

アムビゾーム点滴静注用 50mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社にあります。また、本資料を本薬剤の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

1. 起原又は発見の経緯

深在性真菌症は好中球減少を伴う血液疾患や臓器移植などの重篤な基礎疾患を有する患者の免疫力が低下した際に合併することが多い予後不良の感染症で、死亡原因として増加の一途をたどっている^{1), 2)}。抗腫瘍治療の進歩、臓器移植の増加、脈管内カテーテルの長時間留置などに加え、AIDSによる免疫不全状態を呈する患者の増加などは真菌感染のリスクを高め、真菌感染症増加の原因となっている。

主な真菌症としてはカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症があげられるが、病型ではカンジダ症では敗血症や消化管カンジダ症などが多く、アスペルギルス症では侵襲性肺アスペルギルス症が易感染患者で最多病型である。クリプトコッカス症では肺クリプトコッカス症が多く見られるが、クリプトコッカスは中枢神経に親和性を有するため HIV 感染者では髄膜炎を起しやすく致死的な感染症となる。

現在、本邦で使用されている抗真菌薬は、ポリエンマクロライド系のアムホテリシンB、ピリミジン誘導体のフルシトシン、イミダゾール系のミコナゾール、トリアゾール系のフルコナゾールとイトラコナゾール及び最近新たに発売されたキャンディン系のミカファンギンナトリウムの6種類である。

これらのうち1953年に発見されたアムホテリシンBは最も幅広い抗真菌スペクトラムを有し、抗真菌活性も強力でカンジダ属からアスペルギルス属まで殺菌的に作用することが知られている。本邦においてはデソキシコール酸ナトリウムを添加剤として加えたアムホテリシンB製剤（販売名 A*）が1962年に承認され、強い副作用はあるものの、重症の深在性真菌症患者を中心に現在でも強力な抗真菌剤として臨床の場で用いられている³⁾。

A* の本邦における適応菌種は、アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、プラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウムである。一方、アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールはカンジダ属及びクリプトコッカス属には有効であるが、アスペルギルス属には有効菌種として承認は受けていながらも活性が比較的弱く、臨床使用上の限界がある。また、キャンディン系抗真菌薬であるミカファンギンは、カンジダ属及びアスペルギルス属に有効であるが、クリプトコッカス属には無効である。

SM-26000 は、米国 Vestar 社（後の NeXstar Pharmaceuticals 社、現在の Gilead Sciences 社）により開発された製剤であり、アムホテリシンBをリボソームと呼ばれる脂質小胞の脂質二分子膜中に封入することで、可溶化すると同時にその強い毒性を軽減することに成功したものである。封入されたアムホテリシンBは、リボソームの脂質二分子膜中に物理的・化学的相互作用により強固に保持されているものと考えられている。

本剤の有効成分であるアムホテリシンBは、真菌細胞膜構成成分であるエルゴステロールと結合することにより真菌細胞膜の透過性を高め、その結果抗真菌活性を引き出すものと考えられる。本剤を用いた薬理試験を実施した結果、リボソーム化することによって有効成分の真菌に対する作用を維持しつつ動物細胞への傷害性が低減されている。すなわち真菌に対する選択毒性が優れているという特徴を有することが明らかになった。また、各種動物を用いた非臨床

試験の結果から、リポソーム製剤にすることにより、有効成分の主要な毒性である腎毒性及び肝毒性が抑制されることが考えられた。

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年に米国において承認・市販されている（商品名 AmBisome）。本邦においては、1997年に NeXstar Pharmaceuticals 社（現在の Gilead Sciences 社）からの導入を決定し、1997年よりその開発に着手した。

2. 開発の経緯

本邦の承認申請における SM-26000 の開発の経緯を以下に示した。また、本邦の承認申請における SM-26000 の開発の経緯図を図 1 に示した。

2.1 製剤

（1）製剤設計

リポソームとは、リン脂質を主成分とする二分子膜よりなる微小な閉鎖小胞である。主成分であるリン脂質が生体膜の構成成分であることから、生体適合性に優れた薬物運搬体として様々な薬物への応用が期待されている。使用する脂質及び調製方法の違いにより、膜構成、大きさ及び形態が様々に異なるリポソームが得られ、その物理的・化学的性質も様々である。Vestar 社（後の NeXstar Pharmaceuticals 社、現在の Gilead Sciences 社）は、本剤の製剤設計においては平均粒子径 100 nm 以下の小さな単層リポソームが好ましいと考えた。これは、製造工程においてろ過滅菌（0.2 μm）が可能な粒子径であり、また静脈内投与後の細網内皮系組織による急速な取り込みが回避され、比較的高い血中濃度が期待できるという理由による。

処方検討として、様々なリン脂質の組み合わせでアムホテリシン B のリポソーム製剤を作成し、その粒子径、リポソームへのアムホテリシン B 封入率（回収率）及びマウス急性毒性を総合的に評価し、最適なりポソームの構成成分を選択した。各成分の選択にあたっては物理的・化学的安定性等も考慮した。また、リポソームの安定性はその分散媒として用いる緩衝液の成分や pH 等によっても影響を受けると考えられたことから、緩衝液の成分についても併せて検討した。なお、これらの検討はすべて Vestar 社（後の NeXstar Pharmaceuticals 社、現在の Gilead Sciences 社）にて 1997年より実施された。

種々の処方を検討した結果、水素添加大豆リン脂質（HSPC）：コレステロール：ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）：アムホテリシン B をモル比 2：1：0.8：0.4 で配合した処方において、平均粒子径が小さく（47 nm）、毒性が低く（LD₅₀>35 mg/kg）、かつアムホテリシン B の回収率の高い（85%）リポソームが得られた。そこでリポソーム構成成分についてはこの処方が最適と判断し、緩衝液についても、この時用いた 9 %の精製白糖を含む 10 mmol/L のコハク酸緩衝液が最適であると判断した。

また、開発初期の製剤には

することとした。

また、製剤の保存安定性を高めるために、本剤の剤型は凍結乾燥製剤としているが、使用時には注射用水で溶解することにより、凍結乾燥前と同じ安定なリポソーム分散液を再調製できることを確認している。以上の処方検討の結果、現在の製剤処方を得た。

一方、薬液を調製する際、溶解後の薬液はリポソームの分散した黄色い半透明の液となることから、不適切な溶解操作により製剤中に固形物が生じた場合にそれを見のがしてしまう可能性が懸念され、そのような場合に備えて溶解後の薬液を投与前にろ過することが望ましいと考えられた。このため海外と同様、本剤には溶解後の薬液をろ過するための孔径 $5\mu\text{m}$ のシリンジフィルターを添付することとした。

（２）添加剤

本剤は、リポソーム構成成分として水素添加大豆リン脂質（HSPC）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）、コレステロール及びトコフェロールを含む。また、これらリポソーム構成成分以外の賦形剤として精製白糖を含み、これは緩衝剤であるコハク酸二ナトリウム六水和物と共にリポソームの緩衝液の構成成分となる。また pH 調節剤として、一般に汎用されている塩酸及び水酸化ナトリウムを用いている。

以下にリポソーム構成成分として用いている各添加剤の特性、機能について示す。なお、これら 4 成分はいずれも新規添加剤となる。

1) 水素添加大豆リン脂質（HSPC）

リポソームの主要構成成分として用いられている HSPC は、両親媒性の分子であり、脂肪酸側鎖同士が向き合った二分子膜を形成する。HSPC は脂肪酸側鎖が飽和炭化水素であるため水素添加しないものに比べて化学的に安定であり、リポソームとした場合の安定性に優れていると考えられる。

本邦において、HSPC は医薬品添加剤として外用剤における使用前例はあるが、注射剤としての使用前例はないため、新規添加剤に該当する。

2) ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム（DSPG・Na）

DSPG は両親媒性の分子であり、HSPC と共に脂質二分子膜を形成してリポソームを構成する。本剤の原料として用いているナトリウム塩（DSPG・Na）は、製剤中で DSPG として有効成分であるアムホテリシン B とイオンの複合体を形成し、リポソームの膜中にアムホテリシン B を保持する働きを有すると考えられる⁴⁾。

本邦において、DSPG・Na は医薬品添加剤としての使用前例はないため、新規添加剤に該当する。

3) コレステロール

コレステロールはリポソームの脂質二分子膜を安定化させる効果があることが知られており

⁵⁾、また本剤の有効成分であるアムホテリシン B と結合することができる。本剤におけるアムホテリシン B の毒性抑制効果は、このようなコレステロールの性質によりアムホテリシン B のリポソームからの遊離が抑制されることに起因すると考えられる ⁴⁾。

本邦において、コレステロールは医薬品添加剤として外用剤及び経口剤における使用前例はあるが、注射剤としての使用前例はないため、新規添加剤に該当する。

4) トコフェロール

トコフェロールは抗酸化作用を有することが知られており、食品及び医薬品の抗酸化剤として汎用されている。また脂質二分子膜中に存在して膜を安定化させるという、コレステロールと類似の効果を持つことが報告されている ^{6), 7)}。

本邦において、トコフェロールは外用剤及び経口剤における医薬品添加剤として使用前例はあるが、注射剤としての使用前例はないため、新規添加剤に該当する。

2.2 非臨床

本邦における承認申請に際しては、FDA 申請に用いられた非臨床試験成績を本剤の国内開発に最大限に活用するという方針に基づき、薬理試験、安全性薬理試験、毒性試験及び薬物動態試験については国内での臨床試験実施及び承認申請に必要な試験を追加実施したうえで、申請データパッケージとした。

以下に、今回の申請データパッケージに含めている非臨床試験に関する開発の経緯を纏めた。

SM-26000 の非臨床試験は、外国において 19■■年 ■月より薬理試験を、19■■年 ■月より薬物動態試験を、並びに 19■■年 ■月より毒性試験を開始した。また、本邦においては、19■■年 ■月～20■■年 ■月に薬理試験を、19■■年 ■月～■■月に安全性薬理試験を、19■■年 ■月～20■■年 ■月に薬物動態試験を、並びに 19■■年 ■月～20■■年 ■月に毒性試験を追加実施した。

薬理試験では、*in vitro* 及び *in vivo* の諸検討結果より、SM-26000 は、アムホテリシン B をリポソーム化することにより、従来のアムホテリシン B 製剤である A* とは、動物細胞に対する傷害性、ならびに薬物動態特性に大きく異なる特徴を有し、その結果として真菌に対する選択性が向上していることが示された。従って、非臨床試験の結果からは、SM-26000 は深在性真菌症に対し、A* より有効なアムホテリシン B 製剤として優れた治療効果が期待できると結論された。また、安全性薬理試験として、一般症状・行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、消化器系、泌尿器系及び血液系に及ぼす影響を検討した結果、重篤な副作用を予測させる変化は認められなかった。

薬物動態試験では、SM-26000 は血漿中でリポソーム型として安定に存在し、血漿中滞留性の向上、腎臓への分布量の軽減、肝臓による取り込み・長期残留・緩徐な排泄、並びに投与量（肝取り込み量）の累積に伴うクリアランスの低下というリポソーム製剤に特有の動態特性を示した。

毒性試験では、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、併用投与毒性試験及び膀胱の移行上皮過形成検討試験を実施し

た。その結果、SM-26000 投与により発現する主な毒性所見は腎毒性又は肝毒性ならびに生体の生理的適応反応と考えられる網内系組織における泡沫細胞浸潤であった。SM-26000 は動物細胞に対する傷害活性ならびに腎臓への分布の割合が A* より低く、その結果、同投与量での腎毒性の発現は A* に比較して軽減された。また、A* 投与でも肝毒性が惹起されることが知られているが、リボソーム製剤にすることにより肝臓への毒性は抑制されと考えられた。さらに SM-26000 は反復投与によって肝毒性が増強されることはなく、リボソームの形態を保ったまま主として肝臓に貯留するものと推定された。また、新規添加剤に該当するリボソームの構成成分に関する毒性評価を、各毒性試験に設定したアムホテリシン B を含有しないリボソームである SM-26000 ビークルを投与する群から得られたデータを総合的に考察することにより実施したが、リボソームの投与により重篤な毒性が惹起されることはないものと考えられた。

2.3 臨床開発の経緯

(1) 海外における臨床開発計画

米国においては 1996 年 11 月に FDA に対する申請を行い、1997 年 8 月に「発熱性好中球減少症で真菌感染の疑いのある患者への経験的治療」、「アスペルギルス属及びカンジダ属又はクリプトコッカス属の感染で A* 無効あるいは腎機能障害又は毒性のために A* を使用できない患者の治療」及び「リーシュマニア症の治療」の効能で承認された。また、AIDS 患者の急性クリプトコッカス髄膜炎を対象とした臨床試験(94-0-013)の結果により 1999 年 7 月に追加申請がなされ、2000 年 6 月に「HIV 感染患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の治療」の効能が承認された。

米国 FDA に提出された臨床の申請データパッケージを含む海外データの一部を表 1 に示すとともに、それらのデータの本邦における承認申請への利用の有無についても併記した。

表1 FDAに提出された臨床の申請データパッケージを含む海外データの一部

FDA 申請データパッケージ	試験番号	試験の概要（対象）	本邦における申請への利用
[REDACTED]	92-0022	薬物動態（癌患者）	○
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	104-10	非盲検、実薬（A*）対照比較試験（好中球減少症患者における不明熱又は確定真菌症）	○
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	104-05	非盲検、実薬（A*）対照比較試験（好中球減少症患者における確定真菌症）	○
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	104-19	非盲検、用量間比較試験（侵襲性アスペルギルス症）	○（参考）
[REDACTED]	94-0-002	二重盲検、実薬（A*）対照比較試験（発熱を伴う好中球減少症患者）	○
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	96-0-017	最大耐用量試験（確定又は推定アスペルギルス症、あるいはその他糸状真菌による感染症患者）	○
	96-0-021	最大耐用量試験（免疫不全状態の小児で、好中球減少症又は侵襲性真菌感染症と確定診断された患者）	○
[REDACTED]	94-0-013	二重盲検、実薬（A*）対照比較試験（AIDS患者の急性クリプトコッカス髄膜炎）	○
	98-0-042	14C-コレステロール標識体の薬物動態（健康成人）	○
[REDACTED]	104-36	凍結乾燥製剤と[REDACTED]剤の生物学的同等性試験（健康成人）	○

なお、20[REDACTED]年[REDACTED]月現在、海外において下記の臨床試験が実施中である。

試験番号	実施国	試験の対象	投与量
[REDACTED]	中国	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	イギリス	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	スペイン	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	スペイン	[REDACTED]	[REDACTED]

以下に、本邦の承認申請に利用した外国臨床試験に関する開発の経緯を纏めた。

1) 米国第Ⅰ相試験（試験 92-0022）

癌化学療法又は骨髓移植実施中の成人患者 36 例を対象に、SM-26000 4 投与量（1.0、2.5、5.0、

7.5 mg/kg/日) 14 日間投与の安全性及び薬物動態を検討することを目的に、
により米国にて第 I 相臨床試験 (19 年 月～19 年 月) が実施された。

その結果、36 例の投与症例において、SM-26000 による経験的抗真菌治療は効果的であり、SM-26000 投与中は真菌感染症に罹患した症例はいなかった。SM-26000 に関連した有害事象発現率は低く、 A^* で予測される有害事象に比べて重症度が低かった。本治験より、SM-26000 は投与量 1.0 mg/kg/日から 7.5 mg/kg/日において安全であり、124 μ g/mL 程度の血清中アムホテリシン B 濃度は忍容されることが示された。また、7.5 mg/kg/日においても最大耐用量には達しなかったことも示された。

2) 英国第 I 相試験 (試験 104-36)

24 名の健康男子被験者を対象に、SM-26000 の凍結乾燥製剤と 剤 (投与量は 1 mg/kg) の薬物動態プロファイル及び安全性を検討することを目的に、NeXstar Pharmaceuticals 社 (現在の Gilead Sciences 社) により英国にて生物学的同等性試験 (19 年 月～ 月) が実施された。

本治験で、2 種の製剤の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} に関する生物学的同等性を証明するため、SM-26000 凍結乾燥製剤と比較した SM-26000 剤の相対生物学的利用率を推定した。その結果、生物学的同等性を判定するために事前に定めた 90% 信頼区間の範囲内に、 AUC_{0-t} は入っていたが、 C_{max} 及び AUC_{inf} はその範囲に含まれていなかった。従って、両製剤が生物学的に同等であると結論付けることはできなかったが、これらのパラメータの信頼区間は同等性区間に非常に近く、この差は臨床的に重要ではないとみなすことができる。なお、報告された有害事象は重篤ではなく、既知の副作用又は第 I 相試験でよく認められる有害事象であった。

3) 米国最大耐用量試験 (試験 96-0-017)

確定又は推定アスペルギルス症、あるいはその他糸状真菌による感染症患者延べ 44 例を対象に、SM-26000 の最大耐用量を検討することを目的に、により米国にて第 IV 相臨床試験 (19 年 月～19 年 月) が実施された。初回投与量は 7.5 mg/kg/日とし、問題となる毒性が認められない場合は次の高投与量段階 (10.0 mg/kg/日、12.5 mg/kg/日、15.0 mg/kg/日) へ進むこととした。また、安全上の問題がない限り、少なくとも 7 日間は治験薬を投与するが、最大投与期間は 100 日間とした。

その結果、7.5、10.0、12.5 及び 15.0 mg/kg/日の SM-26000 を投与後のアムホテリシン B の薬物動態プロファイルは試験 92-0022 で報告されたものと同様であった。全症例での有効率は 52.3% (23/44) であり、特に有効性解析対象集団では高く、64.5% (20/31) であった。IRR 及び腎毒性等の有害事象発現率に用量相関性は認められず、最大耐用量は決定できなかった。

4) 米国小児最大耐用量試験 (試験 96-0-021)

免疫不全状態にある小児 (1～17 歳) で、好中球減少症で発熱のある患者又は侵襲性真菌感染症と確定診断された患者延べ 47 例を対象に、SM-26000 2.5、5.0、7.5 又は 10.0 mg/kg/日の安全性及び薬物動態を検討することを目的に、により米国にて第 I-II

相臨床試験（19■■年■■月～19■■年■■月）が実施された。なお、投与期間に関しては、少なくとも3日間は投与を継続することとし、最長投与期間は100日間とした。

その結果、SM-26000 投与後のアムホテリシン B の薬物動態はすべての投与量で大きな被験者内変動を示し、5、7.5 及び 10.0 mg/kg での AUC_{inf} 値は線形薬物動態とは一致しなかった。有効性解析対象集団の約 3/4 は総合効果が有効と判断されたが、明確な用量相関は認められなかった。有害事象又は臨床検査値異常発現率も用量相関は認められず、最大耐用量は決定できなかったが、10.0 mg/kg/日より低くはないと考えられた。

5) 標識体の米国薬物動態試験（試験 98-0-042）

健康成人男女 11 例を対象に、 ^{14}C -コレステロール-SM-26000 放射性標識体（ ^{14}C -SM-26000）単回投与時の血漿中薬物動態、尿中及び糞便中薬物動態を A* と比較検討することを目的に、■■■■により米国にて第Ⅳ相臨床試験（19■■年■■月）が実施された。

^{14}C -SM-26000 では高い血漿中濃度と AUC、低い分布容積が得られ、投与後のある程度の期間はアムホテリシン B がリポソーム内に存在し、循環していることが示唆された。A* 投与後の未変化体の排泄については投与量の 90%以上が試験終了時に把握されたが、対照的に、 ^{14}C -SM-26000 投与後の尿中及び糞便中回収率は各々5%未満であった。総アムホテリシン B の薬物動態及び排泄プロファイルは ^{14}C -SM-26000 と A* の間で著しく異なるが、遊離型の薬物動態の解析によって腎及び糞便クリアランスの機序が両製剤とも同じであることが証明されている。

6) 欧州比較試験 1（試験 104-05）

好中球減少症患者 109 例の確定深在性真菌症の治療における SM-26000 と A* の臨床効果及び真菌学的効果及び安全性を比較することを目的に、NeXstar Pharmaceuticals 社（現在の Gilead Sciences 社）／■■■■により欧州にて第Ⅲ相臨床試験（19■■年■■月～19■■年■■月）が実施された。

有効性に関して、SM-26000（投与 1～14 日目までは 5 mg/kg/日、引き続き 15～28 日目までは 3 mg/kg/日、少なくとも 14 日間投与）は A* と比較して数値的には高い治癒率及び「治癒又は改善」率を示したが、統計学的有意差は認められなかった。また、確定真菌感染症においては、臨床効果及び真菌学的効果は、SM-26000 は A* より優れていた。有害事象発現率及び臨床検査値の変動から判断すると SM-26000 は A* より忍容性において優れていた。

7) 欧州比較試験 2（試験 104-10）

好中球減少成人患者及び確定真菌感染症成人患者 134 例を対象として、SM-26000 の 2 投与量（1 mg/kg/日及び 3 mg/kg/日）と A* の安全性及び有効性を比較することを目的に、NeXstar Pharmaceuticals 社（現在の Gilead Sciences 社）により欧州にて第Ⅲ相臨床試験（19■■年■■月～19■■年■■月）が実施された。

安全性については、両層において、SM-26000 は腎毒性の発現率が有意に低かった。また、SM-26000 の低カリウム血症の発現率も両層を合計した場合は有意に低く、これは SM-26000 が腎臓に対する影響が少ないことによるためと考えられた。有効性については、両層ともサンプルサイズが小さく統計学的有意差は示せなかったが、 A^* と同様又は改善傾向が認められた。

発熱を伴う好中球減少症患者 702 例を対象として、経験的治療における SM-26000 と A* の安全性、忍容性及び有効性を比較することを目的に [REDACTED] により米国にて第 III 相試験（19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月）が実施された。

9) 北米比較試験 (試験 94-0-013)

SM-26000 は 3 mg/kg/日又は 6 mg/kg/日の投与量で、AIDS 患者における急性クリプトコッカス性髄膜炎の導入療法として、A* の 0.7 mg/kg/日の投与量と少なくとも同等の真菌学的効果を示した。SM-26000 又は A* による導入療法とその後のフルコナゾールによる地固め療法後の 10 週目の生存率及び総合効果も同様であった。しかし、SM-26000 は有意に優れた安全性プロファイルを有し、特に JRR 及び腎毒性に関して優れていた。

好中球減少症患者に発症した侵襲性アスペルギルス症患者 119 例の治療における SM-26000 投与（1 mg/kg/日及び 4 mg/kg/日）の有効性及び安全性を評価することを目的に、NeXstar Pharmaceuticals 社（現在の Gilead Sciences 社）により欧州・サウジアラビアにて第 II/III 相臨床試験（19 年 月～19 年 月）が実施された。

SM-26000 は安全で忍容性が高かった。有害事象は少なく、発現しても軽度又は中等度であり、

臨床検査値異常も多くなかった。血清クレアチニン値が投与前の2倍になった症例は低投与量群7.1%、高投与量群10.6%であり、腎毒性が少なかったことから、腎機能不全のリスクを高めることなく高い累積投与量を投与できると考えられた。

(2) 国内における臨床開発計画

1) 深在性真菌症患者を対象とした第I/II相臨床試験(試験X01P21)

a) 治験相談(初回治験計画届出前相談)

本邦における臨床移行に先立ち、FDA申請に用いられた試験成績及び本邦で追加実施した非臨床試験成績をもとに、海外データのブリッジングによる国内開発を念頭に、臨床試験への移行並びに実施を予定していた第I/II相臨床試験計画の妥当性等に関する治験相談(平成19年11月11日/平成19(2007)年11月11日、#1)を受けた。その結果、
[redacted]
[redacted]
[redacted]について助言・指導があった。

本治験相談における機構の指導・助言を踏まえ、国内における臨床開発移行を妥当と判断し、1911年11月より深在性真菌症患者を対象とした国内第I/II相臨床試験(X01P21)を実施し、ブリッジングの前提となる薬物動態の人種間差を比較することとした。

b) 試験成績

全国の27医療機関において深在性真菌症(深在性真菌症の診断基準に基づき確定診断)で入院中の患者(20歳から74歳)を対象に、第I/II相臨床試験を実施した(1911月11日~2011月11日)。本試験における用量設定については、海外で安全性が認められ、効果が期待でき、且つ海外第I相臨床試験(92-0022)において薬物動態パラメータが算出されている最低用量である1.0 mg/kg/日を初回投与量に設定した。更に、海外第I相臨床試験(92-0022)において薬物動態パラメータが算出されている2.5 mg/kg/日投与群及び5.0 mg/kg/日投与群の計3用量群を設定し、1日1回、1時間かけて点滴静注することとした。投与期間は最長21日間とした。

3投与量で合計32例の深在性真菌症患者に投与され、SM-26000の総合効果は有効率33.3%(8/24)であった。また、症例は少ないものの肺アスペルギルス症に対して60.0%(3/5)の有効率を示しており、本剤の主要感受性菌であるアスペルギルスに対する本剤の有効性は十分示唆されていると考える。安全性については、副作用(自他覚所見・臨床検査値異常変動)の種類、頻度は投与量が増すにつれ増加する傾向にあった。薬物動態については、症例ごとに大きなばらつきを示したが、 C_{max} 、 AUC_{0-24} の何れも投与量が増すにつれ増加し、特に5.0mg/kg/日投与群で一段と増加する傾向であったが、半減期は投与量の増加によって差は認められなかった。繰り返し投与においてみられたトラフ値濃度の上昇については、安全性との関連性は認められなかった。

2) 深在性真菌症患者を対象とした第 II 相臨床試験 (試験 D2101002)

a) 治験相談 (個別相談)

第 I/II 相臨床試験の実施にあたっては、海外データのブリッジングの前提となる薬物動態の人種間差の比較を目的とした薬物動態試験と位置付けたが、当該試験で得られた薬物動態、有効性並びに安全性に関する成績を評価した結果、本剤は民族的要因の影響は受けにくく、薬物動態の類似性から、第 I/II 相臨床試験をブリッジング試験と位置付けて海外臨床試験データ (米国における比較試験: 94-0-002) の結果を外挿することは妥当と判断した。

上記の見解に基づき、

について、20 年 月 日に治験相談 (個別相談、#) を受けた。その結果、

について助言・指導があった。

b) 試験成績

個別相談における機構の指導・助言を踏まえ、以下の試験デザインで国内における第 II 相臨床試験を実施した。

全国の 50 の医療機関において深在性真菌症患者で入院中の患者 (16 歳から 79 歳) を対象に SM-26000 の有効性、安全性の検討を行う目的で試験を実施した (20 年 月 ~ 20 年 月)。

国内第 I/II 相臨床試験の成績に基き、本試験における用法用量は初回投与量を 2.5 mg/kg/日とし、必要に応じ 5.0 mg/kg/日への増量あるいは 1.0 mg/kg/日への減量又は休薬を可として、1 日 1 回、1~2 時間かけて点滴静注することとした。投与期間は原則 3 週間とし、効果・症状により最長 12 週間まで投与可能とした。目標症例数は 70 例 (本治験における治験薬投与終了時まで深在性真菌症と確定診断され、且つ「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とされた症例を 50 例、なお且つ、アスペルギローマと慢性壊死性肺アスペルギルス症を除いて 40 例) とした。また、被験者の安全性に配慮しトラフ値濃度を測定するとともに、実施可能な医療機関では血漿中の遊離型アムホテリシン B 濃度の測定を実施することとした。

その結果、88 例の深在性真菌症患者 (疑いを含む) に SM-26000 が投与され、本剤はカンジダ症、アスペルギルス症に対し有効であり、クリプトコッカス症に対する有効性も示唆された。SM-26000 の投与によって発現する重篤な副作用の多くは、適切な処置により回復することが示唆された。本治験で発現した主要な有害事象は、海外において AmBisome で報告されている事

