 16 歳未満の成績は集積されておらず、現時点の本剤の使用上の注意の小児等への投与の項には「国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。」と記載されているため、本試験で得られた小児における副作用発現状況を記載する予定であると説明した。

¹¹承認時までの成人を対象とした臨床試験¹¹で血清中のアムホテリシン B のトラフ濃度が上昇する症例があったことから、トラフ値を測定した。深在性真菌症に対する第 I / II 相臨床試験において、投与量の増加に伴い、2.5 mg/kg/日投与群 2 例、5.0 mg/kg/日投与群 2 例の計 4 例で、繰り返し投与によるトラフ濃度の上昇が認められ、2.5 mg/kg の初回投与後の C_{max}（平均値±標準偏差）は 16.2±7.4 μ g/mL（平均値±標準偏差）であった。このことから、深在性真菌症に対する II 相臨床試験（初回投与量：2.5 mg/kg）では、トラフ値上昇の目安として、繰り返し投与により、トラフ値濃度が 20 μ g/mL 以上になった症例をトラフ値上昇例と規定した。本調査においても、トラフ値濃度が 20 μ g/mL 以上になった症例をトラフ値上昇例と定義された。トラフ値上昇の判定時期は、7 日目、14 日目、21 日目及び 56 日目の投与直前、休薬 1 日後および投与終了 1 日後とされた。

¹² FAS39 例のうち、3 例はデータなしであった。

機構は、小児に対する安全性については、現時点で特段の懸念は認められないと考える。

6-2.有効性

FAS は、確定診断例及び臨床的診断例 27 例、真菌感染が疑われる FN 例 12 例の計 39 例とされ PPS は、確定診断例及び臨床的診断例 18 例、真菌感染が疑われる FN 例 5 例の計 23 例とされた。

主たる解析対象集団である PPS のうち、主要評価項目の解析対象である確定診断例と臨床的診断例を併せた被験者は 18 例¹³であった。

主要評価項目について、確定診断例と臨床的診断例を併せた被験者における総合効果（投与前と投与終了日翌日の臨床症状改善度、画像検査・内視鏡検査所見の改善度、真菌学的効果、血清学的効果を基に総合効果判定基準に従って、「有効」、「無効」、「判定不能」¹⁴で評価）の有効率は、52.9%（9/17 例）〔アスペルギルス症 3/5 例、クリプトコッカス症 1/1 例、その他の深在性真菌症 4/5 例、カンジダ症 1/6 例〕で、承認時までの成人における試験（第Ⅱ相臨床試験）の総合評価 63.6%（42/66 例）と比較してほぼ同等であった。申請者は、カンジダ症で有効であった被験者が 6 例中 1 例であった理由として被験者全例が、前治療薬で効果不十分な患者であり、効果不十分で中止した 4 例中 2 例は、合併症の進行のため投与中止後 30 日以内に死亡していることから本薬投与開始時には既に全身状態が悪く深在性真菌症が重症化していたことが影響していると考察した。投与前に真菌が検出できた被験者は全てカンジダ症で、4 例中 1 例で真菌が消失した。

副次評価項目（いずれも「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」で判定し、「改善」以上を有効とした。解析に際して「判定不能」は除外されている。）である臨床症状の有効率は、53.3%（8/15 例）、画像検査・内視鏡検査所見は 27.3%（3/11 例）、血清学的所見は 47.1%（8/17 例）であり、承認時までの成人における試験（第Ⅱ相臨床試験）の有効率 50.0%（37/74 例）、58.7%（27/46 例）、42.4%（25/59 例）と比較して画像検査・内視鏡検査所見を除き、ほぼ同等であった。

真菌感染が疑われる FN では PPS の 5 例中、個別臨床症状及び画像検査・内視鏡検査所見で 1 項目以上に改善がみられた被験者はいなかったが、FAS では 12 例中 6 例で体温の平熱化や 1℃ 以上の解熱など何らかの項目が改善した。PPS の 5 例の主な合併症は、それぞれ T 細胞性急性リンパ性白血病、鼻 NK 細胞リンパ腫、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes, MDS)、肺炎、急性リンパ性白血病であった。

申請者は本試験で得られた小児における有効性については、情報提供する予定であると説明した。

機構は、小児の真菌感染が疑われる FN の有効性において、FAS では 12 例中 6 例で何らかの項目が改善し、PPS の 5 例では臨床的な改善が認められなかったことについて、PPS 症例数が少ないことから評価が困難であるとする。引き続き情報収集し、医療現場に知見を提供していく必要があると考える。

7. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 293 例 392 件〔特定使用成績

¹³ FAS のうち、真菌感染が疑われる FN 例 12 例並びに PPS から除外された 9 例（選択基準不適格と判断 1 例、最終的な診断名がニューモシスチス肺炎 2 例、有効性評価に影響がある併用薬の使用 3 例、試験薬投与日数 7 日未満 3 例）を除く 18 例が解析対象とされた。

¹⁴判定不能症例は分母から削除して有効率を算出した。

調査 112 例 157 件、製造販売後臨床試験 11 例 15 件、自発報告 170 例 220 件] であり、感染症はなかった。いずれも重篤な副作用であった。

重篤な副作用のうち再審査申請時に使用上の注意から予測できる（既知）副作用は 263 例（332 件）、「使用上の注意」から予測できない（未知）副作用は 49 例（60 件）であった。既知・重篤な主な副作用は、低カリウム血症 125 件、腎機能障害 29 件、血中カリウム減少 17 件、肝機能異常 14 件、血中クレアチニン増加 12 件、血小板減少 10 件等であった。未知・重篤な主な副作用は腎不全 6 件、汎血球減少症 5 件等であった。申請者は、以下のように説明した。

既知・重篤な副作用のうち、低カリウム血症・血中カリウム減少については、使用上の注意のその他の副作用の項に「低カリウム血症」を記載しているが、低カリウム血症に伴う随伴症状を認めた症例の集積状況等から、更なる注意喚起を行う必要があると考え、重大な副作用の項に「低カリウム血症」を追記した。低カリウム血症発現例のうち 1 例は、随伴症状として筋力低下も発現した。筋力低下の 1 例以外に、低カリウム血症に伴う随伴症状として横紋筋融解症が発現した症例を集積したため、使用上の注意の重大な副作用の項に「横紋筋融解症」を追加記載し、注意喚起を行った。同時に「重要な基本的注意」の項に、従来より記載していた検査に関して、「腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)の検査を行う」、「本剤の毒性に対する感受性は、患者によって個体差があるため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)、血球数等の検査を行う」と下線部の記載を太字にし、更なる注意喚起を図った。上記以外の既知・重篤な副作用については、既に使用上の注意に記載し注意を喚起しており、また、発生傾向の変化を認めていないことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。未知・重篤な副作用については、使用上の注意の重大な副作用の項に心停止、心不全、不整脈（心房細動等）を記載しているが、心室性頻拍（不整脈、トルサード ドポアン、心室性頻脈）症例が集積したため、更なる注意喚起を行う必要があると考え、重大な副作用の項へ心室頻拍を追記した¹⁵。未知・非重篤な副作用は 30 例（40 件）収集した。副作用の種類は汎血球減少 1 件、振戦 6 件、呼気臭 2 件等であった。未知の副作用については、何れの症例も本剤との因果関係は不明であるか、情報不足により評価が困難な症例であったことから、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は不要と考えた。

転帰が死亡に至った 20 例 25 件のうち、3 例以上報告された事象の概要を以下に示す。

無尿、血尿、腎不全、急性腎不全、腎機能障害による死亡例を 9 例収集した。腎不全と無尿を認めた 1 例は、死因をカンジダ血症、腎不全と報告された症例である。前治療薬により発現した腎機能障害の自然経過と考えられ、また、原疾患による全身状態の悪化及び心不全に使用されていた併用薬による腎血流量低下の影響も考えられた。腎不全と乏尿の 1 例は、本剤投与前から腎機能障害を発現しており、悪化した経緯には同時期に使用されていた薬剤や合併症である成人ステイル病が影響した可能性が考えられた。血圧低下もあり体外循環困難により腎不全に対して血液透析ができなかったことが死亡に関与したと考えられた。血圧低下を起こした原因としてカンジダ血症や成人ステイル病が考えられるが、詳細調査に協力が得られず、本剤と本報告副作用及び死因との関連は情報不足により判定困難であった。腎不全の 1 例は、本剤投与前から血液透析を行っており、全身状態の悪化及び併用薬の影響も考えられた。患者は肺アスペルギルス症によ

¹⁵ 再審査期間終了後、心室細動も追記された。

り死亡しており、本剤以外による可能性もあり、本剤による腎不全により死亡に至ったかどうかは明らかではない。腎不全の 1 例は腎不全悪化が本剤投与中に認められているが、併用薬等の詳細情報が入手できていないため、他の要因についての判定は困難であった。死因について報告医は、腎不全の悪化により意識障害を来し、喀痰を詰まらせたことが死因と推定されると報告しており、腎不全悪化は直接の死因ではないと考えられた。腎不全の 1 例は、ANCA [抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)] 血管炎を原疾患とする患者において、本剤投与中に腎不全を認めた症例である。剖検結果の詳細は入手できなかったが、患者の死因は原疾患とされた。原疾患による腎不全である可能性があり、また、併用薬の影響も考えられた。よって、本剤による腎不全により死亡に至った可能性は低いと考えられた。

腎不全の 1 例は、フン線虫症、肺炎、ARDS [急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome)] 等を合併し、全身状態の悪化を認めていた患者において、本剤投与中に腎不全が発現した症例である。死因はフン線虫症、サイトメガロウイルス肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ感染、腎不全と報告された。原疾患・合併症の進行による可能性が高く、また、併用薬の影響も考えられた。よって、本剤に起因する腎不全により死亡に至った可能性は低いと考えられた。急性腎不全の 1 例は、肺癌、敗血症等を合併症とする患者において、本剤投与中に急性腎不全を認めた症例である。死因は肺癌、敗血症、肝機能障害、両側胸水貯留と報告された。合併症の進行による可能性が高く、また、併用薬の影響も考えられた。よって、本剤による急性腎不全により死亡に至った可能性は低いと考えられた。急性腎不全の 1 例については、敗血症を原疾患とする患者において、本剤投与中に急性腎不全が発現した症例である。死因については、本剤との関連は否定できないが、原疾患により死亡に至った可能性も考えられた。また、併用薬の影響も考えられた。腎機能障害の 1 例は本剤投与前より総ビリルビン及び尿素窒素 (BUN) は高値を示しており、原疾患による全身状態の悪化及び合併症である C 型肝炎の進行の可能性も考えられた。死因は原疾患である真菌性髄膜脳炎とされており、原疾患の悪化により死に至ったと考えられるため、本剤と死亡との関連性はないと考えた。

呼吸不全による死亡例は 3 例収集された。1 例目は、本剤の投与後に呼吸不全が悪化した症例である。原疾患である気管支肺アスペルギルス症、非定型マイコバクテリア感染の増悪により呼吸不全をきたし、死亡に至った可能性が高いと考えられた (他 2 例は「6.小児深在性真菌症患者に対する製造販売後臨床試験の概要 6-1.安全性」の項参照)。

申請者は、転帰死亡の 20 例 25 件について、いずれの症例も、死亡に至る要因については、原疾患、合併症、併用薬等、本剤以外の要因の影響が考えられるかあるいは不明であり、現時点で特段の対応は必要ないと考えたと説明した。

再審査期間終了後、現時点まで (平成 23 年 8 月 19 日) までに機構に報告した副作用は 88 例 109 件であり、感染症はなかった。既知・重篤な副作用は 78 例 93 件であり、副作用の種類は、低カリウム血症 30 件、血小板数減少 6 件、血中カリウム減少 5 件、血中アルカリホスファターゼ増加 3 件で、その他はいずれも 1 件もしくは 2 件であった。いずれの副作用も、発生傾向の変化を認めていない。未知・重篤な副作用は 15 例 (16 件) であった。副作用の種類は、汎血球減少症 5 件を除き、いずれも各 1 件であった。汎血球減少症については、本剤との関連は不明であり、特に対応を取る必要はないと考えた。なお、血球減少に関しては、本剤の使用上の注意の重大な副作用の項に血小板減少を、その他の副作用の項に貧血、血小板減少、白血球減少を記載し、注

意喚起を行っている。なお、転帰が死亡である心停止¹⁶、肺臓炎、急性脾炎、急性腎不全の4症例については、原疾患、合併症、併用薬等、本剤以外の要因の影響が考えられるかあるいは不明であり、現時点で特段の対応は必要ないとする。

8. 相互作用

再審査期間中に、未知の相互作用として、本剤とミカファンギンとの併用により一過性記憶喪失が認められた症例が1例報告された。申請者は以下のように説明した。

本剤との併用による可能性は否定できないが、副作用は患者の訴えのみによるものであり、また、両剤併用時に副作用発現がみられない時期の方が長いことから、高齢等の患者側の要因による可能性も考えられる。ミカファンギンナトリウムとの薬物相互作用については初めての報告であり、本剤との因果関係は不明と考えられた。

以上、現時点では相互作用について新たな対応をとる必要はないと考えるが、今後とも同種の情報の収集に努めたい。

再審査期間終了以降から現時点（平成23年8月19日）までに1例報告された。申請者は以下のように説明した。

本剤投与によりフェニトインの血中濃度の低下を認めた症例を入手した。本剤による影響の可能性は否定できないが、脳性麻痺、細菌性肺炎等の合併症の影響も考えられた。フェニトインとの相互作用（フェニトイン血中濃度低下）については初めての報告であり、本剤との因果関係は不明と考えられた。

以上、再審査期間終了以降、現時点までに収集した相互作用については、現時点で特段の対応をとる必要はないと考える。

9. 重大な措置、海外からの情報

本剤は1990年にアイルランドで承認されたのをはじめとして、1991年に英国、1997年に米国で承認・市販されており、2010年3月19日時点で、海外46カ国で承認・市販されている。

審査期間中に、重大な措置の報告はなかった。

再審査期間中にCCSI（Company Core Safety Information）の副作用（Undesirable effects）の項に横紋筋融解症およびリン測定への干渉に関する改訂が行われた。横紋筋融解症の追記については、日本の症例に基づく改訂であり、本邦においても、平成20年9月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追加記載し、注意を喚起している。

上記以外については、有効性および安全性について重要な変更はなく、新たな対応は不要と考えた。

10. 研究報告

再審査期間中、安全性に関する研究報告を1件機構に報告した。有効性に関する研究報告はなかった。申請者は安全性に関する研究報告について、以下のように説明した。

当社で実施した、幼若動物における毒性試験の予備試験に関する報告であり、本剤投与により、

¹⁶ 現在調査中のため詳細は不明である。

脳内に出血性変化が認められた。しかし、続いて実施した Toxicokinetics 測定試験（TK 試験）、4 週間反復静脈内投与毒性試験では、予備試験で認められた出血性変化は再現されなかった。これらの幼若動物における毒性試験について検討した結果、ヒトの臨床上に影響を与えるものではなく、現時点において特記すべき問題点は得られておらず、特に対処をとる必要はないと考えた。

再審査期間終了以降から現時点（平成 23 年 8 月 19 日）までの研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 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。