

## **Volume 2-5**

**アムビゾーム点滴静注用 50mg**

**CTD 第2部**

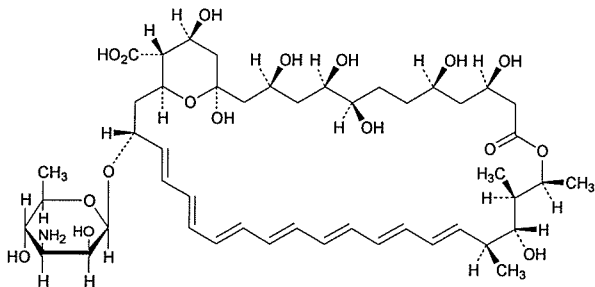
**2.5 臨床に関する概括評価**

**大日本住友製薬株式会社**

## 第5巻 (Vol.2-5) 目次

|                              | 頁  |
|------------------------------|----|
| 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価） ..... | 1  |
| 2.5.1 製品開発の根拠.....           | 1  |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....     | 18 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....      | 18 |
| 2.5.4 有効性の概括評価.....          | 25 |
| 2.5.5 安全性の概括評価.....          | 57 |
| 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... | 82 |
| 2.5.7 参考文献 .....             | 89 |

【Vol. 2-5 における用語の説明】

| 略号                                    | 定義、読み替え等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>アムホテリシン B<br/>(Amphotericin B)</p> | <p><u>化学名</u>：</p> <p>(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36S, 37S) - 33 - ( 3 - Amino - 3, 6 - dideoxy - <math>\beta</math> - D - mannopyranosyloxy) - 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37 - octahydroxy - 15, 16, 18 - trimethyl - 13 - oxo - 14, 39 - dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta - 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 - heptaene - 36 - carboxylic acid</p> <p><u>化学式 (分子量)</u>：</p> <p><math>C_{47}H_{73}NO_{17}</math> (924.08)</p> <p><u>構造式</u>：</p>  |
| SM-26000                              | <p>アムホテリシン B のリポソーム製剤。</p> <p>米国における販売名：AmBisome</p> <p>本申請における予定販売名：アムビゾーム点滴静注用 50 mg</p> <p>なお、CTD 第 5 部における表記「AmBisome」は本項では「SM-26000」と読み替える。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A*                                    | <p>アムホテリシン B をデソキシコール酸ナトリウムで可溶化した従来のアムホテリシン B 製剤の販売名。 [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| SM-26000 の投与量及び添加量                    | <p>特に断りのある場合を除き、SM-26000 の投与量及び添加量は、有効成分として含有されているアムホテリシン B の量として表示する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| SM-26000 の濃度                          | <p>特に断りのある場合を除き、SM-26000 の濃度は、リポソームに含有されたアムホテリシン B 及びリポソームより遊離したアムホテリシン B をあわせた濃度（総アムホテリシン濃度）として表示する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

【一般的略号】

| 略号               | 省略しない表現                                         | 日本語                    |
|------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
| ACTH             | Adrenocorticotrophic hormone                    | 副腎皮質刺激ホルモン             |
| AIDS             | Acquired immunodeficiency syndrome              | 後天性免疫不全症候群             |
| ALP              | Alkaline phosphatase                            | (血中) アルカリホスファターゼ       |
| ALT              | Alanine aminotransferase                        | アラニン・アミノトランスフェラーゼ      |
| AST              | Aspartate aminotransferase                      | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ    |
| AUC              | Area under the plasma/serum concentration curve | 血漿/血清中濃度時間曲線下面積        |
| BUN              | Blood urea nitrogen                             | 血中尿素窒素                 |
| CL               | Clearance                                       | 全身クリアランス               |
| C <sub>max</sub> | Maximum concentration                           | 最高血漿/血清中濃度             |
| NDA              | New Drug Application                            | 新薬申請                   |
| 5-FC             | 5-fluorocytosine                                | フルシトシン                 |
| FDA              | Food and drug administration                    | 米国食品医薬品局               |
| GOT              | Glutamic-oxaloacetic transaminase               | グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ |
| GPT              | Glutamic-pyruvic transaminase                   | グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ  |
| γ-GTP            | γ-Glutamyltransferase                           | γ-グルタミルトランスフェラーゼ       |
| HIV              | Human Immunodeficiency Virus                    | ヒト免疫不全ウイルス             |
| IRR              | Infusion related reaction                       | 投与時関連反応                |
| K                | Potassium                                       | カリウム                   |
| LDH              | Lactate dehydrogenase                           | (血中) 乳酸脱水素酵素           |
| Mg               | Magnesium                                       | マグネシウム                 |
| MIC              | minimum inhibitory concentration                | 最小発育阻止濃度               |
| NOS              | Not Otherwise Specified                         | 他に特定されない               |
| PSUR             | Periodic Safety Update Report                   | 定期的安全性最新報告             |
| T <sub>1/2</sub> | half-life                                       | 半減期                    |
| Vd               | Volume of distribution during elimination       | 分布容積                   |
| Vss              | Volume of distribution at steady-state          | 定常状態の分布容積              |

【本項におけるアムホテリシン B 濃度の定義】

| 略号                  | 定義、読み替え等                              |
|---------------------|---------------------------------------|
| 総アムホテリシン B 濃度       | リポソーム型及び非リポソーム型アムホテリシン B 濃度の合計        |
| リポソーム型アムホテリシン B 濃度  | リポソームとして存在するアムホテリシン B 濃度              |
| 非リポソーム型アムホテリシン B 濃度 | 血漿蛋白結合型と遊離型アムホテリシン B 濃度の合計            |
| 血漿蛋白結合型アムホテリシン B 濃度 | リポソームから遊離し、且つ血漿蛋白に結合しているアムホテリシン B 濃度  |
| 遊離型アムホテリシン B 濃度     | リポソームから遊離し、且つ血漿蛋白と結合していないアムホテリシン B 濃度 |

【菌の名称に関する略号】

| 略号                         | 省略しない表現                         |
|----------------------------|---------------------------------|
| <i>A. flavus</i>           | <i>Aspergillus flavus</i>       |
| <i>A. fumigatus</i>        | <i>Aspergillus fumigatus</i>    |
| <i>A. niger</i>            | <i>Aspergillus niger</i>        |
| <i>A. terreus</i>          | <i>Aspergillus terreus</i>      |
| <i>C. albicans</i>         | <i>Candida albicans</i>         |
| <i>C. glabrata</i>         | <i>Candida glabrata</i>         |
| <i>C. guilliermondii</i>   | <i>Candida guilliermondii</i>   |
| <i>C. krusei</i>           | <i>Candida krusei</i>           |
| <i>C. parapsilosis</i>     | <i>Candida parapsilosis</i>     |
| <i>C. pseudotropicalis</i> | <i>Candida pseudotropicalis</i> |
| <i>C. stellatoidea</i>     | <i>Candida stellatoidea</i>     |
| <i>C. tropicalis</i>       | <i>Candida tropicalis</i>       |
| <i>C. utilis</i>           | <i>Candida utilis</i>           |
| <i>C. neoformans</i>       | <i>Cryptococcus neoformans</i>  |

【Vol. 2-5 における有害事象用語の記載】

本項における有害事象用語の記載にあたっては、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)バージョン 6.0 を用いた。ただし、「脂質 NOS 増加」については、有害事象用語の記載にあたって「脂質 NOS 増加（血中リン脂質増加）」を用いた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 はじめに

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<sup>1)、2)</sup>。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アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属などに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を添加剤として加えたアムホテリシン B 製剤である 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薬として臨床の場で用いられている<sup>3)</sup>。

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、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無効とされている<sup>4)</sup>。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。

アムホテリシン B は、真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールに結合し、細胞膜の透過性を高め細胞質成分を漏出させることにより真菌を死滅させることから抗真菌作用が殺菌的であるのに対し、細胞膜エルゴステロールの生合成を阻害するアゾール系抗真菌薬の作用は静菌的であり、真菌細胞壁の $\beta$ -D-グルカン生合成を阻害するミカファンギンはカンジダ属に対しては殺菌的に働くがアスペルギルス属に対しては静菌的である。

アムホテリシン B の真菌への作用選択性は、ヒトの細胞膜の構成成分であるコレステロールへの親和性に比べ、エルゴステロールに対する親和性が高いことに起因する。しかしながら、この選択性は完全なものではなく、高濃度ではコレステロールにも結合し、細胞膜に障害を与える。

アムホテリシン B の主な副作用は遠位尿細管障害による腎毒性であり、A\* で治療を受けた患者の多くに腎障害が見られ、この障害はしばしば不可逆的である。その他、アムホテリシン B による副作用として、発熱、悪寒、悪心・嘔吐、呼吸困難、低血圧、頭痛、貧血、低カリウム血症、低マグネシウム血症、関節痛、筋肉痛、そして急性肝不全やアナフィラキシー様反応を発現すると報告されており<sup>5)</sup>、アゾール系抗真菌薬などと比べると明らかに毒性の強い薬剤である。

この強い毒性のため、A\* での治療はリスク・ベネフィットの観点から、『使用上の注意』における「重要な基本的注意」の項で「毒性が非常に強いため深在性の重篤な疾患にのみ適用すること」との注意喚起がなされている。

SM-26000 は、製剤のリポソーム化技術を抗真菌薬のアムホテリシン B に応用することで、真菌に対する効果を維持したまま副作用を軽減することに成功したアムホテリシン B のリポソーム製剤で、Vestar 社（後の NeXstar 社、現 Gilead Sciences 社）により開発された。本邦における導入検討時点における本剤の特徴としては、以下の点が挙げられた。

#### 1) 薬効薬理面における特徴

本剤の有効成分であるアムホテリシン B は、真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールに結合し、細胞膜の透過性を高め細胞質成分を漏出させることにより真菌を死滅させる。SM-26000 はアムホテリシン B と同様に、各種真菌に対して幅広い抗真菌活性を示し、他の抗真菌薬の作用が静菌的であるのに対し、本剤の作用は殺菌的である。

#### 2) 毒性面における特徴

リポソーム化によりアムホテリシン B の動物細胞への傷害活性が大幅に低減し、真菌細胞への選択性が高まっている。

#### 3) 薬物動態面における特徴

アムホテリシン B はリポソームの状態で血中に存在するため、アムホテリシン B の副作用標的臓器である腎臓への分布量が軽減される一方、感染部位では血管透過性が亢進していることに加えて、アムホテリシン B が長時間血中に滞留することにより、アムホテリシン B が十分に移行する。

#### 4) 臨床面における特徴

海外で実施された臨床試験において、A\* と比較し、有効性ではほぼ同程度の効果を示し、安全性は悪心、低カリウム血症、血中クレアチニン増加、BUN 増加の発現率が有意に低く、点滴静注時の発熱及び悪寒の発現率も有意に低い。

以上のように、本剤はリポソーム化技術をアムホテリシン B に応用することで、幅広い抗真菌スペクトラムと殺菌的作用によりアスペルギルス、カンジダ及びクリプトコッカスの何れに対しても高い有効性が期待でき、アムホテリシン B の副作用を軽減したと考えられた。これにより腎毒性などの有害事象の発現あるいは懸念のために従来のアムホテリシン B 製剤が使用できない患

者にも多くの場合治療が可能であり、臨床上の有用性は極めて高いと考えられた。実際、 A\* の米国添付文書の効能・効果においては「死亡のおそれのある進行性の深在性真菌症に投与すべきである」との注意喚起がなされているのに対し、SM-26000 の米国添付文書においては、そのような注意喚起がなされていない。

本剤は、深在性真菌症、好中球減少症患者における不明熱及びリーシュマニア症に対する治療薬として 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）。本剤は、20 年 末現在、これらの国に加えてドイツ、スペイン、ロシア、フランス、イタリアなど世界 47 カ国で承認・市販されており、これまでに、世界中で約 32 万人の患者に用いられている（資料番号 5.3.6-01 PSUR 20 年 月最終ドラフト版）。

## 2.5.1.2 臨床開発計画

## (1) 海外における臨床開発計画

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 2.5.1-1 に示した。あわせて、それらのデータの日本における申請への利用の有無（後述の 2.5.1.2 (3) 項参照）についても併記した。

表 2.5.1-1 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]                                     | ■            |
|                | 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]                                     | ■            |
|                | 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]                                     | ■            |
|                | 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）        |
|                | 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]     | 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） | ○            |
|                | 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）     | ○            |
| [REDACTED]     | 98-0-042   | 14C-コレステロール標識体の薬物動態（健康成人）                      | ○            |
|                | 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）           | ○            |

米国においては 1996 年 11 月 8 日に FDA に対する申請を行い、1997 年 8 月 17 日に「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 6 日に追加申請され、2000 年 6 月 16 日に「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。米国における本剤及び A\* の「効能・効果」及び「用法・用量」を表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2 米国における SM-26000 と A\* の添付文書比較 (抜粋)

|       | SM-26000<br>(販売名：AmBisome)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | A*<br>(販売名：C*)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発熱性好中球減少症患者で真菌感染症の疑いのある患者への経験的治療。</li> <li>・ HIV 感染患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の治療。</li> <li>・ アスペルギルス属、カンジダ属、及び／又はクリプトコッカス属の感染症（クリプトコッカス性髄膜炎の治療については上記を参照）患者で、デソキシコール酸アムホテリシン B が無効な患者、あるいは腎障害又は容認できない毒性のためにデソキシコール酸アムホテリシン B が投与できない患者。</li> <li>・ 内臓リーシュマニア症の治療。</li> </ul> | <p>本剤は第一に死亡のおそれのある進行性の深在性真菌症に投与すべきである。非侵襲的な真菌症（好中球数が正常な口腔や膣のカンジダ症あるいは食道カンジダ症）に使用すべきでない。</p> <p>以下に示す死亡のおそれのある深在性真菌症に対して効果がある。</p> <p>アスペルギルス症、クリプトコッカス症、ブラストマイセス症、全身性カンジダ症、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、接合真菌症（アブシディア属、ムコール属、リゾパス属）、コニディオボルス属やバシディオボルス属による感染症、スポロトリクス症。</p> <p>第一選択薬ではないがリーシュマニア症の治療に効果がある。</p> |

|               | SM-26000<br>(販売名 : AmBisome)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A*<br>(販売名 : C* )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用法・用量         | <p>AmBisome は、輸液制御装置を用いて、約 120 分間かけて静脈内注射により投与する。忍容性が良好な患者においては、注射時間を約 60 分まで短縮できる。注射中に患者が不快を感じる場合は、注射時間を延長できる。</p> <p>(1) 各効能に対する成人及び小児患者における AmBisome の推奨初回投与量は以下のとおりである。</p> <p><u>経験的治療</u><br/>3.0 mg/kg/日<br/><u>全身性真菌感染</u>。<br/>アスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカス : 3.0–5.0 mg/kg/日<br/>HIV 感染患者におけるクリプトコッカス髄膜炎 : 6.0 mg/kg/日</p> <p>投与量及び注射速度は、全身毒性又は有害事象を最小にし、最大の効果を得るため、個別の患者の必要性に合わせるべきである。</p> <p>(2) 内臓リーシュマニア症に対する推奨投与量を以下に示す。</p> <p><u>免疫能の正常な患者 :</u><br/>3.0 mg/kg/日 (1~5 日目) 及び 14、21 日目に 3.0 mg/kg/日<br/><u>免疫不全状態の患者 :</u><br/>4.0 (1~5 日目) 及び 10、17、24、31、38 日目に 4.0 mg/kg/日</p> | <p>いかなる場合にも 1 日の総投与量が 1.5 mg/kg/日を超えてはならない。過剰投与により心呼吸停止に陥ることがある。</p> <p>投与はゆっくりとした点滴静注で行う。点滴静注は、点滴時の通常の注意を行いながら、約 2~6 時間かけて (用量に応じ) 行う。推奨点滴濃度は 0.1 mg/mL である。</p> <p>忍容性は患者によって大きく異なるので、投与量は患者の臨床状態に合わせて個々に定めなければならない。</p> <p>試験的投与 (1 mg/20 mL) を 20~30 分かけて行うのが望ましい。体温、心拍数、呼吸数及び血圧を 2~4 時間 30 分ごとに記録すべきである。</p> <p>良好な心及び腎機能で試験的投与を問題なく行えた患者は 0.25 mg/kg/日から開始。重篤で急速に真菌症が進行している患者は 0.3 mg/kg/日から開始。心腎機能障害のある、又は試験的投与に問題のあった患者は例えば 5~10 mg/body/日のような少投与量から開始。</p> <p>患者の心腎機能の様子を見ながらゆっくりと 5~10 mg/body/日から 0.5~0.7 mg/kg/日に増量する。</p> <p>成績が十分でないため、特定の真菌症を消失できる総投与量及び投与期間は不明である。最適用量はわかっていないが、1 日の総投与量は 1 mg/kg/日あるいは 1.5 mg/kg/隔日である。</p> |
| 添付文書<br>改訂年月日 | 2002 年 10 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2001 年 12 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

米国における承認後 (19 年 月) に、米国において健康成人被験者を対象として、リポソームの構成成分であるコレステロールを  $^{14}\text{C}$  で標識した SM-26000 を用いて薬物動態を検討するとともに、血漿を限外濾過処理した後の画分を用いてアムホテリシン B の血中での存在形態 (リポソーム結合型、遊離型、血漿蛋白結合型のアムホテリシン B) が検討された (試験 98-0-042)。これらの検討は、FDA による審査の過程 (19 年 月に開催された諮問委員会) において、下記の

点について指摘があったことを踏まえて実施された。

また、新たに SM-26000 の 剤の開発が計画され、19 年 月に健康成人を対象にして、 剤と従来の SM-26000 凍結乾燥製剤との生物学的同等性試験が実施された（試験 104-36）が、 剤の開発は断念されている。

20 年 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 |
|------|------|-------|-----|
|      | 中国   |       |     |
|      | イギリス |       |     |
|      | スペイン |       |     |
|      | スペイン |       |     |

## （２）国内における臨床開発計画

### １）国内における臨床開発着手にあたって

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、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 年 月 日/平成 年 月 日、# ）を受けた。

本剤は、

などの理由から、海外データのブリッジングによる国内開発を念頭に、臨床試験着手にあたり臨床試験計画の基本的な考え方の妥当性とその他の懸案事項を相談する目的で、

について、19 年 月（１回目）及び 19 年 月（２回目）の２回にわたり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、機構）によ

る初回治験計画届出前相談(第〇〇回)を受けた。以下に相談における主な機構の指導・助言を記した。

[illegible]

を 2 回目の治験相談で報告し、文献調査により  
と考えることから、  
ことで合意を得た。

初回治験計画届出前相談（# ）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、19 年 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。

## 2) 国内における第 I/II 相臨床試験の実施

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 歳以上 75 歳未満）を対象に、第 I/II 相臨床試験を実施した（19 年 月～20 年 月）。

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。以上を本試験における用法・用量の設定根拠とした。なお海外第 I 相臨床試験（92-0022）では 7.5 mg/kg/日の投与量まで実施されたが、当時米国における承認用量は 3.0～5.0 mg/kg/日であり（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」に対する効能が追加され、本効能に対してのみ 6.0 mg/kg/日まで承認用量となっている）、また、本邦における検討に際しては、患者を対象とした薬物動態試験であることを考慮し、7.5 mg/kg/日投与群は設定しなかった。

なお用量については、低用量での被験者を集積し効果・安全性評価委員会において安全性を確認した後に次の用量での被験者を集積するといったように段階的に増量した。

## 3) 国内における第 II 相臨床試験の計画にあたって

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、以下の根拠をもとに第 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。

[Redacted text block]

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、# ）を実施した。  
以下に主な相談内容及び機構の指導・助言を記した。

[illegible]



| 相談内容 | 機構の指導・助言 |
|------|----------|
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |
|      |          |

#### 4) 国内第Ⅱ相臨床試験の実施

上記の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歳以上80歳未満）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）。

投与量を1.0、2.5及び5.0 mg/kg/日とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験では、副作用による投与中止が5.0 mg/kg/日投与群より1.0及び2.5 mg/kg/日投与群の方が少なく、本剤の2.5 mg/kg/日までの忍容性は良好であったと考え、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に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。本試験では、登録時に深在性真菌症との診断に至らない場合でも、臨床症状・経過・画像所見等により深在性真菌症が強く疑われ、1,3β-Dグルカンが陽性である症例は深在性真菌症疑いとして登録できることとした。なお、この場合は、登録後に真菌学的検査や1,3β-Dグルカン以外の血清学的検査、真菌の遺伝子診断（PCR法）を繰り返し実施し、深在性真菌症の診断に努めることとした。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。

## 5) 継続投与試験の実施

更に、上記の個別相談における機構の指導・助言を踏まえ、第Ⅱ相臨床試験における最長投与期間（12週）を過ぎた後でも本剤が必要な患者については、本剤から変更できる薬剤が存在しないため、倫理的配慮から引き続き本剤の継続投与ができるように、「継続試験」（D2101077）を実施することとした。

先行試験（第 II 相臨床試験）終了後に SM-26000 の継続投与が必要と治験責任医師又は治験分担医師によって判断され、文書による同意が得られた被験者を対象とし、長期投与時における SM-26000 の有効性及び安全性を検討した。継続投与時の初回投与量は 1.0 mg/kg/日、2.5 mg/kg/日又は 5.0 mg/kg/日の何れかとした。先行試験の投与終了日から 1 週間以内に投与を開始し、投与期間は治療上必要な最小限の期間とした。

### (3) 本邦での申請における海外臨床データの利用及び臨床試験データパッケージ

本邦において実施した臨床試験及び海外臨床試験の結果に基づき、  
 について、20 年 月 日に治験相談（申請前相談、# ）を実施した。なお国内第Ⅱ相臨床試験の継続試験（D2101077）は、第Ⅱ相臨床試験から継続試験に移行した11例全例の投与が終了し、症例報告書作成中の時点で申請前相談を実施した。

以下に主な相談内容及び機構の指導・助言を記した。

[illegible]