

なかったが国内で中止、減量、休薬理由とされた呼吸困難、発疹、食欲不振、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加が各 2 例認められていた。また、海外と比して国内の検討数は少数例であるものの、海外と比して明らかに異質の副作用により中止、減量、休薬する例が多いという傾向はないものと判断する。

機構は、本剤による投与時間関連反応の発症する症例の予測可能性（危険因子）について考察するよう申請者に求めたところ、申請者は投与時間関連反応と被験者背景との関係について検討したが、危険因子は同定できないと説明した。

機構は、本剤投与から腎機能、肝機能、血清電解質、血球数等の異常が発現するまでの時間について、国内外で差異がないか確認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。

海外試験では、観測症例数の多い治験薬投与後 21 日までに於いて、血清カリウム低下、血中クレアチニン増加及び血中尿素窒素増加は A* の累積発現率が高く、血小板減少は本剤群で高い傾向にあった。また、本剤における有害事象が発現するまでの期間を国内と海外とで比較すると、AST 増加、ALT 増加、血清カリウム低下、血中クレアチニン増加、血中尿素窒素増加では、投与開始後 7 日までは国内外で累積発現率に大きな差はないが、その後国内臨床試験での累積発現率が上昇し、最終発現率は海外よりも国内で高い結果であり、観察症例数から国内臨床試験の方が海外臨床試験よりも投与期間が長いことが示された。また、遅延毒性についての検討として、本剤投与終了後の有害事象発生率と、A* 投与終了後の有害事象発生率を比較した結果、本剤は A* と比較して遅延毒性が問題になることはなかったと説明した。

また、申請者は、最終発現率が国内で高い理由として、国内臨床試験では臨床検査値の異常変動の判定基準を規定していたためと説明し、血中クレアチニン、尿素窒素、血清カリウム、AST、ALT について、投与前後の臨床検査値の散布図を提出した。

機構は、提出された散布図から国内と海外とで大きな差がある傾向は認められないことを確認した。しかし機構は、国内では海外より長期の投与がなされており、有害事象の最終発現率が国内で高いことについては、臨床検査値の変動の解釈の差異による影響のみならず、本剤の長期投与による影響がある可能性が否定できないと考える。さらに、機構は、遅延毒性について、投与中止後の有害事象発生率を確認した結果、肝胆道系や腎機能検査の異常を示す臨床検査値、血清電解質を含め、本剤と A* とで投与中止後の有害事象発生率に大きな差は認められなかったものの、貧血については治療期間にかかわらず本剤が A* よりも高い率となっていた。

機構は、本剤の蓄積性、すなわちトラフ値濃度の上昇と安全性の関係について、国内外での比較を行うように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

トラフ値上昇例（20 μ g/mL 以上）において、発現率が 20% 以上かつトラフ値非上昇例と比べ 10% 以上発現率が高かった有害事象は、国内試験では脂質増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加、 γ GTP 増加、掻痒症、下痢、白血球数減少、頭痛、発熱、ALT 増加、LDH 増加、血中カリウム減少であり、海外試験では下痢、血中クレアチニン増加、悪寒、処置合併症、低マグネシウム血症、貧血、移植片対宿主病、不眠症であった（機構注：移植片対宿主病、不眠症では、副作用と判定された例はいない）。国内試験においては、脂質増加はトラ

フ上昇例で 9/11 例、非上昇例で 12/89 例に認められ、発現率の差が大きかった。

以上より、機構は、本剤を長期投与した場合に有害事象の発生率が高くなる可能性があること、トランプ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については注意する必要があると考える。また、機構は、動物でコレステロール及びリン脂質の上昇が認められていること、94-0-013 試験において、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、高ビリルビン血症は、本剤 6mg/kg/日の方が 3mg/kg/日よりも有意に高い有害事象発現率であることについて、注意を要すると考える。機構は、特に、貧血、下痢、低カリウム血症、低マグネシウム血症、腎機能、肝機能、コレステロール値、トリグリセリド値を中心に、日本人における長期投与例あるいは高用量投与例、特に 5mg/kg/日以上で投与した場合での安全性情報は、市販後にも引き続き情報収集を行うと共に、本剤の安全性が過小評価され、漫然と投与されることがない様に注意喚起する必要があると考える。この具体的方法等については専門協議で議論を行いたい。

機構は、リポソームは炎症部位に集積しやすい性質を持つと申請者が述べていることから、慢性腎炎等の慢性的な炎症を持つ患者に本剤を投与した場合の安全性について申請者に尋ねた。申請者は国内臨床試験成績を確認した結果、慢性的な炎症を持つ患者として慢性腎炎患者は集積されておらず、慢性肝炎 10 例、間質性肺炎 4 例、血管炎 1 例、収縮性心膜炎 1 例、心筋炎 1 例があったと回答し、また、炎症を有する臓器での有害事象発現が増加する傾向は特に見出されていない旨を回答し、機構はこれを了承した。

機構は、本剤に対する「アナフィラキシー反応」、「過敏症」の有害事象並びに副作用の発現は、海外試験において本剤と A*とで同程度であり A*に比して高くなるものではないことを確認したが、リポソームの主要構成成分である水素添加大豆リン脂質に対するアレルギー反応のリスクがあると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、非臨床試験結果からは本添加物が強い抗原性を示す可能性は低いと考えられるが微量分析は行っていないこと、並びに大豆アレルギー患者はごく微量の抗原でアレルギー反応を発症する可能性があることから添付文書上に注意喚起すると説明し、機構はこれを了承した。

(6) 小児について

機構は、国内外で行われた試験における小児症例の有効性・安全性について示した上で、用法・用量に「通常成人には」と記載しない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①海外臨床試験成績から 2.5、5mg/kg/日投与において C_{max} 及び AUC は小児と成人で大きな差はないと考えられること、②海外使用成績、海外の治験等において小児の使用経験があり、海外で小児の使用が承認されていること、③申請データパッケージとして小児投与例 91 例が含まれており、有害事象の発現率が成人を含めた全例における発現率を大きく上回ることはなく安全性は成人と小児とで大きな違いがないことから、成人において設定した用法・用量で小児患者への投与が可能と考えると説明した。また、国内臨床試験では 16 歳未満の成績は集積されていないが、海外臨床試験では 16 歳未満の確定真菌症例における総合効果又は臨床効果において、有効と判定されたものは 96-0-021 試験で 5 例中 2 例、94-0-002 試験

で1例中0例であったと説明した。

機構は、海外での市販後の情報において、小児に本剤を使用する場合の用法・用量と有効性及び安全性との関係に関する情報があれば整理して示すよう申請者に求めたが、申請者は海外における市販後の調査で小児に関する新たな情報は得られていないと回答した。

機構は、本剤の小児への開発予定について申請者の見解を求めたところ、申請者は現時点において、添付文書の使用上の注意で小児等への投与についての注意喚起を行うが、この記載内容の改訂を目的とした小児深在性真菌症対象の臨床試験を実施する予定であると説明した。

以上より、機構は、現時点では、小児における薬物動態も検討されておらず、また、海外臨床試験成績においてその有効性は6例中2例と限られたものになっていることから、提出されている資料からは、本剤の小児に対する用法・用量並びに安全性・有効性の検討は不十分であると判断する。

(7) 市販後調査について

機構は以上の議論を踏まえて以下の点について市販後に更なる情報収集又は検討を行う必要があると考える。

- ・本剤の薬効発現メカニズムの更なる探求（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ボソームが崩壊する機序、リボソームの崩壊に影響を及ぼす因子の解明）
- ・真菌の種類並びに本剤の用量と、有効性の関係について
- ・貧血、下痢、低カリウム血症、低マグネシウム血症、腎機能、肝機能、コレステロール値、トリグリセリド値を中心に、日本人での長期投与例或いは高用量投与例での副作用について
- ・FNに対して本剤を使用した場合の用量と有効性・安全性
- ・クリプトコッカス髄膜炎に本剤を使用した場合の用法・用量と、有効性・安全性
- ・小児に対する用法・用量及び有効性・安全性

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が実施され、その結果、提出された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判断した。

2. GCP 実地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（CTD5.3.5.1-01、CTD5.3.5.1-02、CTD5.3.5.1-03）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備、症例報告書と原資料との不整合が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料に基づき審査を行った結果、種々の真菌感染症等に対する本剤の有効性・安全性が確認できたと機構は考える。しかしながら、髄膜炎や小児に対する用法・用量等、一部の申請内容については、提出された資料のみでは判断困難であり、これらを承認内容に包含するか否

か、また、適正使用のための注意喚起方法等については、専門委員の意見も踏まえた上で判断をしたいと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 2 月 7 日

I. 申請品目

| | |
|---------|-------------------------|
| [販売名] | アムビゾーム点滴静注用 50mg |
| [一般名] | アムホテリシン B |
| [申請者] | 住友製薬株式会社（現：大日本住友製薬株式会社） |
| [申請年月日] | 平成 16 年 5 月 31 日 |

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、米国をはじめとする海外の主要国において、本剤の使用は 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ものの、国内試験（X01P21 試験、D2101002 試験）並びに海外試験（104-05 試験、104-10 試験）において、確定診断例における一次治療のオプションの一つとして本剤の臨床的位置付けは確認されており、その使用を 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する必要はないと判断した。

この判断は専門委員より支持された。また、一次治療として本剤を使用することは可能と判断できるものの、A*に優先して本剤の使用を積極的に推奨するだけの根拠は現時点では得られていないとする機構の判断についても、専門委員より支持された。専門委員からは、特に安全性の観点から、本剤の投与量を増量すれば A*の毒性と同等レベルになることを情報提供し、周知させることが必要であるとの意見、及び、A*の投与量と本剤の投与量を有効成分であるアムホテリシン B 量で単純に比較して、「本剤は A*に比べ、漸増せずに、初回投与時から高用量のアムホテリシン B を投与できる。」といったような、本剤が A*より安全面で著しく優れた薬剤であるとの誤解を与えるような情報提供を医薬情報担当者に行わせないよう指導する必要があるとの意見が出された。

一方で、A*の副作用として特に問題となる事象（腎毒性、発熱・悪寒等）に絞った本剤との比較・評価も行っておくことが重要であるとの指摘が専門委員よりなされた。

この点については、機構は以下の通り考える。審査報告（1）「4. (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>」の各試験内容（104-05 試験、104-10 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験）に示したとおり、血清クレアチニン値の上昇すなわち腎機能障害については本剤のほうが A*よりも安全性が高い結果が得られている。また、海外試験全体（92-0-022 試験、96-0-017 試験、96-0-021 試験、104-05 試験、104-10 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験）の集計では、本剤を使用した 835 例と、A*を使用した 546 例とを比較した場合、血清クレアチニンの増加の発現割合は、本剤群で 18.2%、（152/835 例）、A*群で 33.5%（183/546 例）であり、また、投与中止になった症例は、発熱、悪寒、悪心、低カリウム血症、血中尿素増加、血中クレアチニン増加のいずれにおいても A*群のほうが本剤

群よりも高い割合であったとの集計結果が申請者より提出されている。投与時関連反応については、海外試験全体での集計を行った結果から、投与時関連反応が発現した症例は、本剤使用例で 650 例中 447 例 (68.8%)、A*使用例で 431 例中 386 例 (89.6%) であり、特に、発熱については本剤使用例で 358 例 (55.1%)、A*使用例で 342 例 (79.4%)、悪寒については本剤使用例で 166 例 (25.5%)、A*使用例で 295 例 (68.4%) であった。

以上の結果より、アムホテリシン B の副作用として特に問題となる事象については、本剤の安全性が A*よりも高いことが示唆されたと機構は考えている。しかしながら、審査報告 (1) 「4. (ii) <機構における審査の概略> (5) 安全性について」において「機構は投与時関連反応が A*よりも高頻度で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。」と記載したとおり、投与時関連反応としての有害事象のうち、本剤群で発現頻度が高い有害事象も存在する。また、①A*の副作用としてよく知られている血清カリウム値の低下については、104-05 試験、94-0-002 試験、94-0-013 試験において、本剤と A*群ではほぼ同様の発現割合を示していること、②本剤群においても、(発現頻度が低くなったとしても) 腎機能障害や、投与時関連反応が発生していること、から考えると、本剤が A*と比較して著しく安全性に優れた薬剤であると結論することは困難である。この機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は申請者に対し、以下の点を指示した。本剤は、A*と異なり、漸増投与せずに、初回投与時から A*よりアムホテリシン B として高用量が投与でき、また、A*において投与中止を余儀なくされる大きな理由のひとつであった腎機能障害発現率は低下したという臨床試験成績が得られている。しかし、その一方で、最大投与量まで増量するにつれ、本剤の毒性は A*と同等レベルまで増大する危険性があることも示されている。よって、これらの情報を十分に把握せずに、本剤開発時のコンセプトである「A*の副作用を軽減した製剤」のみが一人歩きした場合、副作用の検出が遅れるような事態も危惧される。本剤の医療機関への情報提供に際しては、A*より安全面で改善された結果が得られている面はあるものの、特に高用量投与時においては、A*同様の注意が必要である等、医療従事者に対し得られている情報を適切に情報提供する必要がある。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「本剤は投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。」と記載すると回答し、また、使用上の注意についての解説書やインタビューフォーム等を用いて、本剤の適正使用を図ると回答し、機構はこれを了承した。

(2) 効能・効果について

1) 発熱性好中球減少症について

国内では発熱性好中球減少症 (FN) を対象とした真菌感染疑いの患者に対する empiric therapy の試験は行われていないが、94-0-002 試験の結果から、米国と同様、「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」を本剤の適応症とすることについて専門委員より支持された。

また、「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」を本剤の適応症とすることにあたり、以下の点に留意すべきとの機構の判断についても、専門委員より支持された。

- ・ 発熱性好中球減少症の疾患概念、ならびに「真菌感染症の疑いのある患者」の意を正確に理解してもらえるよう適切に情報提供を行うこと。
- ・ 本剤投与後は随時治療効果を評価し、臨床効果が得られない場合には、本剤の中止、

他剤への変更等を実施する旨の情報提供を行うこと。

- ・ 効能・効果に関連する使用上の注意において「発熱性好中球減少症に対する本剤の使用に際しては、抗菌薬無効例など、細菌感染の疑いを払拭した後に使用すること。」との記載を行うこと。
- ・ 発熱性好中球減少症に対する本剤の用法・用量は、通常投与量と同じ 2.5 mg/kg/日とすること。

以上より、本剤の効能・効果に「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」を加えること、並びに、添付文書<効能・効果に関連する使用上の注意>で注意喚起の記載等を行うことを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

2) 効能・効果に「重症又は難治性感染症」を付記するとして申請者の提案について

審査報告(1)「4.(ii)<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」に記載したとおり、申請者は本剤の効能・効果に「重症又は難治性感染症」と付記することを提案している。機構は、申請者が意図したとおり、本剤が A*における副作用の問題を解決したアムホテリシン B 製剤として安易に使用されない為に、「重症又は難治性感染症」との制限を設けることを目的としているのであれば、効能・効果で「重症又は難治性感染症」と付記するよりも、より明確で具体的な注意喚起をすることが必要であると考え。真菌感染症において「重症」の定義は医療現場において浸透していないこと、また、本剤は難治性症例に対する有効性が検証されていないことから、申請者の提案のとおり、効能・効果に「重症又は難治性感染症」との記載を行った場合、現在、A*の効能・効果に記載のない表現を設けることで、A*に比べ本剤は有効性に特に優れているかのような印象を与える可能性もあり、本剤の臨床的位置づけ並びに申請者の意図と反する印象を医療現場に与える懸念があると考える。

専門委員より、上記の機構の見解は、支持された。機構は、効能・効果に「重症又は難治性感染症」と記載せずに、<効能・効果に関連する使用上の注意>において「アゾール系抗真菌薬等が十分奏功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。」と記載し、注意喚起するよう申請者に指示を行った。

申請者はこれを了承した。

3) ムコール症等のその他の真菌並びにリーシュマニア症について

専門協議において、以下のような意見が述べられた。

本剤と A*は同一有効成分であるにもかかわらず、その適応菌種は A*の適応菌種のうちアスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属に限定されており、ムコール等は含まれていない。ムコール等による真菌感染症についても、本剤の有効性は推定されることから、本剤の適応菌種に加え、これらの真菌症治療の選択肢の一つとすることが望ましい。

機構は、上記の意見を受け、今般の提出申請資料並びに申請効能・効果には含まれていないものの本剤は海外においては、リーシュマニア症の適応も有しており、本剤のリーシュマニア症に対する有効性にかかる海外データが存在することを専門協議で提示し、その必要性について意見を求めた。

その結果、専門委員より、リーシュマニア症は本邦における発症数は著しく少ないため、

国内での治験実施は困難であるものの、輸入感染症として報告されており、適応菌種に加えることが望ましいとの意見を得た。

機構は、これらの議論を踏まえ、今回申請されたアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属のみならず、A*の効能・効果に含まれる適応菌種、並びにリーシュマニア症について、速やかに開発を進め、申請するよう申請者に指示した。

(3) 用法・用量について

1) アスペルギルス感染並びにカンジダ感染の用量について

2.5mg/kg/日を通常投与量と設定し、最大投与量を 5mg/kg/日と設定することについては専門委員より支持された。

2) クリプトコッカス感染症（髄膜炎）の用量について

94-0-013 試験ではクリプトコッカス髄膜炎に対して 0.7mg/kg/日の A*と、本剤の 2 用量（3mg/kg/日と、6mg/kg/日）が比較され、米国では、この試験結果を基に、クリプトコッカス髄膜炎患者に対して最大 6mg/kg/日の用法・用量が設定されている。しかし、同試験では 3mg/kg/日と 6mg/kg/日においてほぼ同様の有効性が認められていること、用量依存的に副作用発現率が上昇する傾向が認められていることから、機構は本邦における通常投与量としては、アスペルギルス属やカンジダ属と同様にクリプトコッカス髄膜炎に対しても 2.5mg/kg/日とすることが妥当であると判断し、この判断は専門委員より支持された。

しかし、最大投与量は 6mg/kg/日までと設定することが妥当であるとした機構の判断については、通常用量の設定の考え方として、米国人 3mg/kg/日投与時の AUC は日本人の 2.5mg/kg/日投与時に相当することを根拠としているのであれば最大投与量を米国同様、6mg/kg/日投与と設定する根拠が不明であるとの意見が専門委員より述べられた。機構は、①クリプトコッカス髄膜炎は早期に強力な治療を開始しないと生命を脅かす重篤な疾患であること、②審査報告（1）作成時に照会中であつた、米国で 6mg/kg/日の用法・用量が設定された理由としては、FDA は 10 週目の効果を重要視しており真菌学的効果、総合効果、臨床効果は本剤の 3mg/kg/日では 95%信頼区間から判断して非劣性では判断できず 6mg/kg/日において非劣性が示されたとして、6mg/kg/日が設定されていることから、最大投与量を臨床データのない 5mg/kg/日とするよりは、6mg/kg/日と設定することが有効性の点からは望ましいと考えること、③しかし、最大投与量を 6mg/kg/日と設定した場合には、日本人での使用経験がないため安全性上の懸念がある、との見解を提示した。

専門委員より、安全性の注意喚起を十分に行うのであれば、臨床的な観点からクリプトコッカス髄膜炎に限定して最大投与量を 6mg/kg/日とすることは了承できるとの意見が出された。機構は、6mg/kg/日投与時の日本人における安全性データがないことを注意喚起した上で、クリプトコッカス髄膜炎に対する本剤の用法・用量は、通常投与量は 2.5 mg/kg/日とし、最大投与量を 6mg/kg/日とするよう申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

3) HIV 感染症の限定について

94-0-013 試験は、基礎疾患として AIDS を有する患者におけるクリプトコッカス髄膜炎を対象としたために、当該臨床試験により有効性及び安全性が確認されているのは背景に

AIDS を有する患者におけるクリプトコッカス髄膜炎に限定されており、米国における承認も AIDS を持った患者に限定されている。しかしながら、AIDS 以外の免疫不全状態の患者においてもクリプトコッカス髄膜炎は発症することから、国内の効能・効果においては、背景因子を限定せず、「クリプトコッカス髄膜炎」とすることが妥当であると機構は判断した。この判断は、専門委員より支持された。

4) FN の用量について

「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の用量は、確定真菌症における通常投与量と同一(2.5mg/kg/日)とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5) 本剤の投与期間を用法・用量として記載しないことについて

本剤については、他の類薬同様、用法・用量上は投与期間を規定せず、患者毎に主治医が症状・検査データ等を確認しながら投与終了時期を検討することが妥当であるとした機構の判断は専門委員より支持された。しかし、専門委員から、本剤の投与期間については、漫然と長期使用することのないよう、①臨床試験において安全性にかかる情報が収集されている期間を添付文書上で情報提供すること、②各種ガイドライン等を参照するように記載すること、についての指摘がなされた。機構はこの指摘内容について申請者に指示し、添付文書に記載が適切に行われたことを確認した。

(4) 有効性について

アスペルギローマについては国内試験のみにおいて症例が収集され、その例数は 19 例と限られていること、また、総合効果の有効率は 21.1% (4/19 例) と低い値に留まっていることから、アスペルギローマについては、この有効性データを情報提供した上で、市販後に引き続き有効性に関する情報を収集していく必要があるとした機構の判断は専門委員より支持された。一方で専門委員からは、アスペルギローマに対する本剤の有効率は低い値であり、承認に含める必要がないのではないかという意見、また、アスペルギローマが活動性か否かにより治療成績が変わるのではないかという意見が出された。

機構は、アスペルギローマの有効性について、安定したアスペルギローマと活動性を有するアスペルギローマに分けて提示するよう申請者に求めたところ、申請者は、安定したアスペルギローマ(狭義のアスペルギローマ)では総合効果有効例は 6 例中 1 例、真菌学的効果有効例は 4 例中 2 例で、活動性を有するアスペルギローマ(慢性壊死性肺アスペルギルス症)では総合効果有効例は 9 例中 6 例、真菌学的効果有効性は 4 例中 1 例であったと回答した。機構は、症例数は少ないものの、本来薬物療法の適応と考えられる、活動性を有するアスペルギローマに限定した場合は有効例の占める割合が高いことが確認できたと判断した。

以上より、機構は、申請者に対し、アスペルギローマについて①注射剤投与の必要性、及び、注射剤が必要と判断された場合の本剤投与の必要性について十分検討した上で使用すべき旨の注意喚起を行うこと、②本剤は安定したアスペルギローマに比べ、活動性のアスペルギローマに対して有効であることを情報提供するよう、申請者に指示し、添付文書に記載が適切に行われたことを確認した。

更に、専門委員より、製造販売後には本剤が A*の代わりに使用されることが想定されるため、他の抗真菌剤と比較した場合の本剤の臨床的位置づけを検討する目的の製造販売後調査等を実施することが望ましいとの意見を得た。機構は、本邦における真菌感染症治療や FN への使用時の本剤の臨床的位置づけについては、今後さらに検討されていくことが必要であると考えている。

(5) 安全性について

機構は、特に、貧血、下痢、低カリウム血症、低マグネシウム血症、腎機能、肝機能、コレステロール値、トリグリセリド値を中心に、日本人での長期投与例あるいは高用量投与例での安全性にかかわる情報を市販後も引き続き収集する必要があると判断し、この判断は専門委員より支持された。

(6) その他

審査報告(1)「4.(ii) <機構における審査の概略>(4) 有効性について」において照会中であった「本剤以外の抗真菌薬の併用状況」については以下のような説明が申請者よりなされた。

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は、多くはアゾール系薬剤の注射剤又は経口剤で、併用された症例は以下のとおりであり、104-10 試験並びに 94-0-013 試験においては本剤の有効性評価に有利に働いた可能性は否定できない。

| 試験名 | 本薬群 | A*群 |
|-------------|----------------|---------------|
| 試験 104-05 | 32/53 (60.4%) | 40/55 (72.7%) |
| 試験 104-10 | 78/115 (67.8%) | 33/56 (58.9%) |
| 試験 94-0-002 | 5/9 (55.6%) | 5/8 (62.5%) |
| 試験 94-0-013 | 49/158 (31.0%) | 17/76 (22.4%) |

機構は、併用薬が有効性に与えた影響は排除できないものの、本剤群で、A*群に比して明らかに併用薬が多い結果ではないと考え、試験結果の解釈を変更する必要はないと考える。また、国内試験において抗真菌薬が併用された例は、いずれも A*シロップであり、有効性に与える影響はないと判断している。

「審査報告(1) 3.(i) <機構における審査の概略>(1)AMPH-B の抗真菌活性に及ぼすリポソーム化の影響について」において照会中であった本剤の *in vitro* と *in vivo* の成績の乖離について、申請者より以下の回答が述べられた。

Aspergillus flavus IFO5839 を用いたマウス全身感染モデルにおいては、薬剤投与時の血中薬物濃度は測定していなかったことから、下表に示す正常マウスにおける血中薬物動態を基に以下の考察を行った。

A. flavus IFO5839 株に対する SM-26000 及び A* の MIC は、各々 64µg/mL、1µg/mL であり、64 倍の差が認められるが、同菌株のマウス全身感染モデルにおいて溶媒対照群と比較して生存日数が有意に延長する用量は本剤では 3 mg/kg 以上、A* では 0.3 mg/kg 以上である。

AMPH-B の薬効と最も相関するパラメータは C_{max}/MIC であることが示されており (Andes et al, Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(3):922-6) 、 C_{max} に相当する投与 5 分後の正常マウスの血中薬物濃度を用いて C_{5min}/MIC 値を計算すると、本剤 10mg/kg、3mg/kg、1mg/kg 投与では、各々 4.7、1.2、0.35、A* 1mg/kg 投与では 3.5 となる。このように、 C_{5min}/MIC 値が 1 を上回った場合、すなわち血中薬物濃度が MIC を上回った場合、当該感染モデルでは溶媒投与群と比較して有意な延命効果が示されるものと考えられた。また求めた C_{5min}/MIC 値の大小関係は、本剤 10 mg/kg > A* 1 mg/kg > 本剤 3 mg/kg > 本剤 1 mg/kg であり、本剤及び A* の感染防御効果は血中薬物濃度と比較的良好に相関すると考えられた。リポソーム製剤である本剤では、A* と比較して、高い血中薬物濃度を確保することが可能となり、このため *in vitro* で感受性が低い *A. flavus* IFO5839 株に対しても、マウス全身感染モデルで感染防御効果を発揮したものと考えられた。

本剤あるいは A* をマウスに静脈内投与した際の血清中薬物濃度推移

| 投与後時間 | SM-26000 10mg/kg | SM-26000 3mg/kg | SM-26000 1mg/kg | A* 1mg/kg |
|--------|------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 5 min | 303 ± 93.6 | 76.7 ± 7.85 | 22.3 ± 2.75 | 3.51 ± 0.53 |
| 15 min | 237 ± 38.1 | 63.2 ± 0.89 | 19.7 ± 1.36 | 1.45 ± 0.24 |
| 30 min | 216 ± 30.3 | 50.7 ± 8.23 | 16.5 ± 2.39 | 1.05 ± 0.19 |
| 1 hr | 202 ± 4.21 | 44.1 ± 1.14 | 10.8 ± 1.19 | 0.71 ± 0.06 |
| 2 hr | 168 ± 7.08 | 35.4 ± 5.65 | 10.5 ± 2.02 | 0.66 ± 0.19 |
| 4 hr | 151 ± 22.6 | 24.6 ± 3.90 | 6.05 ± 1.02 | 0.54 ± 0.14 |
| 8 hr | 96.0 ± 25.1 | 10.2 ± 6.29 | 3.86 ± 1.45 | 0.37 ± 0.04 |
| 16 hr | 16.1 ± 6.66 | 1.68 ± 1.78 | 0.06 ± 0.00 | 0.16 ± 0.04 |
| 24 hr | 5.71 ± 4.28 | 0.26 ± 0.09 | 0.09 ± 0.02 | 0.18 ± 0.01 |
| 48 hr | 0.16 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 | 0.08 ± 0.03 | 0.12 ± 0.02 |

(単位：μg/mL、Mean±S.D. n=3)

網掛けは、各薬剤投与群において *A. flavus* IFO5839 株に対する MIC (SM-26000 ; 64 μg/mL、A* ; 1 μg/mL) を上回ったサンプリングポイントを示した。

機構は、申請者の「*in vitro* と *in vivo* の成績は一致するものではない」という見解には同意しかねるものの、曝露量の相違が *in vivo* の生存率に影響したという見解については了承した。

また、「審査報告 (1) 3. (i) <機構における審査の概略>(3)呼吸・循環器系への影響について」において照会中であつた麻酔イヌを用いた一般薬理試験において認められた血圧低下・心拍数上昇の詳細データやその機序について、申請者より以下の通り回答がなされた。

麻酔イヌに本剤を 0.1mL/kg/min の速度で静脈内投与した際、10mg/kg の用量では投与開始直後より収縮期血圧 (136 mmHg) 、拡張期血圧 (90mmHg) 及び平均血圧 (105mmHg) 各々の約 63~88mmHg の低下が認められ、1mg/kg の用量では収縮期血圧 (135mmHg) 、拡張期血圧 (86mmHg) 及び平均血圧 (102mmHg) 各々の約 14~30mmHg の低下が認められた。1mg/kg で認められた作用は投与終了後 5 分までに、10mg/kg で認められた作用は投与終了後 30 分までにほぼ回復した。

心拍数についても各用量で増加が認められており、10mg/kg の用量では投与開始後 3 分に、

1mg/kg の用量では投与開始後 5 分にそれぞれ最大の変化（増加）を示したが、いずれも投与終了後 5 分までには回復した。

この血圧低下は、ボーラス静脈内投与、静脈内持続投与（0.04mL/kg/min）のいずれの投与形態でも認められているが、静脈内持続投与での作用発現用量はボーラス静脈内投与に比べて約 10 倍高くなっていたことから、本剤の循環器系への作用は投与速度に大きく影響されると考える。また、この作用は摘出心房及び血管標本の試験のいずれにおいても作用を確認できなかったことから、心臓及び血管への直接作用ではなく二次的な作用であると推察している。

本剤の有効成分であるアムホテリシン B を麻酔イヌへ静脈内投与した場合、血圧及び心拍数に影響を及ぼすことが報告されている（Reiner NE et al., J Infect Dis 1979; 140:564-75. Keim GR Jr et.al., Science 1973; 179: 584-5. Butler WT et.al., Proc Soc Exp Bio Med 1964; 116:857-63.）ものの、その作用は報告によって血圧の上昇または低下、心拍数の減少とまちまちであることから、本剤の循環器系の作用に有効成分であるアムホテリシン B のみに関与している可能性は低いと考えられた。一方、リポソームについては、単球や顆粒球などの網内系細胞内に取り込まれ易いことが知られている（Alving CR et.al., Pharmac Ther 1983; 22: 407-24. Mahta K et.al., J Reticuloendothelial Soc 1982; 32: 155-64.）。事実、リポソーム製剤である本剤はイヌ一般毒性試験において肝臓や脾臓などの網内系組織での泡沫細胞の浸潤や血中の食細胞への取り込みも報告されている（Mehta RT et. al., Chemotherapy 1994; 40: 256-64.）。これら食細胞は免疫や炎症に関与しており、その活性化により種々の生理活性物質を放出し血管拡張や血管透過性の亢進などの作用を示すことが血圧や心拍数への影響と関連していると考えられた。また、心拍数の増加については、血圧低下と連動していること、摘出心房標本では認められなかったこと等から、本剤の心臓への直接作用によるものではなく、血圧低下に伴った反射性の応答であると考えられる。

機構は、上記の申請者の回答について本剤の心拍数増加は、血圧低下に伴う反射的なものであるという点については了承するものの、ヒトにおいても本剤投与時に血圧低下のリスクがある可能性は否定できないと考える。よって、本剤投与時には、血圧の変化に留意し、血圧低下が認められた場合には、適切な処置が取れるよう注意喚起する必要があると考える。

(7) 名称について

本剤の名称については、承認申請時には「アンビゾーム点滴静注用 50mg」とされていたが、「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改定について」（平成 17 年 10 月 17 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づいて、医薬品類似名称検索システムによる検索を行った結果、「アンヒバ」及び「アンピローム」の 2 名称が類似名称として存在することが判明した。

よって、その名称については「アムビゾーム点滴静注用 50mg」に変更したいとの旨が申請者より述べられ、機構はこれを了承した。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 4 年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤は毒薬に該当し、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[効能・効果]

1. 真菌感染症

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

[用法・用量]

1. 真菌感染症

体重 1kg 当たりアムホテリシン B2.5mg (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. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

体重 1kg 当たりアムホテリシン B2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1~2 時間以上かけて点滴静注する。

IV. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1)、「4. (i) (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)」における臨床薬物動態試験成績を示した表中の血漿中及び髄液中アムホテリシン B 濃度の単位を mg/mL から mg/L に訂正する。