

群 24.4%、6mg/kg 群 28.7%、A*群 25.3%)、特殊感覚器障害<機構注：視覚・眼の異常、聴覚・耳の異常、味覚異常> (3mg/kg 群 16.3%、6mg/kg 群 13.8%、A*群 12.6%) であった。

Grade 3 以上の有害事象は、3mg/kg 群 31.4%、6mg/kg 群 40.4%、A*群 50.6%であり、A*群より本剤群で発現率の高い事象は、貧血(3mg/kg 群 9.3%、6mg/kg 群 22.3%、A*群 19.5%)、血小板減少症(3mg/kg 群 2.3%、6mg/kg 群 4.3%、A*群 0%)、低カリウム血症(3mg/kg 群 2.3%、6mg/kg 群 8.5%、A*群 3.4%)、痙攣(3mg/kg 群 1.2%、6mg/kg 群 3.2%、A*群 0%) であった。

なお、投与時関連反応は本剤 3mg/kg 群 31.4%、本剤 6mg/kg 群 37.2%、A*群 66.7%に認められた。

死亡は、治験期間中 31 例に認められ、3mg/kg 群 2 例(多臓器不全を伴う髄膜脳炎、敗血症)、A*群 1 例(代謝性アシドーシス)で、因果関係が否定されなかった。

(3) 最大耐用量試験

1) 確定又は推定アスペルギルス症、あるいはその他の糸状真菌による感染症患者における SM-26000 の最大耐用量試験 (添付資料 5.3.5.1-04、評価資料：試験 No.96-0-017<19 年 月～19 年 月>)

確定又は推定アスペルギルス症、あるいはその他の糸状真菌による感染症患者(目標症例数 36 例)を対象に、本剤の最大耐用量を決定するため、オープン(非盲検非対照)試験が、米国 4 施設で実施された。用法・用量は、本剤 7.5mg/kg/日から開始し、安全性上問題がない場合は逐次高用量(10、12.5、15mg/kg/日)が点滴静注された。投与期間は少なくとも 7 日間、最大 100 日とされた。

総登録症例 44 例(うち 3 例は再登録されている)の全例が安全性解析対象(7.5mg/kg 群 8 例、10mg/kg 群 10 例、12.5mg/kg 群 7 例、15mg/kg 群 19 例)とされた。なお、投与中止は 20 例(7.5mg/kg 群 3 例、10mg/kg 群 5 例、12.5mg/kg 群 2 例、15mg/kg 群 10 例)に認められ、主な理由は有害事象 9 例であった。

安全性について、死亡例は 24 例に認められ、12.5mg/kg 群 1 例(急性腎不全)の因果関係は否定できないとされた。また、有害事象及び投与時関連反応に用量相関性は認められず、最大耐用量は決定されなかった。

2) 免疫不全状態にある小児患者における SM-26000 の安全性及び薬物動態を検討する第 I/II 相試験 (添付資料 5.3.5.1-05、評価資料：試験 No.96-0-021<19 年 月～19 年 月>)

1～17 歳の免疫不全状態にある好中球減少症で発熱のある又は侵襲性真菌感染症と確定診断された小児患者集団(目標症例数 24 例)を対象に、本剤の安全性薬物動態を検討するため、オープン(非盲検非対照)試験が、米国 3 施設で実施された。用法・用量は、本剤 2.5、5、7.5、10mg/kg の 1 日 1 回 1 時間点滴静脈内投与とされた。

総登録症例 47 例の全例が安全性解析対象(2.5mg/kg 群 10 例、5mg/kg 群 13 例、7.5mg/kg 群 12 例、10mg/kg 群 12 例)であった。投与期間は少なくとも 3 日間、最大 100 日とされた。なお、投与中止は 14 例(2.5mg/kg 群 1 例、5mg/kg 群 5 例、7.5mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 3 例)に認められ、主な理由は有害事象 9 例であった。

安全性について、有害事象及び投与時関連反応の発現率に用量相関性は認められなかった

が、有害事象では嘔吐、低カリウム血症、血中尿素増加、高血糖の発現率が 10mg/kg 群で高い傾向にあり、投与 1 日目の投与時関連反応では 10mg/kg 群 3/12 例に悪寒、嘔吐が認められ、他の用量群と比較して高い傾向にあった。なお、最大耐用量は決定されなかった。

死亡例は 10 例 (2.5mg/kg 群 2 例、5mg/kg 群 2 例、7.5mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 1 例) に認められ、いずれも因果関係は否定された。

<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

機構は、本剤を確定真菌感染症患者に治療を目的として投与する場合には、米国を含む海外の主要な国では、A*が無効あるいは毒性のために使用できない患者に限定されている経緯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。

本剤は米国において 104-05 試験、104-10 試験、D*試験、104-19 試験を基に、真菌症の治療薬として申請した結果 (機構注: D*試験は、本申請において提出されていない。104-19 試験は「好中球減少症癌患者に発症した侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験」で、本申請では参考資料として提出されている。)、1997 年に「A*無効あるいは腎障害等のため A*が投与できない患者における真菌症の治療薬」として承認されている。なお、104-05 試験、104-10 試験における確定診断がなされた真菌症の例数が少なく A*との比較が不十分であったことから、「一次選択薬」としては認められなかった。また、104-03 試験 (対象: HIV 感染患者における播種性クリプトコッカス症)、104-09 試験 (対象: HIV 感染確定クリプトコッカス症) についても、症例数不足のため「クリプトコッカス属による全身性及び/又は深在性真菌症」に対する「一次選択薬」として認められなかったが、対象が HIV 患者であること、クリプトコッカス髄膜炎の自然治癒はあり得ないこと、部分的に本剤の有効性が示されることから効能・効果にクリプトコッカス属が加えられた。なお、追加資料として HIV 患者対象の 94-0-013 試験を提出し、2000 年に「HIV 感染患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の治療」の効能 (一次選択薬) が承認された。また、「発熱性好中球減少症の患者における真菌感染疑いへのエンピリックセラピー」については、92-0-002、104-14、104-10 試験の結果から、「一次選択薬」として 1997 年に承認されている。

次に機構は、本剤の臨床的位置付けを議論するために、抗真菌薬を使用する状態について以下の検討を行った。機構は、深在性真菌感染症は、重篤かつ確定診断が困難な疾患であり、抗真菌薬を使用する状態は、①培養や組織学的検査により確定診断がされた症例に対する治療、②臨床経過や、真菌の種類に特異的とされる血清学的検査、画像診断をもとに真菌感染症と診断した症例 (あるいは強く疑う症例) に対する治療、③好中球減少性発熱 (Febrile Neutropenia、以下 FN) におけるエンピリックセラピー (Clin Infect Dis 34: 730-51, 2002)、④造血幹細胞移植時等、長期の骨髄抑制期間が想定される場合の予防投与、の場合があると理解している。なお、④についてはデータが提出されておらず、検討を行っていない。

機構は、①及び②について、本剤と A*とを比較した場合の有効性及び安全性の特徴、並びに A*と本剤の使い分け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。

海外で実施された A* との比較試験の結果及び国内で実施された 2 試験で、A* による前治療無効例においても本剤の有効性が認められた（機構注：アスペルギルス症 3/8 例、カンジダ症 2/6 例、クリプトコッカス症 1/1 例）ことから、本剤は A* と比較して有効性は劣らないと考える。安全性については、本剤投与群と A* 投与群で発現する副作用のプロファイルは変わらないものの、本剤の方が A* よりも低い発現率であった。また、海外臨床試験成績を合計した腎機能障害、低カリウム血症、肝機能障害に関連した有害事象発現率についても本剤は A* よりも低かった。さらに、投与の中止、減量及び休薬に至った有害事象の発現率は、本剤投与例で 16.3% (136/835 例)、A* 投与例で 44.1% (241/546 例) と、本剤投与例で低かった。

試験名	投与群	海外全体			
		SM-26000 (n=835)		A* (n=546)	
器官	有害事象	有害事象	副作用	有害事象	副作用
腎および尿路障害		146 (17.5 %)	46 (5.5 %)	138 (25.3 %)	61 (11.2 %)
臨床検査	血中クレアチニン増加	152 (18.2 %)	129 (15.4 %)	183 (33.5 %)	162 (29.7 %)
臨床検査	血中尿素増加	113 (13.5 %)	75 (9.0 %)	143 (26.2 %)	109 (20.0 %)
代謝及び栄養障害	低カリウム血症	275 (32.9 %)	203 (24.3 %)	243 (44.5 %)	191 (35.0 %)
臨床検査	AST (GOT) 増加	53 (6.3 %)	37 (4.4 %)	50 (9.2 %)	33 (6.0 %)
臨床検査	ALT (GPT) 増加	65 (7.8 %)	43 (5.1 %)	54 (9.9 %)	39 (7.1 %)

機構注：表中の「血中尿素増加」は、「血中尿素窒素増加」の意である。

また、A* は症状を観察しながら漸増する必要があるが、本剤は初回から有効用量である 2.5mg/kg/日の投与が可能であり、A* が標準的治療薬として位置付けられる真菌症患者に対して、本剤は A* より優先して用いられ、また、これまで A* の投与が困難であった真菌症患者、重篤でない真菌症患者へも投与の可能性を広げると考える。

その後、平成 1 年 月 日に、申請者は「本剤は A* に比較して有効性に劣るものではなく安全性において優れるため深在性真菌症の治療において A* より優先して使用される薬剤であるが、一方でより安全性に優れるアゾール系抗真菌薬と比較すると安全性に注意を要する薬剤であるため、アゾール系抗真菌薬が十分奏効するような軽症のカンジダ感染等にも一次選択薬として使用されることには問題がある。」として、申請効能・効果を「アスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記の重症又は難治性感染症」（下線部追記）と改訂する旨の申し出がなされた。

機構は、確定診断がなされた真菌症患者において本剤を一次治療として用いる場合と、他剤無効例又は副作用等で他剤が使用できない真菌症患者において二次治療以降で本剤を用いる場合とに分けて、以下の様に考える。

確定診断がなされた真菌症患者に対する一次治療については、国内外で確定診断の定義が異なり、国内では①及び②、海外では①のみを確定診断例と定義している。機構は、②に該当する症例、すなわち「臨床経過や、真菌の種類に特異的とされる血清学的検査、画像診断をもとに真菌感染症と診断した症例（あるいは強く疑う症例）」における有効性を確認した結果、国内臨床 2 試験では 31 症例が該当し、総合効果の有効例は 13 例であった。また、①に該当する症

例については、104-05 試験、104-10 試験、X01P21 試験、D2101002 試験において、有効例が認められており、国内試験（X01P21 試験、D2101002 試験）においては、44 例が①に該当し、総合効果は 44 例中 21 例で有効、真菌学的効果は 27 例中 18 例で有効であった。海外において A*との比較が行われた 104-05 試験では、①と②の症例に対して有効性が示されている。したがって、機構は、①と②の症例に対する一次治療薬として、本剤の一定の有効性は示されていると判断し、本剤は A*同様に、一次治療薬として位置付けることは可能と考える。

二次治療以降の使用について、機構は、他剤無効例あるいは副作用で他剤を使用できない症例に対する有効性及び安全性が十分に示されているとは言い難いものの、既承認の注射用 AMPH-B 製剤である A*、フルコナゾール、イトラコナゾール、MCFG のそれぞれの無効例に対して、国内臨床試験で有効症例が認められていること及び米国における効能・効果を考慮すると、本剤を二次治療以降の治療薬として位置付けることは可能と判断する。

以上より、機構は、提出された試験の結果から有効性・安全性を総合的に判断した結果、本剤を真菌症の治療の一次治療ないしは二次治療以降のオプションの一つとして位置付けることは可能と判断している。

しかし、申請者は本剤を A*に優先して用いることが可能と述べているが、104-05 試験において本剤は A*と比較して有意に優れる結果は得られなかったことについて、臨床試験結果として情報提供すべきであると機構は考える。さらに、機構は、本剤は A*と比較した場合の腎機能障害や低カリウム血症等の発現頻度低下を中心に安全性が強調されていることについて、94-0-013 試験における本剤 3mg/kg/日と、6mg/kg/日の比較では、6mg/kg/日で貧血、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、高ビリルビン血症の発現率が高くなっていることは注意を要すると考える。機構は、本剤の用量を増加した場合には A*の毒性に近くなる可能性があり、A*よりも本剤で多く認められる有害事象も存在すること及び投与時間関連反応が増加する可能性があることを考慮すると（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、治療の適応は慎重に検討すべきであり、A*に優先して本剤を使用する積極的根拠は得られていないと考える。本剤の開発コンセプトは、AMPH-B の副作用軽減であったが、提出されている臨床試験成績からは、AMPH-B より安全性が高いとは判断し難く、安全性が向上した AMPH-B として安易に使用しないよう注意喚起する必要があると考える。その方法として、申請者は効能・効果に「重症又は難治性感染症」を付記する旨を提案してきているが、このような記載は、本剤が A*よりも優れた有効性を有しているように解釈される可能性も否定できない。どのような形で適正使用を推進すべきかについては、専門委員の意見も踏まえ判断したいと考える。

次に、③FN におけるエンピリックセラピーに該当する症例について、IDSA のガイドラインでは、抗菌薬投与開始後 5 日後にも発熱が続き原因が同定されていない場合には、全身状態が安定していて好中球回復日が近いことが明らかである場合を除き、抗真菌薬投与の候補となるとされている。したがって、FN に対するエンピリックセラピーにおいては、真菌感染症を示唆する検査所見がないが好中球回復期間や全身状態を考慮して抗真菌薬を投与する場合は含まれると機構は理解している。実際に、提出された 104-10 試験の不明熱層並びに 94-0-002 試験においては、抗菌薬の投与期間と抗菌薬に対する反応、発熱、好中球減少を根拠として本剤を投与する選択基準としていた。

機構は、X01P21 試験、D2101002 試験において日本人における確定診断がなされた真菌感染症患者に対して有効性が認められ、副作用が許容可能であることと、94-0-002 試験においては、FN に対するエンピリックセラピーとして本剤を使用した場合に A* と同等の有効性が示されていることから、③については本剤を使用する根拠は得られていると判断している。

なお、申請者は、②臨床経過や、真菌の種類に特異的とされる血清学的検査、画像診断をもとに真菌感染症と診断した症例と③FN におけるエンピリックセラピーを混同した上で、③についても本剤が使用されることを想定していると判断できることから、③での臨床的位置付けを曖昧にすることは本剤の適正使用という観点から適切ではないと機構は判断する。

機構は FN の疾患概念を理解し、本剤投与後は適切に治療効果を評価し、必要に応じて本剤の中止、他剤への変更等が適切に施行されるという状況であれば、米国と同様「発熱性好中球減少症で真菌感染の疑いのある患者」に対する本剤の臨床的位置付けは明確になっていると判断する。

(2) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験において症例が集積されなかった真菌症を適応症として申請した理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験では 1 例の真菌髄膜炎を集積したが有効例ではなかった。しかしクリプトコッカス髄膜炎については、94-0-013 試験において総合効果 68.4%、真菌学的効果 62.1% であり十分な症例数での有効性が確認されていること、マウスの *C.neoformans* 髄膜炎感染モデルにおいても感染防御効果・治療効果を示していることから、真菌髄膜炎についても適応症とした。

機構は、上記の回答を了承した。但し、(クリプトコッカス) 髄膜炎の用法・用量については、米国での承認用法・用量が 6mg/kg/日、国内での最大投与量が 5mg/kg/日であることから、用法・用量については議論が必要と考える（「(3) 用法・用量について」の項参照）。

また、機構は、本剤が米国で承認を取得している FN の効能・効果を、本邦においても「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」として効能・効果に設定することが適切であると考えている。「発熱性好中球減少症」については、国内では塩酸セフェピム（販売名：注射用マキシピーム 0.5g、同 1g、マキシピーム点滴静注用バック 1g（以下、マキシピーム））が効能・効果を有しており、塩酸セフェピムで行われている注意喚起内容も考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意として、

- ・ 1 回の検温で 38℃以上の発熱、又は 1 時間以上持続する 37.5℃以上の発熱があり、かつ、好中球数が 500/mm³未満の場合、又は 1,000/mm³未満で 500/mm³未満に減少することが予測される場合を発熱性好中球減少症と定義する。発熱性好中球減少症の患者で、適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず抗真菌薬の投与が必要と考えられる患者のみに投与すること。
- ・ 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- ・ 発熱性好中球減少症に対し本剤を使用する場合には、本剤投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

と記載し、注意喚起する必要があると考える。なお、塩酸セフェピムにおいて注意喚起を行った「発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。」については、本剤を FN に使用する場合は、既に抗菌薬の投与が開始され、FN に対する治療を開始した後となるため、本剤使用時における注意喚起は不要と判断した。

発熱性好中球減少症の効能・効果を設定する必要性・妥当性、並びに効能・効果の表現については、本剤が使用される医療現場の現状も踏まえて慎重に議論する必要があると機構は判断しており、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

(3) 用法・用量について

機構は、米国以外での主な国における本剤の最大用量が 3mg/kg/日となっている理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、初期に承認された国では例外的使用試験が根拠となって二次治療としての 3mg/kg/日が承認され、1997 年以降は 94-0-002 試験の結果によって FN に対する一次治療としての 3mg/kg/日の用量が幾つかの国で承認され、更に追加で実施された 104-05 試験、95-0-010 試験等を基に 5mg/kg/日が承認される国（米国、シンガポール、台湾等）があったという経過であり、国によって最大用量が異なるのは申請時期の違いであると説明した。

機構は、申請者の回答を了解した。

次に機構は、本剤の初回投与量を海外とは異なり、2.5mg/kg/日と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内 X01P21 試験の立案時には、当初はブリッジングによる海外臨床試験成績の外挿を念頭においていたため、海外で薬物動態を検討した試験（92-0022、96-0-021）において薬物動態パラメータが算出されている投与量に合わせて、国内薬物動態試験の投与量を 1、2.5、5mg/kg/日に設定した。その結果、X01P21 試験では 5mg/kg/日までの忍容性が認められたが、死亡例は 1mg/kg 群 2/14 例、2.5mg/kg 群 1/9 例、5mg/kg 群 2/9 例に認められ、副作用が認められた症例は 1mg/kg 群 10/14 例（71.4%）、2.5mg/kg 群 8/9 例（88.9%）、5mg/kg 群 9/9 例（100%）と、頻度及び重症度とも投与量が増すにつれ増加する傾向であった。その後実施した D2101002 試験では、X01P21 試験の結果に基づき 2.5mg/kg/日と設定し、疾患によっては高投与量が必要である場合もあることや、米国での推奨用量が 5mg/kg/日まで設定されていることを考慮し、5mg/kg/日への増量を可能とする計画とした。これらの臨床試験の結果を基に、本邦における用法・用量は 2.5mg/kg/日とし、1 日総投与量を 5mg/kg/日までとした。

また、海外試験成績については、国内臨床試験成績を補完する位置付けで利用しているが、104-10、94-0-002、94-0-013 試験の投与量は 3mg/kg/日であり、国内における投与量 2.5mg/kg/日と異なることから、海外臨床試験成績利用の妥当性を検証するため、外国人 3mg/kg/日（推定値）と日本人 2.5mg/kg/日の薬物動態パラメータの比較検討を行った結果、本剤の薬物動態は個人差が非常に大きく、適切な薬物動態モデルが見いだせていないものの、C_{max}については日本人患者で低めではあるが、AUC とともに国内外で大きな差はないものと考えられた。したがって、本邦において初回投与量を 2.5mg/kg/日に設定したことは、海外の用法・用量と矛盾

するものではなく、海外臨床試験成績を補完でき得ると考えた。

機構は、ばらつきが非常に大きい薬物動態パラメータを基に、日本人の初回投与量を 2.5mg/kg/日と設定することについて、初回投与量を 3mg/kg/日とした海外の用法・用量と矛盾するものではないという申請者の説明は了承しかねるものの、国内臨床成績は限られている状況を考慮し、海外臨床成績についても本剤の有効性及び安全性を検討する資料として利用することとした。

機構は、アスペルギルス感染、カンジダ感染に対する用法・用量について、国内臨床試験において有効性が認められていることから、2.5mg/kg/日を初回投与量と設定することについて了承可能と考える。また D2101002 試験において、5mg/kg/日に増量した症例 25 例のうち、10 例で総合効果は有効であったこと（このうち真菌感染の増悪により増量したと考えられる症例は 8 例）、国内において最大で 5mg/kg/日までの使用経験しかないこと、米国においてもアスペルギルス感染並びにカンジダ感染の最大用量は 5mg/kg/日で承認されていること、からアスペルギルス感染並びにカンジダ感染の患者における最大投与量を 5mg/kg/日とすることについても了承可能と考える。

機構は、クリプトコッカス感染症について、国内 2 試験ではクリプトコッカス感染症は 2 例のみの集積であったものの、クリプトコッカス髄膜炎については、提出された海外 94-0-013 試験結果があることから、クリプトコッカス属の感染症に対する本剤の有効性は認められると判断する。しかし、機構は、本試験は HIV 患者が対象であり、クリプトコッカス髄膜炎に対する本剤の推奨用量が、HIV 患者以外のクリプトコッカス髄膜炎患者においても同一であるかどうかは、現時点ではデータがなく不明であると考え。ただし、機構は、HIV 患者の少ない日本においてクリプトコッカス属感染症（髄膜炎を含む）の症例を十分に集積した臨床試験を実施することが困難であったことは十分理解し得ると考える。このような状況において、機構は、クリプトコッカス感染症の用法・用量について以下のような議論を行った。

94-0-013 試験の結果、主要評価項目である 2 週目における真菌学的効果は、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%] であり、3mg/kg 群、6mg/kg 群共に A*群に劣っていないと判断出来る結果であったが、副次的評価項目である 10 週目の総合効果においては、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%] であり、3mg/kg 群においては、2 週目における真菌学的効果の判定に用いられていた非劣性の信頼区間下限を下回っていた。米国では、本試験結果に基づいて、2000 年に「HIV 感染患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の治療」の効能（一次選択薬）として本剤 6mg/kg/日が設定されており、また、米国添付文書には、10 週後の臨床効果と 10 週以内の髄液培養の陰性化で評価した場合に、3mg/kg/日では 73 例中 27 例が有効（A*群の差の 97.5%信頼区間は [-33.7%, 2.4%]）、6 mg/kg/日では 85 例中 42 例が有効（A*群の差の 95%信頼区間は [-20.9%, 14.5%]）という数値が示された上で、本剤 3mg/kg/日の有効性が A*と同等であるという結論は裏付けられていないと記載されている（米国で本剤 6mg/kg/日が設定された経緯の詳細については現在申請者に照会中である。）

以上より、機構は、10 週目の総合効果においては 6mg/kg/日の用法が、3mg/kg/日より、より有効である可能性はあるものの、①主要評価項目である 2 週目の真菌学的効果では

3mg/kg/日においてA*に対する非劣性を示す結果(数値)が得られたこと、②10週目の3mg/kg/日の総合効果は、40例中27例で有効であったこと、③米国においてもクリプトコッカス髄膜炎以外のクリプトコッカス感染症に対しては、アスペルギルス症並びにカンジダ症と同用量にて承認されていること、④クリプトコッカス髄膜炎は重篤な疾患であり早期に強力な治療を実施しないと生命を脅かす可能性が高いこと、⑤本邦におけるクリプトコッカス髄膜炎の発症数は少なく治験実施は困難であること、を考慮する必要があると考えた。機構は、上記①～⑤の理由から、クリプトコッカス属の感染症に対して、国内においては他の真菌感染と同様、通常の投与量を2.5mg/kg/日として、髄膜炎以外のクリプトコッカス感染症には最大5mg/kg/日まで、クリプトコッカス髄膜炎に対しては最大6mg/kg/日までと設定することが妥当であると判断した。ただし、機構は、HIV感染のない患者におけるクリプトコッカス髄膜炎に対する本剤の有効性・安全性は確認されていないこと、並びに、国内において本剤を5mg/kg/日を超える用量で用いた使用経験はないことを添付文書において注意喚起する必要とともに、市販後調査において、可能な限りクリプトコッカス感染症の症例を集積し、用量と有効性、安全性の関係について情報収集すべく努める必要があると考える。

この点については、専門委員との議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

また、機構は、FNについては94-0-002試験で本剤3mg/kg/日とA*との同等性が示されており、2.5mg/kg/日でFNに対して投与したデータはないものの、FNに対する抗真菌薬の投与は、好中球減少時でかつ抗菌薬無効の場合に致死的な真菌感染が起きていることが危惧されるために、エンピリックセラピーとして投与されるものと考えている。機構は、上記理由から、国内においては確定真菌症における初回投与量と同一(2.5mg/kg/日)とすることが適切であると判断する。ただし、機構は、市販後にFNに対する調査を行い、用量と有効性・安全性について情報収集する事が必要であると考ええる。

機構は、用法について国内では海外と比較して長期投与がなされているが、本剤は長期投与によって安全性に懸念が生じる可能性があることに加えて、継続試験(D2101077試験)ではD2101002試験終了時の総合効果が無効及び判定不能の各1例に継続投与した結果、無効のままであったことから、適切に臨床効果を判定し、本剤の投与の中止時期を決定する必要があると考える。しかし、機構は、一般的に、抗真菌薬の適切な投与期間(適切な中止時期)の判断は臨床現場においても難しいところであり、患者の全身状態や起因菌を総合的に判断して投与中止時期が決定されていると理解している。特にFNに対して本剤を使用した場合については、IDSAの2002年のガイドラインにおいても、2004年に発表されたMasaokaのRecommendations(Clin Infect Dis 39(suppl 1): S49-52, 2004)においても明記されていない。したがって、機構は、現時点において、塩酸セフェピムとは異なり、FNでの使用に対して「発熱性好中球減少症の治療においては、好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。」との注意喚起は行わないことが適切であると判断した。

以上、本剤の用法についての機構の見解については、専門協議で議論を行いたい。

(4) 有効性について

機構は、本剤の分布と有効性の関係について以下のように考える。

真菌感染は、その菌種により感染の進展様式、臨床的特徴について差異がある。真菌感染症の代表的な菌のひとつであるアスペルギルス属は、稀な場合を除いて肺を進入門戸とし、最初に肺での感染を起こすがアスペルギルス属は血管への親和性があるため、悪化した場合に播種性アスペルギルス感染症に発展し、血管の閉塞や出血を起こすなど、その予後は不良であることが知られている。したがって、肺病変に留まるうちに早期の診断を行って抗真菌剤を投与することが必要である。一方、カンジダ属も真菌感染症の代表的な菌であるが、カンジダ属は肺感染症を最初に起こすことはなく、消化管や口、皮膚等の様々な器官で感染の原因となり、血管内留置カテーテルなど異物留置に伴う感染もある。こうした臓器からの進入により **bloodstream infection** となることが知られている。したがって、機構は、最も適した抗真菌剤を感染の早期に用いることが臨床現場においては必要であり、本剤の臓器移行性が A* と異なることにより、本剤が A* とは異なる有効性のプロファイルを持つ可能性については、慎重に検討するべきであると考えます。

また、機構は、提出された国内臨床 2 試験において、培養又は組織学的検査又は直接鏡検により確定診断されたアスペルギルス感染における総合効果は 43.3% (13/30 例)、真菌学的効果は 52.6% (10/19 例) で、カンジダ感染における総合効果 66.7% (8/12 例) 並びに真菌学的効果 100% (8/8 例) と比して低い結果であったことについて、症例数は少ないもののこの二つの感染症における本剤の臨床的有効性、あるいは適切な用法・用量に差がある可能性を現段階で否定できないと考える。

本剤の分布と有効性について、申請者は「感染部位では本剤の集積が行われることから、細網内皮系の発達した臓器に本剤が移行しやすい特徴があったとしても A* と本剤の有効性に関するプロファイルに差はない」との主張を行っているが、機構は、この申請者の主張は客観的根拠に乏しいと考える。機構は、非臨床試験において肺への取り込みの種差が生じているが、その原因となる因子は不明であり、また、本剤の真菌表層への結合に影響を及ぼす因子、真菌表層に結合したリポソームが崩壊する機序、リポソームの崩壊に影響を及ぼす因子も明らかになっていないため、引き続きこれらの因子の解明とともに、患者背景、真菌の種類、本剤の用量との関係について更なる検討が必要であると考え、その旨を申請者に指示を行った。申請者は、文献報告並びに学会報告の調査を引き続き行うとともに様々な実験系を用いて検討すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、「真菌学的効果」の定義、判断する根拠となる検査内容について、試験間で大きな差異がないかを申請者に説明を求めた。その結果、真菌学的効果の判定については、いずれの試験においても培養検査、直接鏡検又は組織学検査にて行われ、血清学的検査（血清アスペルギルス抗原等）は用いられておらず、国内外の試験で差異はないことを確認した。

同様に「血清学的効果」の定義、基準の差異について申請者に確認した結果、国内試験では各菌種に対して推奨される検査方法を例示しているが、104-05 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験において具体的検査方法は提示されておらず、96-0-017 試験、96-0-021 試験、104-10 試験においては血清学的検査の実施は規定されていなかった旨が説明された。

次に機構は、確定診断の基準の差異について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

X01P21 試験においては、確定症例のみを集積し、D2101002 試験では確定症例と疑い症例

を区別した。X01P21 試験では、カンジダ感染症の診断としてカンジダに特異性のない β -D グルカン値 () 等)、特異性の低い易熱性糖蛋白抗原値 () を用いていたが、D2101002 試験ではこれを削除している。なお、X01P21 試験においてこれらに該当する症例は 32 症例中 5 例 (PPS としては 24 症例中 2 例) であった。

機構は、確定診断とは、培養、鏡検又は組織学的検査により真菌が確認された場合を指すことが国際的なコンセンサスであると考え、提出された試験を確認した。国内試験では血清アスペルギルス (ガラクトマンナン) 抗原及び PCR 法は肺アスペルギルス症、また、易熱性糖蛋白抗原**を除くカンジダ抗原並びに PCR 法はカンジダ感染症の確定診断における真菌学的検査所見の 1 つと設定されていた。一方、海外試験では上記検査を肺アスペルギルス症並びにカンジダ感染症の確定診断の根拠の 1 つとしていないものの、髄膜炎の場合には髄液を用いたクリプトコッカス抗原、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原が陽性であることを確定診断の根拠としていた。

機構は、現在、血清学的検査を深在性真菌症の診断に用いることについては、議論が重ねられており、アスペルギルスのガラクトマンナン抗原 (特に ELISA 法を用いた) については、診断に用いること、臨床試験の登録基準に設定することについては概ね受け入れられていると考える。機構は、一方で PCR 法により診断することについては現段階ではコンセンサスが得られているとまではいえず、次の検討事項と位置付けられると考える (Clin Infect Dis 41: S377-380, 2005、Br J Haematol 126: 289-297, 2004)。しかしながら、機構は、 β -D グルカンのような真菌の種に特異的でないものを除き、特異性の高い検査に基づいて診断し (あるいは強く疑い)、治療を開始することについては否定するものではないと判断する。また、機構は、真菌症の診断においては、特に組織学的検査は患者の全身状態から実施困難であることが多く、日本の医療現場では日常診療において余り行われていない実態や、海外においても確定診断の結果を待たずに、真菌感染を疑う段階で治療が始められることが臨床現場においては一般的であることから、確定診断症例並びに血清学的検査から真菌症と診断した (あるいは強く疑う) 症例に対する本剤の一次治療での有効性について、104-05 試験、104-10 試験、国内 2 試験の結果をもとに判断することを否定するものではないと考える。しかし、機構は、確定診断の定義における国内外の差異については、試験結果を解釈する上で留意すべき事項であると考え。

機構は、試験間での有効性評価項目の定義、評価時期等の差異が有効性評価に与える影響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。

国内の 2 試験間に大きな差異はなく、海外 6 試験の臨床効果又は総合効果については、96-0-017 試験、96-0-021 試験では毒性の発現による中止の場合に無効例とされていること、104-10 試験、94-0-002 試験では「治癒」、「改善」の定義が明確に記述されていないという差異が認められたが、真菌感染症の症状や画像所見等を捉えた評価方法であり基本的に同一と考える。真菌学的効果については、いずれの試験でも培養、直接鏡検、組織学的検査等により判定しており、評価方法は共通している。したがって、海外臨床試験結果を国内臨床試験結果に併合して分析することは適当ではないが、国内臨床試験結果を補完する資料となると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、本剤投与開始後にステロイド剤の投与中止された症例、並びに、本剤投与開始後に好中球が回復した症例が多く含まれたことにより、本剤の有効性に影響が出ていないかを考察するよう申請者に求めた結果、ステロイド剤の中止や好中球回復による影響が大きいものではないことを確認した。

X01P21 試験では 1 例、D2101002 試験並びに D2101077 試験では 12 例が本剤の他に抗真菌薬の併用が認められているが、これらの被験者のうち 10 例が外用剤等、3 例が経口剤が併用されていた。機構は、これらの被験者における他の抗真菌薬の併用は、結果として本剤の有効性に大きな影響を与えた可能性は低いと考える。また、A*との比較試験である 104-05 試験、104-10 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験における抗真菌薬の併用による有効性への影響については、現在申請者に照会中である。

また、機構は、アスペルギローマについては国内の試験のみで症例が集積されており、X01P21 試験と D2101002 試験をあわせて 19 例のアスペルギローマに本剤を投与した結果、総合効果の有効例は 21.1% (4/19 例) と低いことについて、患者及び医療現場に対して情報提供する必要があると考える。情報提供の必要性並びにその方法については、専門協議での議論を踏まえ、判断したいと考える。

(5) 安全性について

機構は、本剤は A*の数倍量を投与すること及びリポソーム化されていることから、申請者は腎障害の軽減を主として A*よりも毒性が低いことを主張しているものの、本剤と A*の安全性プロファイルについて整理するよう申請者に指示した。

申請者は、海外臨床試験で投与された本剤 835 例と、A*546 例とを比較した結果、A*に比べ本剤で副作用発現率が 1%以上高い事象として、「血管拡張」、「背部痛」、「胸痛」、「感染」、「血小板減少症」であると説明した。また、「血管拡張」、「背部痛」、「胸痛」の多くは投与時関連反応として発現しており、これについてはリポソーム化したことが関与している可能性はあるが、ジフェンヒドラミン等でコントロール可能と考えられること、「感染」、「血小板減少症」については、有害事象・副作用ともに発現率は低く問題となる差ではないことを説明した。

機構は投与時関連反応が A*よりも高頻度に発現する可能性があることを情報提供する必要があると考える。

海外合計				
有害事象	SM-26000 (n=835)		A* (n=546)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血管拡張	41 (4.9 %)	30 (3.6 %)	21 (3.8 %)	10 (1.8 %)
背部痛	70 (8.4 %)	24 (2.9 %)	35 (6.4 %)	6 (1.1 %)
胸痛	72 (8.6 %)	27 (3.2 %)	49 (9.0 %)	8 (1.5 %)
感染NOS	76 (9.1 %)	71 (8.5 %)	39 (7.1 %)	38 (7.0 %)
血小板減少症	35 (4.2 %)	16 (1.9 %)	10 (1.8 %)	5 (0.9 %)
重篤な有害事象	SM-26000 (n=835)		A* (n=546)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
血管拡張	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
背部痛	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
胸痛	4 (0.5 %)	2 (0.2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
感染NOS	4 (0.5 %)	2 (0.2 %)	1 (0.2 %)	1 (0.2 %)
血小板減少症	6 (0.7 %)	3 (0.4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
中止に至った有害事象	SM-26000 (n=835)		A* (n=546)	
	中止に至った有害事象	中止に至った副作用	中止に至った有害事象	中止に至った副作用
血管拡張	4 (0.5 %)	4 (0.5 %)	1 (0.2 %)	1 (0.2 %)
背部痛	2 (0.2 %)	2 (0.2 %)	1 (0.2 %)	1 (0.2 %)
胸痛	3 (0.4 %)	2 (0.2 %)	1 (0.2 %)	1 (0.2 %)
感染NOS	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
血小板減少症	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
IRR	SM-26000 (n=650)		A* (n=431)	
	IRR	IRR	IRR	IRR
血管拡張		26 (4.0 %)		4 (0.9 %)
背部痛		14 (2.2 %)		3 (0.7 %)
胸痛		20 (3.1 %)		6 (1.4 %)
感染NOS		0 (0 %)		0 (0 %)
血小板減少症		0 (0 %)		0 (0 %)

機構は、国内臨床試験と海外臨床試験の被験者の背景の差異について考察した上で、本剤との因果関係が否定できない死亡（X01P21 試験で 9.4%、D2101002 試験で 2.3%）を含めた死亡例、重篤な有害事象の発現率が国内で多い理由について説明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。

国内臨床試験と海外臨床試験で差異が認められた被験者背景としては、国内臨床試験では 118 例中 20 例（16.9%）がアスペルギローマであること、真菌症疑いが海外臨床試験では 835 例中 580 例、国内臨床試験では 118 例中 27 例（22.9%）であること（機構注：国内臨床試験の「真菌症疑い」はβ-D グルカン陽性のこと）、クリプトコッカス症が海外臨床試験では 835 例中 181 例（21.7%）、国内臨床試験では 118 例中 5 例（4.2%）であった。アスペルギローマ、真菌症疑い、及びクリプトコッカス症についてはいずれも死亡率が低い疾患と考えられるため、これらを除いた死亡率を計算すると、国内 40%（26/65 例）、海外 41.9%（31/74 例）となり、ほぼ同様の結果となり、これらの背景の差により死亡率に差が出た可能性がある。また、GVHD を有した症例は、国内 17.8%（21/118 例）のうち死亡例 8 例、海外 1.6%（13/835 例）のうち死亡例 6 例であり、GVHD 症例の占める割合が国内臨床試験で高いことも原因の一つの可能性はある。また、重篤な有害事象発現率についても同様に被験者背景の差が影響した可能性も考えられた。国内試験において、因果関係が否定できない死亡率が高い理由は不明である。

機構は、この回答を概ね了承した。また、機構は、投与中止、減量、休薬に至った有害事象、副作用について確認した結果、X01P21 試験と D2101002 試験の合計で、本剤の副作用により本剤を中止、減量、休薬した症例は 24.6%（29/118 例）、海外での本剤群では 14.6%（122/835 例）と、国内で高いことから、副作用の内訳を確認したところ、クレアチニン増加、尿素窒素増加による割合は国内外で大きく異なるものではなく、海外では中止、減量、休薬理由となら