

(6) 急性クリプトコッカス髄膜炎を有する AIDS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (94-0-013 試験)

10~68歳の急性クリプトコッカス髄膜炎を有する AIDS 患者に本剤 3 及び 6mg/kg あるいは A\*0.7mg/kg を 1 日 1 回 1 日~31 日間静脈内投与し、投与前、投与開始 1 週及び 2 週目に採血し、また投与開始 2 週目に髄液検体を採取し、試料中 AMPH-B 濃度が測定された結果は、以下のとおりであった。

薬剤名	本 剤		A*
	3	6	
投与量 (mg/kg)			0.7
血漿中 C <sub>pre</sub> (mg/mL)	0.2±0.2 (55)	3.0±12.2 (69)	0.3±0.3 (52)
血漿中 C <sub>1w</sub> (mg/mL)	12.9±14.9 (54)	31.6±34.9 (69)	0.6±0.4 (52)
血漿中 C <sub>2w</sub> (mg/mL)	20.3±26.0 (49)	39.0±40.8 (67)	0.5±0.5 (53)
髄液中 C <sub>2w</sub> (mg/mL)	85.7 (1)	13.7±26.4 (4)	0.1 (1)

平均値±標準偏差

(括弧内は症例数を示す)

(7) 免疫不全小児患者を対象とした海外 I/II 相試験 (96-0-021 試験)

免疫不全状態の小児に本剤 2.5、5.0、7.5 及び 10.0mg/kg を 1 日 1 回 1 日~42 日間静脈内投与し、初回及び最終投与日に本剤投与前、投与終了直後 (投与開始 1 時間後)、本剤投与開始後 1.5、2、3、4、6、8、12、18 及び 24 時間に血清中 AMPH-B 濃度が測定された結果は、以下のとおりであった。なお、薬物動態パラメータのなかで薬物動態の検討が行われた症例数と一致しないケースがある。

		C <sub>H</sub>	AUC <sub>0-24</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>	CL	Vd
		(µg/mL)	(µg·h/mL)	(µg·h/mL)	(h)	(mL/kg/h)	(L/kg)
2.5 mg/kg	n=10	15.1±9.0	54.7±32.9	75.7±31.9	8.8±2.1	38±13	0.47±0.18
	n=4	49.5±31.9	301±180	326±194	14.3±7.5	10±6	0.20±0.16
5 mg/kg	n=13	46.2±46.7	351±445	442±551	12.6±8.4	45±38	0.86±0.86
	n=5	64.1±45.8	767±1115	821±1118	17.9±4.8	13±12	0.31±0.20
7.5 mg/kg	n=8	30.0±20.5	134±81	168±95	13.5±8.6	60±38	1.22±1.37
	n=3	57.4±24.0	395±216	482±166	21.3±8.8	17±7	0.53±0.35
10 mg/kg	n=8	67.9±74.2	430±566	548±604	8.7±3.8	46±39	0.68±0.90
	n=5	83.1±48.9	786±689	857±696	27.4±23.5	17±11	0.63±0.51

各投与量 上段：初回投与日、下段：最終投与日

平均値±標準偏差

年齢：2.5 mg/kg 群 6.8±4.9、5 mg/kg 群 7.7±4.0、7.5 mg/kg 群 8.6±6.4、10 mg/kg 群 7.2±4.1 (歳)

体重：2.5 mg/kg 群 22.0±10.6、5 mg/kg 群 26.3±11.7、7.5 mg/kg 群 33.1±22.4、10 mg/kg 群 30.5±16.1 (kg)

(8) 健康成人を対象とした海外のマスバランス試験 (98-0-042 試験)

本剤のリポソームを構成するコレステロールを <sup>14</sup>C で標識した本剤 2mg/kg (AMPH-B 2mg/kg、コレステロール 1.0µCi/kg) 及び A\*0.6mg/kg を健康成人に点滴静脈内投与し、血漿中、尿中及び糞中の総 AMPH-B 濃度、遊離 AMPH-B 濃度、放射能が測定された。また、血漿を限外ろ過した後のろ液中に非リポソーム型 AMPH-B 濃度と AMPH-B の血漿蛋白結合率より遊離型 AMPH-B 濃度が算出された結果は、以下のとおりであった。なお、括弧内には遊離型 AMPH-B のパラメータを示す。

本剤と A\*の総 AMPH-B の血漿中薬物動態プロフィールは著しく異なり、本剤では高い血漿中濃度と低い分布容積が得られ、投与後のある程度の期間は AMPH-B がリポソーム内に存在

し、循環していると考察されている。放射能の分布容積は本剤の有効成分である AMPH-B より小さいことから、投与された本剤が血漿中に長時間滞留している際にリポソーム内の AMPH-B の一部が遊離すると考察されている。また、A\*は投与後 164 時間まで殆どが未変化体として排泄されるのに対して、本剤投与後の尿中及び糞便中排泄率は A\*より低いことから、血漿コンパートメントと平衡しない深部組織にリポソームとその内容物が取り込み・保持されて、そこから AMPH-B が徐々に排泄されると推定されている。

薬剤	<sup>14</sup> C コレステロール標識本剤 2mg/kg (5 例)		A*
	放射能	アムホテリシン B	0.6mg/kg (5 例) アムホテリシン B
C <sub>max</sub> (µg/mL)	34±7.4*	22.9±10.3 (0.016±0.004)	1.4±0.2 (0.06±0.01)
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	508±92*	171.2±126	13.9±2.0
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	2958±690*	288.3±208 (0.738±0.13 <sup>a</sup> )	46.6±7.2 (1.22±0.13 <sup>a</sup> )
t <sub>1/2</sub> (1) (h)	—	0.56±0.48	0.17±0.14
t <sub>1/2</sub> (2) (h)	8.1±2.0	6.03±2.09	6.77±1.6
t <sub>1/2</sub> (3) (h)	147±38	152.0±116	127.0±29.5
MRT (h)	192±49	87.9±41.0	142.8±36.6
V <sub>c</sub> (mL)	58±11	50.1±18.9	135.8±60.0
V <sub>d</sub> (mL/kg)	146±29	1628±876	2340±202
CL (mL/kg/h)	0.71±0.2	9.71±5.4	13.1±2.0
CL <sub>r</sub> (mL/kg/h)	0.011±0.01	0.495±0.25 (121.9±14.2)	4.15±0.68 (94.2±15.3)
CL <sub>f</sub> (mL/kg/h)	0.11±0.1	0.488±0.46 (113±107)	5.40±0.91 (137±76) #
尿中排泄 <sub>0-164h</sub> (%)	0.89±0.3	4.5±0.6	20.6±3.6#
糞中排泄 <sub>0-164h</sub> (%)	9.5±6.2	4.0±3.8	42.5±11.2#
総回収率 <sub>0-164h</sub> (%)	49.9±8.3	24.0±4.6	93.4±20.3#

\*放射能はアムホテリシン B 相当量として記載した

平均値±標準偏差

総回収率は尿中及び糞中排泄に血漿中濃度と分布容積からの推定値を加算した値

a AUC<sub>0-168</sub>、# 4 例（糞中排泄データが得られなかった 1 例を除外したため）

### (9) 国内試験と海外試験で得られた薬物動態データに関する申請者の考察

国内 X01-P21 試験と海外 92-0022 試験の中で得られた血清中 AMPH-B 濃度について、両試験で採血時間が一致する時点を抽出して薬物動態パラメータが再解析された結果、両試験ともに個体間での変動が大きいものの、C<sub>max</sub>は、何れの投与量においても日本人患者ではやや低いものの、ほぼ同程度と見なせる値であったが、消失過程においては日本人患者での血中濃度の方が米国人患者に比して高めに推移しており、t<sub>1/2</sub>、MRT、AUC<sub>t</sub>、AUC<sub>inf</sub>は日本人患者でやや大きな値を示している。なお、本剤の薬物動態のばらつきの原因として、性別、年齢、BMI、全身状態、腎機能、肝機能、感染による炎症の程度、細網内皮系の容量等が考えられるが、本剤は薬物動態モデルに乗りにくい薬剤であり、適切な動態モデルがないこと、また疑われる影響因子の情報が得られていないケースも多いことから、原因の特定はできていない。

本剤を成人患者に反復投与した国内 X01P21 試験及び D2101002 試験、海外 92-0022 試験及び 96-0-017 試験においてトラフ時の血清中 AMPH-B 濃度を検討した。国内 X01P21 試験（投与量 1.0～5.0mg/kg/日）では、4/31 例（12.9%）にトラフ値の上昇が認められた。初回投与量を 2.5mg/kg/日に設定した国内 D2101002 試験においては、8/78 例（10.3%）にトラフ値の上昇が認められた。海外試験でも国内 D2101002 試験と同じ基準（血清中 AMPH-B 濃度のトラ

フ値が 20µg/mL 以上上昇) でトラフ値の上昇例を調査した結果、7.5mg/kg/日以上の上昇例において 92-0022 試験では 1/5 例、また 96-0-017 試験で 16/33 例 (48.5%) でトラフ値上昇が認められており、用量が異なるもののトラフ時の血清中薬物濃度の上昇は日本人でも外国人でも認められた。

成人と小児における薬物動態を比較するため海外 92-0022 及び 96-0-017 試験 (ともに成人) と海外 96-0-021 試験 (小児) を投与 1 日目の同じ投与量で比較した。個体間変動が大きいため明確な結論は得られないが、7.5 及び 10mg/kg の投与量では小児においては投与量から推測されるより低い C<sub>max</sub> 値及び AUC 値が得られ、小児と成人の間に差異があるように見られたが、2.5 又は 5.0mg/kg/日の投与量では小児と成人の間で大きな差はないと考えられた。

## <機構における審査の概略>

### (1) 日本人と外国人の薬物動態について

機構は、本投与後の血中 AMPH-B 濃度は個体間のばらつきが大きいため、本剤の薬物動態に及ぼす民族的要因の影響の程度を詳細に評価することはできないが、日本人と外国人の症例毎の血清中薬物濃度推移から個体間のばらつきの範囲を超える程度の民族差は見出されていないと考える。小児の薬物動態については、投与量と曝露量との関係が成人と異なる傾向が認められるが、成人と同様に小児においても個体間のばらつきが大きいため、小児と成人の薬物動態プロファイルの類似性を評価することはできないと機構は判断した。

### (2) 薬物動態に影響を及ぼす因子について

血清中薬物濃度の個体間のばらつきの要因について、申請者は性別、年齢、BMI、全身状態、腎機能、肝機能、感染による炎症の程度、細網内皮系の容量等を考えているが、適切な動態モデルがなく、また影響因子の情報が得られていないケースもあるため、AMPH-B の曝露量が高くなる背景の特定には至っていない。

機構は、本剤の臨床試験では国内外ともに本剤との因果関係が否定できない死亡例、重篤な副作用が発現していることから、市販後も本剤の薬物動態の個体間のばらつきの要因について情報収集し、血中薬物濃度が高くなる集団を明らかにしていくことが重要であるとする。

次に機構は、本剤の反復投与により血漿中 AMPH-B 濃度のトラフ値が上昇する症例 (日本人: 11/118 例、外国人: 21/835 例) が認められていることから、トラフ値が上昇する症例とそれ以外の症例の患者背景からトラフ値が上昇する理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外試験のうちトラフ値の上昇が認められた症例の割合が高かった試験は投与量の高い群が含まれる試験であった。海外試験では、トラフ値の上昇症例の割合はヒスパニック系に多い傾向があり、東洋人 22 例中にトラフ値上昇の規定に該当する症例はいなかった。人種以外にトラフ値の上昇と関係のある背景因子は特に認められていない。

機構は、本剤の臨床試験では国内外ともに本剤との因果関係が否定できない死亡例、重篤な副作用が発現していることに加えて、トラフ値が上昇した症例において明らかに発生率の高くなる有害事象があることから、本剤による治療は患者毎に慎重に検討すべきであり、そのための情報として、薬物動態の個体間のばらつきの要因の検討と同様に、トラフ値が上昇する要因について今後も文献調査等を含めて申請者が情報収集し、得られた結果について適切に医療

現場に情報提供していく必要があると考える。

機構は、ラット及びイヌにおいて、本剤投与後の AMPH-B の分布は肝臓で高く、消失は他の臓器より緩い傾向が認められており、またヒトにおいて本剤単回投与後 168 時間で投与量の 75% の AMPH-B が体内に残存している可能性があることから、投与中止後も副作用の発現について観察を行っていく必要性について検討した。その結果、海外試験における本剤群（835 例）と A\* 群（546 例）の投与終了後の有害事象の発現率は以下のとおりであり、本剤では投与中止後の遅延性の毒性は問題とならないという申請者の考察を了承した。

投与期間	投与終了後の有害事象発現率（例数）	
	本剤	A*
1 日	65.4% (17/26)	73.3% (11/15)
1 週間以下	59.7% (157/263)	74.4% (154/207)
2 週間以下	51.3% (156/304)	53.7% (94/175)
3 週間以下	45.5% (66/145)	45.6% (41/90)
4 週間以下	36.2% (17/47)	45.5% (15/33)
6 週間以下	47.4% (18/38)	30.4% (7/23)
8 週間以下	50.0% (4/8)	— (2/2)
8 週間超え	— (1/4)	— (1/1)

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性・安全性評価資料としては、国内試験は第 I / II 相試験 1 試験（X01P21 試験）、第 II 相試験 2 試験（D2101002 試験、D2101077 試験）、海外試験は最大耐用量試験 2 試験（96-0-017 試験、96-0-021 試験）、比較試験 4 試験（104-05 試験、104-10 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験）の成績が提出されている。なお、安全性評価資料としては、上記有効性評価資料に加えて 3 つの薬物動態試験（92-0022 試験、98-0-042 試験、104-36 試験）を含む国内 3 試験、国外 9 試験が評価資料として、また、海外 1 試験が参考資料として提出されている（薬物動態試験については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

## (1) 国内臨床試験

### 1) 深在性真菌症に対する国内臨床第 I / II 相試験（添付資料 5.3.5.1-03、評価資料：試験 No.X01P21 <19■■年■■月～20■■年■■月>）

国内において 20～74 歳の治験実施計画書に定められた診断基準（臨床症状、画像所見、真菌学的検査所見、血清学的検査所見等）から確定診断された深在性真菌症患者（目標症例数 24 例以上）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、海外第 I 相臨床試験（92-0022）の結果から 1、2.5、5mg/kg/日（低用量から順次増量）とされ、1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注された。投与期間は原則として 7 日間、最長 21 日間とされた。

総投与症例数は 32 例で全例が安全性解析対象（1mg/kg 群 14 例、2.5mg/kg 群 9 例、5mg/kg 群 9 例）とされ、7 日間以上投与された症例数 27 例のうち、除外基準違反の 3 例を除く 24 例が、有効性解析対象 PPS <Per Protocol Set>（1mg/kg 群 9 例、2.5mg/kg 群 8 例、5mg/kg

群 7 例) とされた。なお、投与完了 (21 日間投与) 例は 17 例であった (1mg/kg 群 8 例、2.5mg/kg 群 7 例、5mg/kg 群 2 例)。PPS における診断名は、アスペルギローマ 13 例、肺アスペルギルス症 5 例、カンジダ血症・播種性カンジダ症・肺クリプトコッカス症・クリプトコッカス髄膜脳炎・肺真菌症・真菌血症各 1 例であった。また、抗真菌薬による前治療ありは 17 例であった。

有効性について、主要評価項目である PPS における投与終了後の総合効果 (投与前と投与終了日の翌日の各症状の程度及び X 線、内視鏡、血清学的検査などの各種検査所見に基づき、「有効」、「無効」、「判定不能」で評価) の有効率は、全体で 33.3% (8/24 例: 1mg/kg 群 3/9 例、2.5mg/kg 群 3/8 例、5mg/kg 群 2/7 例) であり、診断別では、カンジダ血症 0/1 例、播種性カンジダ症 1/1 例、肺クリプトコッカス症 1/1 例、クリプトコッカス髄膜炎 0/1、アスペルギローマ 3/13 例、肺アスペルギルス症 3/5 例、真菌血症 0/1 例、肺真菌症 0/1 例であった。

副次評価項目である PPS における真菌学的効果の消失率は、全体で 29.2% (7/24 例) であった。また、本剤が無効のため投与中止となったのは 24 例中 1 例 (5mg/kg/日: アスペルギルス症) であった。

有害事象は 96.9% (31/32 例) に認められ、本剤投与中及び投与終了後 1 カ月の間の死亡例が 5 例 (1mg/kg 群 2 例、2.5mg/kg 群 1 例、5mg/kg 群 2 例) に認められた。この 5 例は、GVHD による肝障害・全身状態悪化 1 例、呼吸不全 1 例、悪性リンパ腫 1 例、成人 T 細胞白血病リンパ腫に重症肺炎の併発 1 例、肺炎に伴う呼吸不全による死亡 1 例であり、うち 3 例 (GVHD による肝障害・全身状態悪化 1 例、肺炎に伴う呼吸不全 1 例、悪性リンパ腫 1 例) は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) は、84.4% (27/32 例: 1mg/kg 群 10/14 例、2.5mg/kg 群 8/9 例、5mg/kg 群 9/9 例) に認められ、10%以上で認められた事象は、悪心 25% (8 例)、発熱 21.9% (7 例)、下痢 12.5% (4 例)、血中クレアチニン増加 31.3% (10/32 例)、尿円柱 24% (6/25 例)、血中カリウム減少 28.1% (9/32 例)、血中  $\beta 2$  ミクログロブリン増加 27.6% (8/29 例)、血中尿素窒素増加 21.9% (7/32 例)、CRP 上昇 21.9% (7/32 例)、脂質増加 14.8% (4/27 例)、AST 増加 12.5% (4/32 例)、ALT 増加 12.5% (4/32 例)、血中コレステロール増加 12.5% (4/32 例)、血中マグネシウム減少 10.0% (3/30 例) であった。このうち、重度とされたものは、血中クレアチニン増加 1 件であった。

重篤な有害事象は、1mg/kg 群で 2 例 2 件、2.5mg/kg 群で 1 例 4 件、5mg/kg 群で 2 例 11 件に認められ、このうち副作用は 1mg/kg 群 1 例 1 件 (肺炎)、2.5mg/kg 群 1 例 3 件 (非ケトン性高浸透圧性昏睡・高血糖・血中ナトリウム増加各 1 件)、5mg/kg 群 2 例 5 件 (肝障害・血中ビリルビン増加・血中クレアチニン増加・血中尿素増加・血中カルシウム増加各 1 件) に認められた。

有害事象による投与中止例は 8 例 (1mg/kg 群 2/14 例、2.5mg/kg 群 1/9 例、5mg/kg 群 5/9 例) に認められ (1mg/kg 群: 胸痛/腹痛/灼熱感/呼吸困難 1 例、眼瞼浮腫 1 例、2.5mg/kg 群: 血中尿素窒素増加/血中クレアチニン増加/血中カリウム増加 1 例、5mg/kg 群: 食欲不振 1 例、関節痛/悪心 1 例、血中尿素増加 1 例、血中クレアチニン増加 2 例)、いずれも本剤との因果関係が否定できないとされた。

投与時関連反応 (治験薬の点滴静脈内投与中に、本剤投与と関連して発現した有害事象) は、32 例中 14 例 (43.8%) に認められた (1mg/kg 群 5/14 例 (35.7%)、2.5mg/kg 群 3/9 例 (33.3%)、

5mg/kg 群 6/9 例 (66.7%) )。2 例以上に認められた投与時間関連反応は、潮紅・悪心各 4 例、呼吸困難 3 例、発熱・灼熱感・胸痛各 2 例であった。このうち、投与時間関連反応により本剤の投与を中止としたのは 2 例であった。

## 2) 深在性真菌症に対する国内臨床第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.1-01、評価資料：試験 No.D2101002<20 年 月～20 年 月>)

国内において 16～79 歳の治験実施計画書に定められた診断基準 (臨床症状、画像所見、真菌学的検査所見、血清学的検査所見等) から確定診断若しくは強く疑われた深在性真菌症患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同オープン (非盲検非対照) 試験が実施された。用法・用量は、本剤 2.5mg/kg/日を初回投与量とし、必要に応じて 5 又は 1mg/kg/日への増減、あるいは休薬が可能とされ、1 日 1 回 1 から 2 時間かけて静脈内投与とされた。なお、有害事象が発現した場合は 3 時間までかけて投与可能とされた。投与期間は原則として 3 週間、最長で 12 週間までとされた。

総登録症例数 90 例のうち、2 例 (初回投与直前の意識障害のため治験責任医師により投与が困難と判断された 1 例及び腎機能障害の懸念のため治験中止となった 1 例) を除く、88 例に本剤が投与され、治験薬の管理における治験実施計画書からの重大な違反があった 2 例を除く 86 例が安全性評価対象とされ、対象外疾患であった 1 例を除く 85 例が有効性解析対象 FAS<Full Analysis Set>、さらに本剤を 7 日未満の投与で中止した 8 例、治験実施計画書からの逸脱 3 例を除く 74 例が、PPS 解析対象とされた。なお、投与完了例は 43 例、中止例は 45 例 (有害事象 25 例、原疾患の悪化・患者希望各 3 例、選択基準逸脱/除外基準抵触・治験実施計画書遵守困難各 1 例、その他 12 例) であった。PPS における確定症例の診断はカンジダ血症 11 例、播種性カンジダ症 3 例、アスペルギローマ 6 例、肺アスペルギルス症 25 例、その他のアスペルギルス感染症 6 例、クリプトコッカス症 1 例、混合真菌症 2 例であり、また抗真菌薬による前治療あり及び移植歴ありの被験者数は、それぞれ 61 例及び 22 例であった。なお、本剤の最高投与量別被験者数は 1mg/kg/日未満 2 例、2.5mg/kg/日 58 例、5mg/kg/日 26 例であった。

有効性について、主要評価項目である PPS における投与終了時の総合効果 (総合的な臨床症状の改善度、画像検査/内視鏡検査所見の改善度、真菌学的効果、血清学的効果に基づき、「有効」、「無効」、「判定不能」で評価) の有効率は、56.8% (42/74 例) であり、確定診断例 (機構注：確定診断の定義については「<機構における審査の概略>(1) 本剤の臨床的位置付けについて、(4) 有効性について」を参照) では 50% (27/54 例)、血清 1-3-βグルカン陽性のみで原因真菌が特定できなかった症例 (以降、疑診例) では 75% (15/20 例) であった。確定診断名別ではアスペルギルス症 48.6% (18/37 例)、カンジダ症 57.1% (8/14 例)、クリプトコッカス症 100% (1/1 例)、混合真菌症 0/2 例であった。

PPS における副次評価項目 (いずれも「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」で判定) である総合的な臨床症状の有効率 (「消失」+「改善」の割合) は、50% (37/74 例)、確定診断例では 48.1% (26/54 例)、疑診例では 55% (11/20 例) であり、確定診断名別では、アスペルギルス症 48.6% (18/37 例)、カンジダ症 57.1% (8/14 例)、クリプトコッカス症

0/1 例、混合真菌症 0/2 例であった。

画像所見/内視鏡検査の有効率は、58.7% (27/46 例) であり、確定診断名別では、アスペルギルス症 41.9% (13/31 例)、カンジダ症 2/2 例、クリプトコッカス症 1/1 例、混合真菌症 0/1 例であった。

真菌学的効果の有効率は、判定不能例を除いた 63.2% (12/19 例) であり、確定診断名別では、アスペルギルス症 5/12 例、カンジダ症 7/7 例で有効であった。

血清学的効果の有効率は、判定不能例を除いた 42.4% (25/59 例) であり、確定診断名別では、アスペルギルス症 29% (9/31 例)、カンジダ症 50% (6/12 例)、クリプトコッカス症 0/1 例、混合真菌症 0/2 例であった。

また、無効のため本剤の投与中止例は 8/86 例 (9.3%) に認められ、アスペルギルス症 8 例 (うち 1 例はカンジダ症の混合感染) であり、1.0mg/kg/日に減量された症例が 2 例、5mg/kg/日に増量された症例が 3 例であった。

有害事象は 100% (86/86 例) 1599 件に認められ、本剤投与中及び投与終了後 1 カ月の間の死亡が 27 例に認められた。この 27 例の死亡原因は、基礎疾患 12 例、真菌感染症 9 例、敗血症/その他の感染症 3 例、多臓器不全 2 例、呼吸停止 1 例であり、うち 2 例 (急性リンパ性白血病の増悪/腫瘍崩壊症候群/急性腎不全/播種性血管内凝固症候群 1 例、総ビリルビン上昇/静脈閉塞性肝疾患/多臓器不全/敗血症性ショック/消化管出血 1 例) は、本剤との因果関係が否定されなかった。

副作用は 95.3% (82/86 例) 664 件に認められ、発現頻度が 10%以上で認められた事象は、悪心 18.6% (16/86 例)、発熱 16.3% (14/86 例)、嘔吐 10.5% (9/86 例)、血中クレアチニン増加 43% (37/86 例)、血中尿素窒素増加 29.1% (25/86 例)、血中カリウム減少 26.7% (23/86 例)、血中 $\beta$ 2 ミクログロブリン増加 22.2% (18/81 例)、脂質増加 20.7% (17/82 例)、AST 増加 19.8% (17/86 例)、 $\gamma$ -GTP 増加 18.6% (16/86 例)、血中コレステロール増加 16.5% (14/85 例)、ALT 増加 16.3% (14/86 例)、血中トリグリセリド増加 15.7% (13/83 例)、血中尿酸増加 15.1% (13/86 例)、血中 ALP 増加 14.3% (12/84 例)、血中ビリルビン増加 14% (12/86 例)、血中マグネシウム減少 11.8% (10/85 例)、LDH 増加 10.5% (9/86 例) であり、重度とされたものは、血中 ALP 増加 1 件、血中ビリルビン増加 2 件であった。

重篤な有害事象は 40.7% (35/86 例) 106 件に発現し、うち副作用は 6 例 21 件に認められ、2 例以上で認められた事象は、血中ビリルビン増加 2 例であった。

有害事象による投与中止例は 20/86 例 (23.3%) に認められ、2 件以上で認められた事象は、血中クレアチニン増加 7 件、発疹・血小板数減少各 2 件であった。

投与時関連反応は、86 例中 22 例 (25.6%) に認められ、うち 1 例は重篤と判断されるアナフィラキシー反応が発現したため本剤の投与が中止された。その他、背部痛 1 例が、投与時関連反応により中止した。

血清中 AMPH-B トラフ値濃度が 20 $\mu$ g/ml 以上になった症例 (トラフ値上昇例) は 8 例に認められ、非上昇例と比べて発現頻度が高いとされた有害事象は、脂質増加 6 例、 $\gamma$ -GTP 増加 5 例、血中カリウム減少・血中トリグリセリド増加各 4 例、AST 増加・ALT 増加・血中コレステロール増加各 3 例、嘔吐・下痢・低マグネシウム血症・LDH 増加・血中カリウム増加各 2 例であった。

3) 深在性真菌症に対する国内臨床第Ⅱ相試験（継続試験）（添付資料 5.3.5.1-02、評価資料：試験 No.D2101077<20■■年■■月～20■■年■■月>）

深在性真菌症に対する国内第Ⅱ相試験（D2101002：以下、先行試験）に参加し、同試験終了後も本剤の継続投与が必要と医師によって判断された被験者を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照の継続投与試験が実施された。初回投与量は、1、2.5、5mg/kg/日のいずれかとし、先行試験の最終投与量又はそれ以下とされた。

本試験に 11 例移行し、全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた（播種性カンジダ症 3 例、侵襲性肺アスペルギルス症・カンジダ血症各 2 例、アスペルギルス感染症・播種性アスペルギルス症（疑い）・鼻脳型アスペルギルス症・真菌性肝/脾膿瘍（疑い）各 1 例）。また、11 例における先行試験終了時の総合効果は、有効例が 9 例、無効例が 1 例（播種性カンジダ症）、判定不能例が 1 例（鼻脳型アスペルギルス症）であった。

有効性について、本試験終了時の総合効果の有効率は 72.7%（8/11 例）であり、先行試験終了時に有効であった 9 例のうち、8 例が有効、1 例が判定不能とされ、先行試験終了時に無効及び判定不能であった各 1 例は、いずれも本試験終了時は無効とされた。

副次評価項目である総合的な臨床症状の改善度は 8/11 例で有効、画像/内視鏡検査の改善度は 5/7 例で有効、真菌学的効果は 4/4 例で有効、血清学的効果は 6/9 例で有効であった。

治療目的達成以外の理由で 7 例が本剤の投与を中止し、その理由は、有害事象（血中クレアチニン増加）1 例、敗血症 1 例、悪性リンパ腫増悪と脳出血疑い 1 例、本剤の効果不十分 2 例、同意撤回 2 例であった。

本試験移行後に、新たに発現した副作用は、血中尿素窒素増加 3 例、下痢 2 例、血中尿酸増加 2 例、便秘・肛門周囲痛・口内炎・乳腺炎・眼の異常感・咽喉頭疼痛・頭痛・浮腫・掻痒症・皮膚の炎症・蕁麻疹・AST 増加・血中クレアチニン増加・血中カリウム減少・血中尿酸減少・血中コレステロール減少・尿中蛋白陽性・単球百分率増加・血中塩化物増加・総蛋白減少が各 1 例であり、新たな投与時関連反応発現例は認められなかった。

また、本試験に移行後 3 例に死亡が認められた。1 例は本試験登録 11 日後に死亡したため、先行試験において集計された症例で、死亡原因は「悪性リンパ腫の増悪、脳内出血疑い」であり、他 2 例の死亡原因は、「基礎疾患（急性リンパ性白血病）」1 例、「敗血症」1 例であった。

## (2) 海外臨床第Ⅲ相試験

1) 好中球減少症患者における確定深在性真菌症を対象とした非盲検無作為化比較試験（添付資料 5.3.5.1-06、評価資料：試験 No.104-05<19■■年■■月～19■■年■■月>）

好中球減少症患者における確定診断又は推定された深在性真菌症患者（目標症例数 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を A\* と比較するため、無作為化非盲検比較臨床試験が、オランダ、フランス、ベルギーの 15 施設で実施された。用法・用量は、本剤は投与 1～14 日目までは 5mg/kg/日、15～28 日目までは 3mg/kg/日を 45 分間以上かけて静脈内投与、A\* は、投与初日には試験投与が行われ、投与 2 日目以降 0.7～1mg/kg/日の静脈内投与とされた。治療期間は少なくとも 14 日間、最大で 28 日間とされた。

総登録症例数 109 例のうちデータ欠損の 1 例を除く 108 例（本剤群 53 例、A\* 群 55 例）が有効性及び安全性解析対象とされた。また、投与中止例は本剤群 33 例、A\* 群 40 例に認められ、最も多かった理由は、投与前の真菌培養検査が陰性（本剤群 16 例、A\* 群 10 例）



であった。また、平均投与日数は本剤群 13.6 日（範囲 1～29 日）、A\*群は 13.1 日（範囲 3～30 日）であり、毒性のため投与量を変更した症例は本剤群 9 例、A\*群 27 例、無効のために投与量を変更した症例は本剤群 2 例、A\*群 6 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 14 日後の臨床効果の有効率（医師が「治癒」又は「改善」と判定した症例の割合）は、本剤群 41.5%（22/53 例）、A\*群 30.9%（17/55 例）であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.317$ 、Fisher's exact test）。また、投与 14 日後の真菌学的効果の消失率は、本剤群 9/12 例、A\*群 3/12 例であった。また、確定診断例における臨床効果の有効率は、本剤群 10/15 例、A\*群 2/10 例、真菌学的効果の消失率は、本剤群 11/15 例、A\*群 2/10 例であった。

有害事象は、本剤群 74%（39/53 例）、A\*群 87%（48/55 例）に認められ、うち 10%以上に認められた事象は、本剤群では血中尿素増加 8 例（15.1%）であり、A\*群では血中尿素窒素増加 15 例（27.3%）、低カリウム血症・中毒性腎症各 10 例（18.2%）、悪寒 9 例（16.4%）、発熱・血中 CPK 増加各 6 例（10.9%）であった。

腎毒性と関連のある臨床検査値異常について、血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇を認めた症例は、本剤群 10%（5/49 例）、A\*群 36%（20/55 例）であった（ $p=0.002$ 、Fisher's exact test）。血清カリウム値の 2.5mmol/L 未満への低下を認めた症例は、本剤群 20%（10/50 例）、A\*群 20%（11/55 例）、低マグネシウム血症は、本剤群 37.5%（6/16 例）、A\*群 44%（11/25 例）に認められた。その他の臨床検査値異常として血清ナトリウム、ビリルビン、ALP、AST、ALT については、投与群間に大きな差は認められなかった。

死亡例は 40 例（本剤群 21 例、A\*群 19 例）に認められ、A\*群の 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は関係なしと判定された。

## 2) 抗菌薬を 96 時間投与しても解熱しない患者（不明熱）又は確定真菌感染症患者を対象とした SM-26000（2 投与量）と A\*の比較試験（添付資料 5.3.5.1-07、評価資料：試験 No.104-10 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

好中球減少成人患者における不明熱（抗菌薬を 96 時間投与しても解熱しない）及び確定真菌感染症患者（目標症例数 200 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を A\*と比較するため、無作為化非盲検比較臨床試験が、欧州の 13 施設で実施された。用法・用量は、本剤 1 又は 3mg/kg/日を 1 時間以上かけて静脈内投与（腎毒性が認められた場合、投与量を 50%まで減量可能とし、回復した場合は投与量を 25%増量可能）、A\*は、投与初日には試験投与として 0.3mg/kg/日、投与 2 日目には 0.6mg/kg、投与 3 日目以降は、1mg/kg/日を 4～6 時間かけて静脈内投与とされた。治療期間は、臨床症状及び徴候の消失、真菌感染を示す検査結果の陰性化、重篤な有害事象の発現等までとされた。

総割付症例数 193 例のうち、併用禁止薬違反の 1 例を除く 192 例（不明熱 133 例 <1mg/kg 群 47 例、3mg/kg 群 46 例、A\*群 40 例>、確定真菌症 59 例 <1mg/kg 群 21 例、3mg/kg 群 18 例、A\*群 20 例>）が安全性及び有効性解析対象とされた。また、治験薬の中止理由は、以下のとおりであった。

	不明熱層			確定真菌症層		
	1 mg/kg	3 mg/kg	A*	1 mg/kg	3 mg/kg	A*
症例数 <sup>a</sup>	47	46	40	21	18	20
中止理由						
解熱 <sup>b</sup>	12 (25.5%)	17 (37.0%)	7 (17.5%)	3 (14.3%)	1 (5.5%)	1 (5.0%)
確定真菌症治癒 <sup>b</sup>	—	—	—	9 (42.9%)	4 (22.2%)	7 (35.0%)
重篤な有害事象	1 (2.0%)	0 (0)	4 (10.0)	0 (0)	2 (11.1%)	0 (0)
死亡	8 (17.0%)	5 (10.9%)	2 (5.0%)	7 (33.3%)	3 (16.7%)	4 (20.0%)
投与群切り替え	—	—	9 (22.5%)	—	—	6 (30.0%)
治験責任医師判断/ 被験者要求/その他	26 (55.3%)	24 (52.2%)	18 (45.0%)	2 (9.5%)	8 (44.4%)	2 (10.0%)

a) 全無作為化割付症例

b) 治療の成功による中止

有効性について、主要評価項目である不明熱層での解熱の有効率（投与終了前3日間の解熱<他の抗真菌薬の追加がなく、確定真菌感染症の発現がない状態>を「有効」と定義）は、1mg/kg群 44.7%（21/47例）、3mg/kg群 63%（29/46例）、A\*群 55%（22/40例）であった（ $p=0.21$ 、Fisher's exact test）。

確定真菌症層における臨床効果の有効率（「治癒」又は「改善」の割合）は、1mg/kg群 46.2%（6/13例）、3mg/kg群 66.7%（6/9例）、A\*群 43.8%（7/16例）であり、真菌学的効果の消失率は、1mg/kg群 46.2%（6/13例）、3mg/kg群 55.6%（5/9例）、A\*群 25.0%（4/16例）であった。

有害事象は、1mg/kg群 64.7%（44/68例）、3mg/kg群 75%（48/64例）、A\*群 95.0%（57/60例）に認められ（ $p<0.001$ 、Fisher's exact test）、10%以上に認められた事象は、発熱<A\*群 13.3%（8/60例）>、真菌感染<1mg/kg群 14.5%（10/69例）、A\*群 11.7%（7/60例）>、悪寒<A\*群 13.3%（8/60例）>、下痢<1mg/kg群 14.5%（10/69例）、3mg/kg群 18.8%（12/64例）>、悪心<3mg/kg群 10.9%（7/64例）>、嘔吐<1mg/kg群 10.1%（7/69例）、3mg/kg群 12.5%（8/64例）、A\*群 10%（6/60例）>、血中尿素窒素増加<A\*群 20.0%（12/60例）>、低カリウム血症<A\*群 33.3%（20/60例）>、呼吸困難<1mg/kg群 11.6%（8/69例）>、腎機能障害<A\*群 15.0%（9/60例）>、中毒性ネフロパシー<A\*群 18.3%（11/60例）>であった。

本試験における死亡は61例（1mg/kg群 21例、3mg/kg群 19例、A\*群 21例）に認められ、A\*群の1例（投与4日後の不整脈による突然死）を除き、いずれも治験薬との因果関係は関係なしと判定された。

### 3) 発熱を伴う好中球減少症患者の経験的治療における SM-26000 と A\* の比較試験（添付資料 5.3.5.1-08、評価資料：試験 No.94-0-002<19■■年■■月～19■■年■■月>）

化学療法又は骨髄移植を受け、広域スペクトラム抗菌薬投与 96 時間後にも持続性又は再発性の発熱が認められる発熱性好中球減少症患者（目標症例数 66 例以上）を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を A\* と比較するため、無作為化二重盲検比較臨床試験が、米国の 32 施設で実施された。用法・用量は、本剤は 3mg/kg/日（必要に応じて 1.5、4.5、6mg/kg/日又は休薬）、A\* は、0.6mg/kg/日（必要に応じて 0.3、0.9、1.2mg/kg/日又は休薬）を静脈

内投与された。治療期間は、好中球数が少なくとも 250 個/mm<sup>3</sup>に回復するまでの投与（医師の判断により好中球数回復後 3 日間は投与継続可）、真菌感染症が確定していない場合の最長投与期間は 42 日間、確定真菌感染症の場合は感染症の治癒が確認された後に最短 14 日間は投与継続とされた。

総登録症例 702 例のうち、好中球数回復、治験薬投与前 10 日以内の A\*の投与、解熱、患者拒否等 15 例を除く 687 例が少なくとも 1 回は治験薬が投与され、有効性及び安全性解析対象（MITT<Modified Intent-To-Treat>）とされた（本剤群 343 例、A\*群 344 例）。なお、割付に際しては、高リスク群/低リスク群で層別割付が行われた（高リスク群：本剤群 117 例、A\*群 119 例）。ただし、高リスク群は、登録前 3 カ月以内に発熱を伴う好中球減少症に罹患し、全身性の A\*投与歴を有する被験者、同種骨髄移植歴を有する被験者、急性非リンパ性白血病の再発のために化学療法を受けている被験者のいずれかに該当する場合とされた。また、投与中止例は本剤群 88 例、A\*群 101 例に認められ、最も多かった中止理由は、有害事象（両群とも 25 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療効果（①治験薬投与終了後 7 日間の生存、②好中球減少期間（500 個/mm<sup>3</sup>以下）の解熱、③真菌感染症が確定している場合はその治癒、④治験薬投与中又は投与終了後 7 日以内に新たな真菌感染症が発生していない、⑤毒性又は有効性の欠如による早期の治験薬投与中止がない、の全てを満たす場合を「有効」の有効率は、本剤群 49.9%（171/343 例）、A\*群 49.1%（169/344 例）、有効率の差の 95%信頼区間は [-6.8%, 8.2%] であり、事前に設定された同等性基準値（±10%）内であったことから、両群間は同等であるとされた。

副次評価項目である投与期間及びフォローアップ期間中の解熱率は、本剤群 66.8%（229/343 例）、A\*群 71.8%（247/344 例）、また解熱までの期間の中央値は本剤群 3 日、A\*群 2 日であった。また、投与期間又はフォローアップ期間中の感染症は本剤群 35.3%（121/343 例）、A\*群 33.7%（116/344 例）であった。

有害事象は、本剤群 99.7%（342/343 例）、A\*群 100%（344/344 例）に認められ、A\*群より本剤群において発現頻度が高く、いずれかの投与群で 20%以上に認められた事象は、悪心<本剤群 39.7%（136/343 例）、A\*群 38.7%（133/344 例）>、下痢<本剤群 30.3%（104/343 例）、A\*群 27.3%（94/344 例）>、発疹<本剤群 24.8%（85/343 例）、A\*群 24.4%（84/344 例）>であった。

治験期間中またはフォローアップ期間中に死亡した症例は本剤投与群 25 例（心臓呼吸停止 6 例、呼吸不全 6 例、基礎疾患 4 例、敗血症/その他の感染症 3 例、多臓器不全（血管閉塞症/その他）2 例、ショック/出血 2 例、真菌感染症 1 例、高カルシウム血症 1 例）、A\*投与群 36 例（呼吸不全 11 例、心臓呼吸停止 7 例、基礎疾患 6 例、多臓器不全/感染 5 例、敗血症/その他の感染症 4 例、真菌感染症 2 例、ショック/出血 1 例）であり、本剤群では、いずれも因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 98.5%（338/343 例）、A\*群 99.4%（342/344 例）に認められ、10%以上に認められた事象は、本剤群では悪心 99 例（28.9%）、嘔吐 61 例（17.8%）、敗血症 48 例（14.0%）、感染 37 例（10.8%）、高ビリルビン血症 41 例（12%）、発熱 305 例（88.9%）、悪寒 130 例（37.9%）、低カリウム血症 104 例（30.3%）、低マグネシウム血症 47 例（13.7%）、血中クレアチニン増加 61 例（17.8%）、ALP 増加 41 例（12.0%）、血中尿素窒素増加 48 例（14.0%）であり、A\*群では、悪心 100 例（29.1%）、嘔吐 96 例（27.9%）、敗血症 39

例 (11.3%)、高ビリルビン血症 44 例 (12.8%)、高血圧 46 例 (13.4%)、頻脈 46 例 (13.4%)、発熱 311 例 (90.4%)、悪寒 254 例 (73.8%)、低カリウム血症 125 例 (36.3%)、低マグネシウム血症 56 例 (16.3%)、低カルシウム血症 38 例 (11.0%)、血中クレアチニン増加 127 例 (36.9%)、ALP 増加 37 例 (10.8%)、血中尿素窒素増加 76 例 (22.1%)、ALT 増加 35 例 (10.2%) であった。

4) エイズ患者の急性クリプトコッカス髄膜炎を対象とした 2 用量の SM-26000 又は A\* の投与後フルコナゾールに切り替える無作為化二重盲検比較試験 (添付資料 5.3.5.1-09、評価資料: 試験 No.94-0-013<19■■年■■月~19■■年■■月>)

エイズ患者における急性クリプトコッカス髄膜炎の確定又は推定診断がなされた患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本剤又は A\* 投与後フルコナゾールに切り替えた場合の安全性及び有効性を比較するため、無作為化二重盲検比較試験が、米国及びカナダの 35 施設で実施された。用法・用量は、本剤 3、6mg/kg/日又は A\*\*0.7mg/kg/日の 1 日 1 回、2~4 時間かけて点滴静注を少なくとも 2 週間投与した後、フルコナゾール 400mg/日 (13 歳未満の小児患者 200mg/日) を経口又は注射で 8 週間投与とされた。

無作為化され治験薬を少なくとも 1 回投与された 267 例が MITT の安全解析対象 (3mg/kg 群 86 例、6mg/kg 群 94 例、A\* 群 87 例) とされた。また、投与前髄液培養検査において真菌陽性かつ追跡培養検査が行われた 196 例が真菌学的効果解析対象集団 (3mg/kg 群 60 例、6mg/kg 群 75 例、A\* 群 61 例) とされ、うち治験完了又は 2 から 10 週間目 (14-85 日目) に死亡した 150 例が総合効果解析対象集団 (3mg/kg 群 40 例、6mg/kg 群 57 例、A\* 群 53 例) とされた。なお、PPS は 138 例 (3mg/kg 群 44 例、6mg/kg 群 54 例、A\* 群 40 例) とされた。また、死亡による治験中止例は、3mg/kg 群 7 例 (8.1%)、6mg/kg 群 3 例 (3.2%)、A\* 群 7 例 (8.0%)、有害事象による中止は 3mg/kg 群 4 例 (4.7%)、6mg/kg 群 6 例 (6.4%)、A\* 群 5 例 (5.7%)、無効による中止は 3mg/kg 群 8 例 (9.3%)、6mg/kg 群 9 例 (9.6%)、A\* 群 6 例 (6.9%) であった。

有効性について、主要評価項目である 2 週目に培養検査が行われた症例での真菌学的効果の有効率は、3mg/kg 群 35/55 例 (63.6%)、6mg/kg 群 36/67 例 (53.7%)、A\* 群 29/54 例 (53.7%) であり、3mg/kg 群と A\* 群の差の 95%信頼区間は [-6.9%, 28.5%]、6mg/kg 群と A\* 群では [-16.4%, 17.3%] であった。

副次評価項目である 10 週目の真菌学的効果は、3mg/kg 群 36/60 例 (60%)、6mg/kg 群 53/75 例 (70.7%)、A\* 群 48/61 例 (78.7%) であった。また、10 週目の総合効果の有効率は、3mg/kg 群 27/40 例 (67.5%)、6mg/kg 群 42/57 例 (73.7%)、A\* 群 40/53 例 (75.5%) であり、3mg/kg 群と A\* 群の差の 95%信頼区間は [-26.5%, 10.6%]、6mg/kg 群と A\* 群では [-18.1%, 14.5%] であった。

有害事象は、3mg/kg 群 89.5%、6mg/kg 群 96.8%、A\* 群 97.7% に認められ、A\* 群より本剤群で発現率の高い事象は、嘔吐 (3mg/kg 群 10.5%、6mg/kg 群 21.3%、A\* 群 20.7%)、下痢 (3mg/kg 群 10.5%、6mg/kg 群 16.0%、A\* 群 10.3%)、貧血 (3mg/kg 群 26.7%、6mg/kg 群 47.9%、A\* 群 43.7%)、低カリウム血症 (3mg/kg 群 31.4%、6mg/kg 群 51.1%、A\* 群 48.3%)、低マグネシウム血症 (3mg/kg 群 29.1%、6mg/kg 群 48.9%、A\* 群 40.2%)、低カルシウム血症 (3mg/kg 群 12.8%、6mg/kg 群 17.0%、A\* 群 13.8%)、皮膚・皮膚付属器器官障害 (3mg/kg