

2.7.6.3 試験 92-0022

(1) 試験の要約

CTD における記載箇所：Vol.5-1, Section5.3.3.2-03

治験依頼者の名称：	
治験薬の名称：	SM-26000
有効成分：	アムホテリシン B
治験の標題：	癌化学療法又は骨髄移植を受けている成人患者における SM-26000 の安全性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験 Phase I Study Of The Safety And Pharmacokinetics Of SM-26000 In Adults Receiving Antineoplastic Therapy Or Bone Marrow Transplantation
医学専門家：	
治験責任医師：	他（計 3 名）
治験実施医療機関：（米国）	計 3 施設
治験期間：	（最初の被験者登録日）：19 年 月 日 （最後の被験者完了日）：19 年 月 日
公表論文（本治験結果の報告文献）：	Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 1998;42:2391-2398.
開発のフェーズ：	第 I 相
目的：	（プロトコール改訂前）癌化学療法又は骨髄移植実施中の成人患者における 3 投与量の SM-26000 の安全性を検討する。3 投与量の SM-26000 投与後におけるアムホテリシン B の薬物動態パラメータ及び血清中濃度も検討する。 （プロトコール第 6 回改訂後）4 投与量
治験デザイン：	無対照、非盲検、反復投与薬物動態試験
被験者数（計画時及び解析時）：	（1）計画時の被験者数：（プロトコール改訂前）24 例（各投与群 8 例） （プロトコール第 6 回改訂後）32 例（各投与群 8 例） （2）解析時の被験者数：36 例
対象疾患、選択基準及び除外基準：	〔対象疾患〕 （プロトコール改訂前）癌化学療法又は骨髄移植を受け、発熱を伴う好中球減少症であり、抗真菌薬による経験的治療に適した患者。被験者は、 <u>年齢 18 歳以上</u> で経験的アムホテリシン B 療法を必要とする、入院癌患者とした。患者には、本治験に参加する際に、中心静脈カテーテルが必

要と定めた。

（プロトコール第2回改訂後）年齢 13 歳以上

〔選択基準〕

1. （プロトコール改訂前）年齢 18～80 歳で、癌化学療法又は骨髄移植を受けている患者。
（プロトコール第2回改訂後）年齢 13～80 歳
2. 持続性又は再発性の発熱（口腔内体温が 38.0℃以上）及び好中球減少（好中球数 500 個/mm³未満）が認められ、最低4日間、広域スペクトルの抗菌薬投与を受けており、通常は、経験的に A* を投与される患者。
3. 併用薬及び併用療法：癌化学療法及び支持療法のための投薬は併用可能とした。他の剤形の アムホテリシン B は併用禁止した。
4. 患者又は法定代理人のインフォームドコンセントが登録前に取得されている患者。
5. SM-26000 の投与を行うために中心静脈カテーテルが確保できる患者。

〔除外基準〕

1. 妊娠中又は授乳期中の患者。
2. 治験開始前にアムホテリシン B が必要と診断された確定真菌感染症患者。
患者が既に SM-26000 の投与を開始しており、その後に通常は A* を投与するような真菌感染症が確定診断された場合、効果が認められていれば SM-26000 の投与を継続できる。また、SM-26000 により真菌感染症の改善の認められる患者で抗真菌薬投与の継続を必要とする場合には、モニターの許可の下で 14 日間を超えて SM-26000 の投与を継続できる。
3. 臨床的に及び検査結果から静脈閉塞性疾患（VOD）の徴候を示す骨髄移植患者で、治験登録時までに回復の徴候が認められない患者。VOD は終末肝細静脈及び第3領域肝細胞に対する処置に関連した損傷により引き起こされるもので、初期の血清トランスアミナーゼの上昇と、その後の肝圧痛、体重増加に伴う、持続性の血清ビリルビン上昇を特徴とする。
4. 以下に定義される中等度又は重度の肝疾患の認められる患者。
 - ・（プロトコール改訂前）AST（GOT）又は ALT（GPT）が ULN の 7 倍を上回る場合
（プロトコール第2回改訂後）5 倍
 - ・総ビリルビンが ULN の 3 倍を上回る場合
 - ・アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 5 倍を上回る場合
5. 血清クレアチニンがその年齢の ULN の 1.5 倍を上回る患者。
6. プロトロンビン時間が2回のビタミン K 投与後にも、基準値と比べ 3 秒未満に補正されない患者。
7. 3.0 mEq/L 未満の低カリウム血症の患者
8. 治験対象となる適応症について、患者の抗癌療法／支持療法以外に、治験薬又は市販後臨床試験薬の投与を受けている患者。
9. アムホテリシン B によるアナフィラキシーの既往歴のある患者。
10. （プロトコール改訂前）治験登録前 14 日以内に A* 又はその他の剤形でのアムホテ

<p>リシン B の投与を受けている患者。 （プロトコール第 3 回改訂後）<u>7 日以内</u></p> <p>11. 治験責任医師により、本治験への参加が難しい他の合併症が認められると判断された患者。 12. 肺浸潤が認められるアスペルギルス症患者又は、顆粒球減少症中に肺アスペルギルス症を罹患した既往歴を有する患者。</p>
<p>被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>〔被験薬〕 SM-26000：1 バイアル中にアムホテリシン B 50 mg を含有する。 〔投与量及び投与方法〕 （プロトコール改訂前）<u>1.0、2.5 及び 5.0 mg/kg/日</u>の 1 日 1 回 1 時間以上かけ点滴静脈内投与 （プロトコール第 6 回改訂後）<u>1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg/日</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与初日：試験用量として 1 mg の SM-26000 を 1～2 分以上かけ点滴静脈内投与する。投与前、投与終了時、終了後 15 分及び 30 分後にバイタルサインを確認する。有害事象が認められなければ、初日の総投与量を 1 時間以上かけ、点滴静脈内投与する。 ・投与 2 日目以降：規定の投与量を 1 日 1 回、1 時間以上かけ点滴静脈内投与する。投与時間関連反応（IRR）が認められた場合は投与時間を延長できる。 ・本治験に参加した最初の 8 例に 1 mg/kg/日の SM-26000 を投与し、最低 6 例が治験を完了した後、その後の 8 例に 2.5 mg/kg/日を投与するかを検討する。次段階の高投与量投与の可否又は最大耐用量に達したか否かについては、予め定めた規定に沿って決定する（安全性の評価項目：最大耐用量の決定を参照）。 <p>〔ロット番号〕 0422012E、0423003E、0424014C、0424015E、0424016C、0424018C、0424026E</p>
<p>治療期間：最低 3 日間から 14 日間まで。 ただし、SM-26000 により真菌感染症の改善が認められる被験者で抗真菌薬投与の継続を必要とする場合には、モニターの許可の下で 14 日間を超えて SM-26000 の投与を継続できる。</p>
<p>薬物動態解析のためのサンプリング：血液検体（血液 2 mL） 投与開始日：試験用量前、投与開始 0（投与直前）、1（点滴静注終了時）、1.08、1.25、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、18.0、24.0 時間後に採取。 トラフ値濃度測定用：各投与（投与開始日から投与終了日まで）の 24 時間後に採取。 投与終了日：1（点滴静注終了時）、1.08、1.25、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、18.0、24.0、72.0、168.0、336.0 時間後に採取。</p>
<p>解析対象集団：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物動態解析対象集団：最低 3 回 SM-26000 を投与された被験者。 2. 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回 SM-26000 を投与された被験者。
<p>薬物動態の評価項目（計画時）： 各投与量における $T_{1/2}$、CL、V_{ss}、AUC、血清中アムホテリシン B 濃度、モデル非依存の薬物動態</p>

パラメータ
有効性の評価項目（計画時）：なし
<p>安全性の評価項目：有害事象、臨床検査値変動及び最大耐用量を評価する。</p> <p>有害事象：SM-26000 の投与終了後 2 週間まで有害事象を調査する。</p> <p>臨床検査値：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査。</p> <p>最大耐用量の決定：以下の規定に沿って、投与量増加が中止された時の投与量を最大耐用量とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SM-26000 と関連ありと判定された、グレード 2 以上の非血液学的毒性を発現した被験者が 2 例以内の場合には、投与量を増加する。 ・ SM-26000 と関連ありと判定され、副作用に対する治療により改善しない、グレード 2 以上の非血液学的毒性を発現した被験者が 3 例以上の場合には、投与量を増加しない。 ・ SM-26000 と関連ありと判定され、副作用に対する治療により改善しない、グレード 3 以上の非血液学的毒性を発現した被験者が 2 例以上の場合には、投与量を増加しない。
<p>解析方法の概略（計画時）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 人口統計学的特性：各投与群ごとに表形式に集計する。 <p>薬物動態解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清中アムホテリシン B 濃度：アムホテリシン B の測定は [REDACTED] において、標準的なメタノール抽出法及び HPLC 法にて実施する。 ・ 薬物動態パラメータ：各投与量において、モデル非依存のパラメータ ($T_{1/2}$、CL、V_{ss}、AUC) を算出する。 <p>安全性解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象：有害事象を各被験者ごとに表形式に集計する。重症度、発現期間、有害事象の詳細も記録する。有害事象は COSTART により器官分類別にコード化する。各有害事象の発現数及び発現率を器官分類別に集計する。投与量間の差を比較検討する。 ・ 臨床検査値：血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査結果を各被験者ごとに表形式に集計する。基準範囲上限を超えた値及び基準範囲下限未満の値に各々 (H) 及び (L) のフラグを表示する。薬剤との因果関係について評価する。 <p>解析方法の概略（解析時）：</p> <p>薬物動態パラメータ：計画時の解析に加え、線形コンパートメントモデルを利用し、血清中アムホテリシン B 濃度データを解析する。</p>

（２）症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 症例の内訳

	SM-26000 投与量 (mg/kg/日)				合計
	1.0	2.5	5.0	7.5	
登録	8	8	12	8	36
SM-26000 投与	8	8	12	8	36 (100%)
治験完了	7	6	10	6	29 (80.5%)
中止	1	2	2	2	7 (19.4%)
有害事象による中止	-	2 ^a	1	2 ^a	5 (13.8%)
その他	1	-	1	-	2 (5.5%)
投与日数					
平均	10.75	7.63	7.92	10.75	9.11
中央値	10.50	6.50	7.50	10.00	8.00
標準偏差	5.12	3.07	4.72	6.61	5.01
範囲	5.0-18.0	4.0-13.0	3.0-20.0	4.0-24.0	3.0-24.0

a) 2.5 mg/kg 投与群及び 7.5 mg/kg 投与群の各 1 例は、死亡の恐れのある有害事象のために治験を中止した。

のべ 36 例が本治験に登録された。31 例は本治験への登録が 1 回であったが、National Cancer Institute の 2 例は本治験に 2 回以上登録された。このうちの 1 名は 5.0 mg/kg 投与群に 2 回登録され、7.5 mg/kg 投与群に 1 回登録された。別の被験者は 7.5 mg/kg 投与群に 1 回、5.0 mg/kg 投与群に 1 回登録された。同一被験者の再登録は新しい被験者の初回登録と同様に扱うため、本治験で投与を受けた症例の総数は 36 例となった。内訳は 1.0 mg/kg 投与群に 8 例、2.5 mg/kg 投与群に 8 例、5.0 mg/kg 投与群に 12 例、7.5 mg/kg 投与群に 8 例であった。

各投与群への登録順序はプロトコルに従い、最初の 8 例を 1.0 mg/kg 投与群に登録し、次の 8 例は 2.5 mg/kg 投与群に登録するという順序で、8 例ごとに次段階の高投与群に登録した。しかし 5.0 mg/kg 投与群において、薬物動態解析用検体が十分採取されてない被験者や再登録された被験者がいたため、7.5 mg/kg 投与群に 8 例を登録後にさらに 4 例を 5.0 mg/kg 投与群に登録した。

1 例を除いて、プロトコルの選択基準及び除外基準に適合していた。不適格症例は 2.5 mg/kg/日群で、登録後に SM-26000 投与開始 2 日前に採取した血液検体から、*Candida albicans* が培養された。治験責任医師は、この被験者が治験登録時にカンジダ肺炎及び敗血症に罹患していたと判断したが、本症例を含めた全データを解析した。

(3) 被験者背景

(3) - 1 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示す。5.0 mg/kg 投与群の女性の数が男性に比べて比較的多かったが、その他の人口統計学的特性は各投与群間で差は見られなかった。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的特性

項目	SM-26000 投与量 (mg/kg/日)				
	1.0 N=8	2.5 N=8	5.0 N=12	7.5 N=8	合計 N=36
性別					
男性	3	3	3	5	14 (38.8%)
女性	5	5	9	3	22 (61.1%)
人種					
白人	7	6	9	3	25 (69.4%)
黒人	-	-	2	1	3 (8.3%)
その他	1	2	1	4	8 (22.2%)
年齢					
平均	44.9	41.4	35.8	36.8	39.3
中央値	50.7	42.6	34.6	36.4	38.0
標準偏差	16.8	11.3	15.0	17.6	15.1
範囲	21-64	19-57	14-62	15-62	14-64
身長 (cm)					
平均	170.1	167.9	165.1	168.0	167.5
中央値	170.5	168.0	165.5	169.0	167.0
標準偏差	7.6	6.6	4.3	8.2	6.6
範囲	156.9-183.0	159.5-179.0	155.0-172.0	155.0-180.0	155.0-183.0
体重 (kg)					
平均	82.6	72.4	75.7	72.6	75.8
中央値	83.2	69.0	70.0	71.1	74.0
標準偏差	24.9	13.6	16.4	20.2	18.5
範囲	46.6-119.8	57.8-92.7	58.2-111.6	49.0-106.0	46.6-119.8
投与前体温 (°C)					
平均	38.8	38.8	38.6	38.5	38.7
中央値	39.0	38.7	38.5	38.4	38.5
標準偏差	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6
範囲	38.0-39.5	38.1-40.0	38.0-39.9	38.0-39.5	38.0-40.0

（３）－２ 併用療法

何れの症例も２種類以上の併用薬を投与されていた。本治験中に投与された併用薬の頻度及び種類は、症例の医学的状態の重篤性を反映している。

（３）－３ 治験薬の曝露量

各投与ごとの投与量は許容範囲内であり、プロトコールを十分に遵守していた。

症例数及び投与日数を表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3 投与群ごとの SM-26000 投与日数

投与量 (mg/kg/日)	症例数	投与日数 平均±標準偏差	投与日数 中央値 (範囲)
1.0	8	10.7±5.1	10.5 (5-18)
2.5	8	7.6±3.1	6.5 (4-13)
5.0	12	7.9±4.7	7.5 (3-20)
7.5	8	10.8±6.6	10.0 (4-24)

本治験中にのべ 328 回の投与が行われ、1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で各々、86、61、95 及び 86 回の投与が行われた。

（４）薬物動態に関する結果**（４）－１ 定量**

標準的なメタノール抽出法及び HPLC 法にて血清中アムホテリシン B 濃度を測定した。

（４）－２ モデルによらない解析での解析**（４）－２－１ 投与１日目の薬物動態**

投与１日目及び投与最終日での各投与群のモデルによらない薬物動態パラメータの平均（±標準偏差）推定値を表 2.7.6.3-4 に示す。また、平均血清中アムホテリシン B 濃度推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-4 SM-26000 の薬物動態パラメータ (1 時間点滴静注後)

投与量 (mg/kg/ 日)	投与日	N	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	MRT (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/hr/kg)
1.0	1 日目	8	7.3 \pm 3.8	27 \pm 14	32 \pm 15	12.2 \pm 6.8	10.7 \pm 6.4	0.58 \pm 0.40	0.44 \pm 0.27	39 \pm 22
	最終日	7	12.2 \pm 4.9	60 \pm 20	66 \pm 21	9.1 \pm 2.2	7.0 \pm 2.1	0.16 \pm 0.04	0.14 \pm 0.05	17 \pm 6
2.5	1 日目	7	17.2 \pm 7.1	65 \pm 33	71 \pm 36	8.0 \pm 1.0	8.1 \pm 2.3	0.69 \pm 0.85	0.40 \pm 0.37	51 \pm 44
	最終日	7	31.4 \pm 17.8	197 \pm 183	213 \pm 196	8.5 \pm 1.8	6.3 \pm 2.0	0.18 \pm 0.13	0.16 \pm 0.09	22 \pm 15
5.0	1 日目	12	57.6 \pm 21.0	269 \pm 96	294 \pm 102	8.2 \pm 2.0	6.4 \pm 2.1	0.22 \pm 0.17	0.16 \pm 0.10	21 \pm 14
	最終日	9	83.0 \pm 35.2	555 \pm 311	621 \pm 371	9.8 \pm 2.5	6.8 \pm 2.1	0.11 \pm 0.08	0.10 \pm 0.07	11 \pm 6
7.5	1 日目	6	83.7 \pm 43.0	476 \pm 371	534 \pm 429	9.5 \pm 3.2	8.5 \pm 3.9	0.26 \pm 0.15	0.18 \pm 0.10	25 \pm 22
	最終日	4	62.4 \pm 17.7	382 \pm 148	417 \pm 155	9.5 \pm 1.5	6.9 \pm 0.9	0.20 \pm 0.07	0.17 \pm 0.05	20 \pm 7

平均値 \pm 標準偏差

SM-26000 の投与 1 日目のアムホテリシン B の分布相は、低投与群 (1 及び 2.5 mg/kg 投与群) では約 4 時間、高投与群 (5 及び 7.5 mg/kg 投与群) では 8 時間であった。その後、血清中アムホテリシン B 濃度は見かけ上直線的に低下した。

見かけ上の平均終末半減期 (T_{1/2}) は、6.4 時間 (5 mg/kg 投与群) から 10.7 時間 (1 mg/kg 投与群) の範囲内であった。平均 C_{max} は、1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で 7.3、17.2、57.6 及び 83.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。C_{max} は低投与群では投与量に比例していたが、高投与群では低投与群から予想される値より高かった。

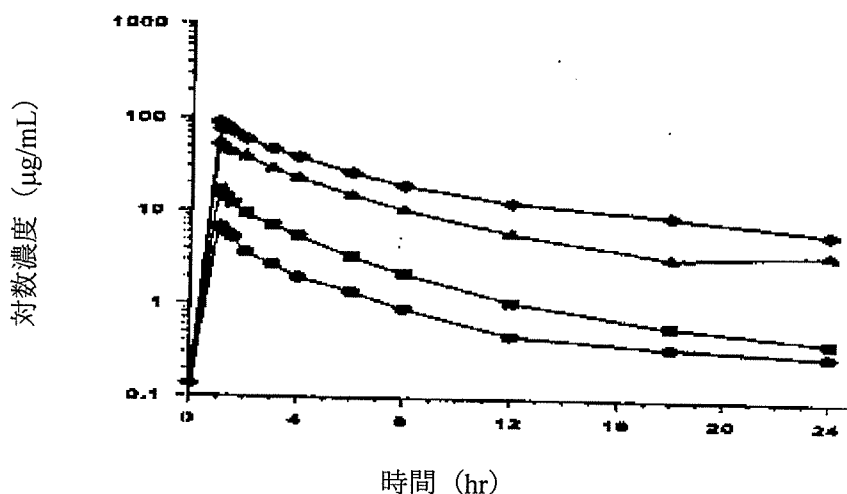


図 2.7.6.3-2 投与1日目平均血清中アムホテリシン B 濃度 SM-26000 投与量 1 mg/kg (N=8、●)、2.5 mg/kg (N=7、■)、5 mg/kg (N=12、▲)、7.5 mg/kg (N=6、◆)

アムホテリシン B の AUC_{0-24} は SM-26000 の投与量が増加する順に、27、65、269 及び 476 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は SM-26000 の投与量に対し非直線的であった (図 2.7.6.3-3)。

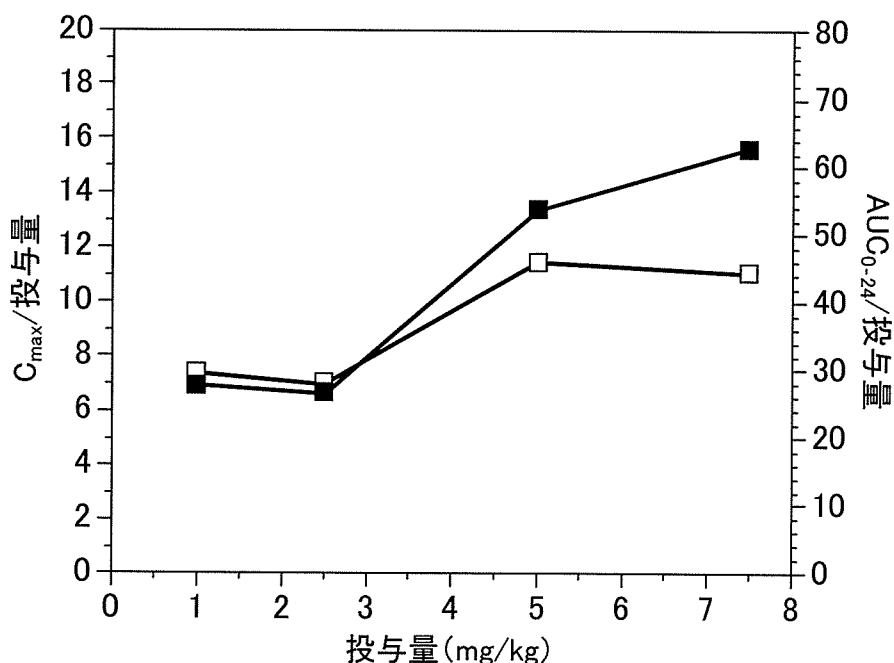


図 2.7.6.3-3 投与1日目の SM-26000 1、2.5、5、7.5 mg/kg 1 時間投与後の C_{max} /投与量 (□、左軸) 及び AUC_{0-24} /投与量 (■、右軸) の平均比率 (N=33)

平均クリアランスは 1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で各々 39、51、21 及び 25 mL/hr/kg であ

った。平均分布容積はクリアランスを反映しており、投与量増加の順に各々、0.58、0.69、0.22 及び 0.26 L/kg であった。平均滞留時間は 8.0 から 12.2 時間の範囲で、 $T_{1/2}$ に類似していた。 V_{ss} の平均値は 0.44、0.40、0.16 及び 0.18 L/kg で、これは、2~3 回の投与で分布が定常状態に達することを示すものであった (表 2.7.6.3-4)。総合的に考察すると、これらの結果は投与量の増加に伴うアムホテリシン B (SM-26000) の分布が非直線的であることを示唆していた。

(4) - 2 - 2 反復投与での薬物動態

(4) - 2 - 2 - 1 トラフ値濃度

投与 1 日目から投与最終日まで、投与前血液検体 (前回の投与から 24 時間後) を連日採取した。

治験期間中の各投与群での平均トラフ値濃度を図 2.7.6.3-4 に示す。投与 3 日目以降は臨床状態が改善したために SM-26000 の投与を受けている症例数が減少している。そのため、図 2.7.6.3-4 に示すトラフ値濃度は、2.5 mg/kg 投与群については投与 8 日目まで、5 mg/kg 投与群については投与 10 日目まで、7.5 mg/kg 投与群については投与 15 日目までは平均濃度を示すが、その後の値は 1 例の値を示している。

変動は大きいものの、平均トラフ値濃度は比較的一定濃度に留まることが示され、SM-26000 の反復投与による段階的な蓄積は示唆されなかった。

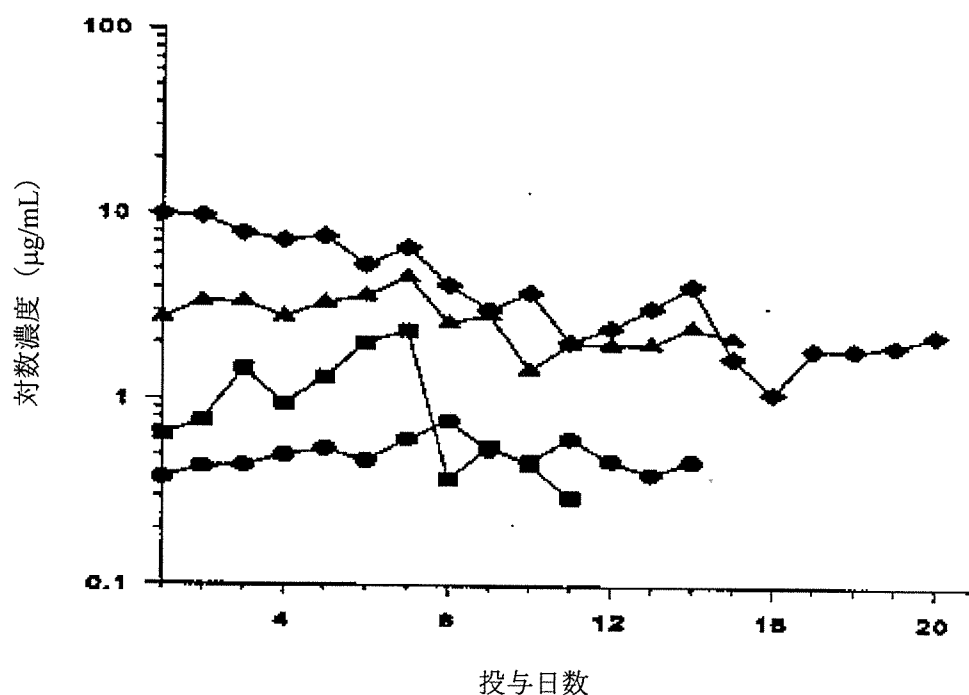


図 2.7.6.3-4 SM-26000 1、2.5、5、7.5 mg/kg 投与後のアムホテリシン B 平均トラフ値濃度 1 mg/kg (N=1~8、●)、2.5 mg/kg (N=1~8、■)、5 mg/kg (N=1~11、▲)、7.5 mg/kg (N=1~5、◆)

(4) - 2 - 2 - 2 投与最終日での薬物動態

投与最終日の平均血清中アムホテリシン B 濃度推移を図 2.7.6.3-5 に示す。

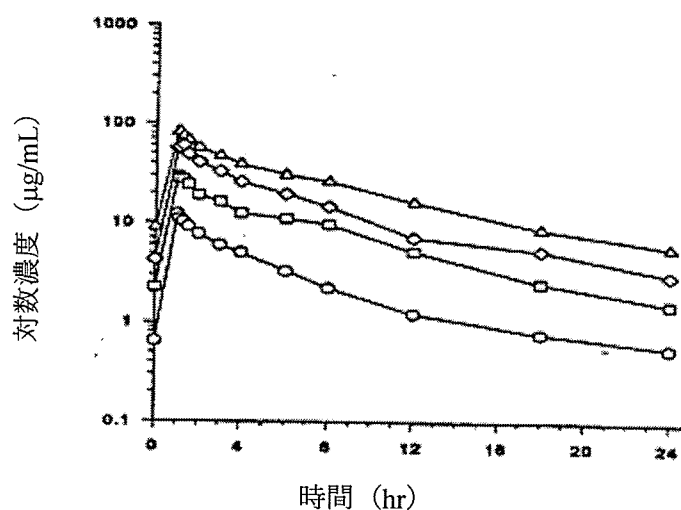


図 2.7.6.3-5. 投与最終日の平均血清アムホテリシン B 濃度

SM-26000 投与量 1 mg/kg (N=7、○)、2.5 mg/kg (N=7、□)、5 mg/kg (N=9、△)、7.5 mg/kg (N=4、◇)

平均 C_{max} は 1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で各々、12.2、31.4、83.0 及び 62.4 $\mu\text{g/mL}$ であった (表 2.7.6.3-4)。その後、血清中アムホテリシン B 濃度は低下し、 $T_{1/2}$ は 6.3~7.0 時間の範囲になると推定された。また、SM-26000 を投与した場合に投与量が増えるにつれてアムホテリシン B の消失が延長し、一部の症例では最終投与 49 日後まで、アムホテリシン B が測定可能であった。

投与最終日の C_{max} 及び AUC_{0-24} の投与量に対する関係を図 2.7.6.3-6 に示す。投与 1 日目に認められた C_{max} 及び AUC_{0-24} の非直線性は、投与最終日にも認められ、平均 AUC_{0-24} は 1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群について、60、197、555 及び 382 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

7.5 mg/kg 投与群における投与最終日の C_{max} 及び AUC_{0-24} の低値は予想されたものではなく、この投与量で SM-26000 が投与された場合、アムホテリシン B の何らかの薬物動態が変化する可能性を示唆している。

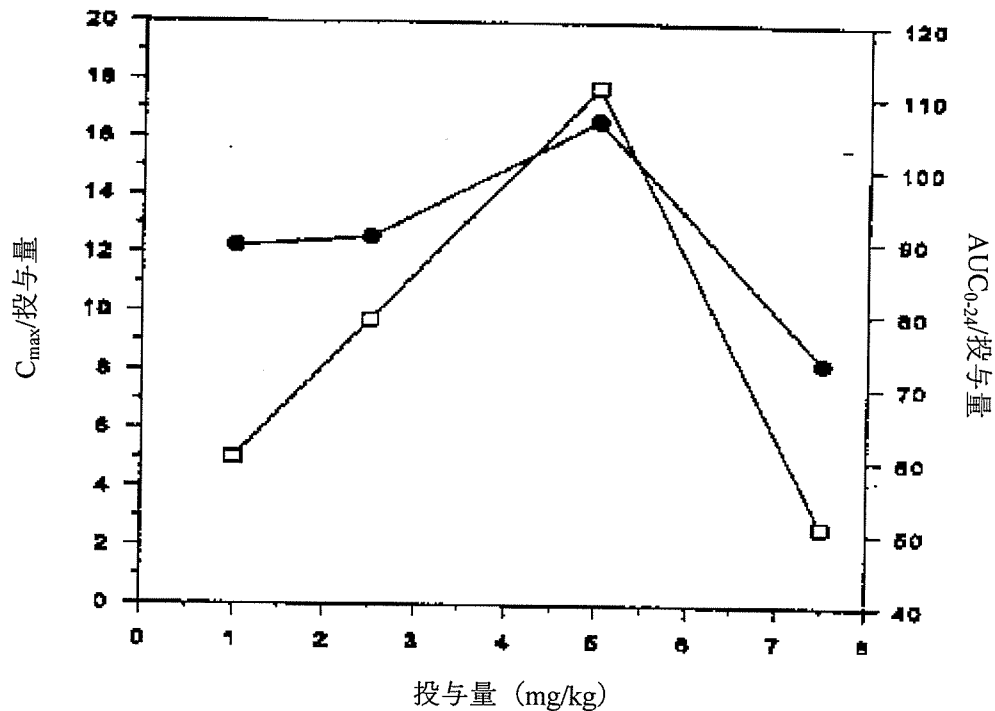


図 2.7.6.3-6 投与最終日の SM-26000 1、2.5、5、7.5 mg/kg 1 時間投与後の $C_{max}/投与量$ (●、左軸) 及び $AUC_{0-24}/投与量$ (□、右軸) の平均比率 (N=27)

定常状態すなわち反復投与後の各投与群の平均クリアランスは投与 1 日目に比べて低値であり、1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で 17、22、11 及び 20 mL/hr/kg となった。平均分布容積は投与最終日には投与 1 日目に比べて低く、また何れの投与量でも類似した値となり、1.0、2.5、5.0 及び 7.5 mg/kg 投与群で 0.16、0.18、0.11 及び 0.20 L/kg であった。平均滞留時間についても投与最終日の値は全投与群で類似しており、投与 1 日目で得られた値にも類似していた。

(4) - 3 コンパートメント解析

SM-26000 の薬物動態をさらに十分に検討するために、線形コンパートメントモデルを利用しアムホテリシン B 血清中濃度データを解析した。点滴静注後の SM-26000 の分布プロフィール、特に高投与群で示された最終排泄段階の遅延を適切に説明できるようなモデルは見出されなかった。

アムホテリシン B 血清中濃度データの解析より、特に投与量が 5.0 及び 7.5 mg/kg/日の場合には、アムホテリシン B の非線形分布となる可能性が示唆された。そのため、非線形回帰分析法を用いて、0 次インプットと非線形アウトプットを用いた単一コンパートメントモデルにデータを適合させる解析を実施した。各投与群から代表的なデータを、薬物動態コンピュータプログラムの PCNONLIN を用いて解析した。データは提唱したモデルに適合したが、 K_m (ミカエリス定数) 及び V_m (最大速度) の値は、モデルが 1 次排泄を用いた単一コンパートメントと同等となる、限られた場合に一致した。 V_m/K_m の比は 1 次モデルについての K_m に近似していたが、この K_m は投与量によって変化した。これらの結果より、SM-26000 の薬物動態プロフィールは単一の非線形排泄

過程を用いたモデルでは十分に説明することは不可能であり、恐らく 1 次排泄と非線形排泄を組み合わせた、より複雑なモデルが必要であることが示唆された。

(5) 安全性に関する結果

(5) - 1 有害事象

(5) - 1 - 1 有害事象の要約

有害事象及び副作用一覧表を表 2.7.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.3-5 有害事象及び副作用一覧表

有害事象及び副作用の発現例数 ^a										
	1.0 mg/kg 投与群		2.5 mg/kg 投与群		5.0 mg/kg 投与群		7.5 mg/kg 投与群		合計	
	N = 8		N = 8		N = 12		N = 8		N = 36	
有害事象発現総例数	8	3	7	2	12	9	8	5	35	19
全身障害										
腹痛 NOS	0		3		1		3	1	7	1
背部痛	2		1		1		1		5	
悪寒	4	3	1	1	7	4	3	1	15	9
顔面浮腫	0		0		3	1	0		3	1
発熱	2	2	1		0		1		4	2
感染 NOS	1		0		0		2		3	
疼痛 NOS	2		1		0		1		4	
敗血症 NOS	2		2		1		0		5	
心血管障害										
胸痛	0		0		2	1	2	1	4	2
低血圧 NOS	4		1		0		1		6	
頻脈 NOS	2		0		1		0		3	
血管拡張	0		0		1	1	0		1	1
消化器障害										
胆嚢炎 NOS	0		0		0		1	1	1	1
便秘	0		1		2		0		3	
下痢 NOS	2		4		3		2		11	
肝機能検査値異常	0		1	1	1		2	1	4	2
粘膜の炎症 NOS	2		1		0		1		4	
悪心	1		1		3	1	2		7	1
嘔吐 NOS	2	1	2		2		1		7	1
血液、リンパ系障害										
血中トロンボプラスチン減少	0		0		0		2		2	

各投与群の左欄は有害事象の発現例数、右欄の太字は治験責任医師判定で薬剤の因果関係が否定できなかった例数

a) この表には、何れかの投与群で2例以上で発現した有害事象を記載した。ただし SM-26000 との因果関係が否定できない事象は発現例数が1例の事象でも表に記載した。

表 2.7.6.3-5 有害事象及び副作用一覧表 (続き)

有害事象及び副作用の発現例数 ^a										
	1.0 mg/kg 投与群		2.5 mg/kg 投与群		5.0 mg/kg 投与群		7.5 mg/kg 投与群		合計	
	N=8		N=8		N=12		N=8		N=36	
有害事象発現総例数	8	3	7	2	12	9	8	5	35	19
代謝、栄養障害										
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	1	4	2	5	3
血中アミラーゼ増加	0		1	1	0		0		1	1
高ビリルビン血症	0		4		2	1	4	3	10	4
血中尿素増加	1		1		1	1	0		3	1
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	1	1	1
浮腫 NOS	2	1	0		1		0		3	1
酵素異常 NOS	0		1	1	1	1	0		2	2
全身浮腫	0		0		3		0		3	
高カリウム血症	0		0		0		3		3	
低カルシウム血症	0		0		4	1	0		4	1
低カリウム血症	0		2		5	5	2	1	9	6
低マグネシウム血症	0		2	1	3	3	2		7	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	1	0		1	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	1	0		1	1
神経系障害										
不安	0		0		2		1		3	
錯乱状態	0		3		1		0		4	
不眠症	0		0		2		0		2	
思考異常	2		0		0		0		2	
呼吸器障害										
呼吸困難	0		2		2	1	0		4	1
肺障害 NOS	1		3		2		0		6	
鼻炎 NOS	1		0		1		2		4	
皮膚、皮膚付属器障害										
そう痒症	0		1		0		2		3	
発疹 NOS	3		0		0		2		5	
蕁麻疹 NOS	0		0		1	1	0		1	1
泌尿器系障害										
腎機能障害 NOS	1		0		1	1	4	1	6	2
膣出血	0		0		2		0		2	

各投与群の左欄は有害事象の発現例数、右欄の太字は治験責任医師判定で薬剤の因果関係が否定できなかった例数

a) この表には、何れかの投与群で 2 例以上で発現した有害事象を記載した。ただし SM-26000 との因果関係が否定できない事象は発現例数が 1 例の事象でも表に記載した。

36 例のうち 35 例で、少なくとも 1 件の有害事象が発現した。しかし、これらの症例の医学的状态が重度であり、併用薬投与が頻繁であることを考慮すると、有害事象発現率は低いと判断できる。

SM-26000 と因果関係の否定できない有害事象（医師記載用語）を表 2.7.6.3-6 に示す。

表 2.7.6.3-6 症例別 SM-26000 と因果関係の否定できない有害事象一覧表^a（医師記載用語）

1.0 mg/kg 投与群	2.5 mg/kg 投与群	5.0 mg/kg 投与群	7.5 mg/kg 投与群
症例番号 55-102 軽度 消化不良（I）	症例番号 57-105 軽度 肝機能検査値上昇 中等度 リパーゼ上昇 中等度 アミラーゼ上昇	症例番号 57-108 軽度 顔面麻疹（I） 軽度 上唇の腫れ（I） 軽度 血中カリウム低下	症例番号 57-116 中等度 腎不全
症例番号 55-104 軽度 発熱/体温上昇（I） 軽度 さむけ（I）	症例番号 57-106 軽度 悪寒 軽度 さむけ 軽度 低マグネシウム血症	症例番号 57-109 軽度 呼吸不全 軽度 AST（GOT）上昇 軽度 ALT（GPT）上昇 軽度 ビリルビン上昇 軽度 ALP 上昇 軽度 リパーゼ上昇 中等度 腎不全	症例番号 57-119 中等度 クレアチニン上昇 軽度 AST（GOT）、ALT（GPT）上昇 軽度 ビリルビン上昇 2 回 中等度 ビリルビン上昇 軽度 ALP 上昇 中等度 ALP 上昇 中等度 悪寒（I）
症例番号 57-101 軽度 発熱（I） 軽度 さむけ（I） 軽度 浮腫		症例番号 57-110 中等度 悪寒 中等度 血中カリウム低下	症例番号 57-117 ^b 重度 胆嚢炎 中等度 腹痛 軽度 ビリルビン上昇
症例番号 57-103 軽度 さむけ（I） 軽度 嘔吐（I）		症例番号 57-111 ^b 軽度 血中カリウム低下 症例番号 57-114 ^b なし	症例番号 57-118 軽度 ALP 上昇 中等度 高ビリルビン血症 中等度 胸部圧迫（I）
		症例番号 57-113 軽度 悪寒 軽度 低マグネシウム血症	症例番号 57-121 軽度 低カリウム血症
		症例番号 57-112 軽度 悪寒 2 回 軽度 さむけ 2 回	
		症例番号 57-123 軽度 さむけ 軽度 血中カリウム低下	
		症例番号 57-125 中等度 高窒素血症 軽度 血中マグネシウム低下 軽度 血中カルシウム低下 中等度 アレルギー反応（I）	
		症例番号 57-126 軽度 低カリウム血症 軽度 低マグネシウム血症	

(I)：IRR

a) SM-26000 と因果関係の否定できない有害事象を発現した症例は全て表に記載した。

b) 3 つの症例番号は何れも、同一被験者を示す。この被験者は本治験に 3 回登録され、異なる症例番号が割付けられた；症例番号 57-111、57-114 及び 57-117。

被験者 19 名、登録 20 例において SM-26000 と関連の否定できない有害事象が発現した。これらの有害事象は大部分が軽度であり、中等度の有害事象がいくつか認められたが、重度の有害事象は 1 件のみであった（「胆嚢炎 NOS」）。個々の症例では生理学的に関連した有害事象が同時に発現する傾向があった。有害事象は大部分が、肝機能関連異常、腎機能関連異常、電解質異常、悪寒及びさむけであった。しかし、有害事象発現率からは、明確な SM-26000 との用量相関性は認められなかった。また、SM-26000 に起因する神経系の有害事象は認められなかった。

(5) - 1 - 2 投与時間関連反応 (IRR)

本試験では 328 回の SM-26000 投与のうち 12 回 (8 例) において IRR が発現した (表 2.7.6.3-6)。これらの症例は、1.0、5.0 又は 7.5 mg/kg/日の SM-26000 を投与されていた。2.5 mg/kg 投与群では IRR は認められなかった。1.0 mg/kg 投与群では 4 例で 7 件、5.0 mg/kg 投与群及び 7.5 mg/kg 投与群では、各 2 例で 3 件、2 件の IRR が発現した。

(5) - 1 - 3 重篤な有害事象

5 例で 9 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は 1.0 mg/kg 投与群で 2 例、2.5 mg/kg 投与群で 1 例、5.0 mg/kg 投与群で 1 例、7.5 mg/kg 投与群で 1 例であった。これらの重篤な有害事象のうち、SM-26000 に関連している可能性があると考えられたのは 1 件のみであった。本症例は 7.5 mg/kg/日を投与され生命の危険のある「胆嚢炎 NOS」が発現したが、4 日間の SM-26000 投与を完了した。この症例はそれまでに 5.0 mg/kg 投与群で 2 回登録され、SM-26000 投与を完了しており、その際はどれも軽度の有害事象しか発現していなかった。

その他の重篤な有害事象として「悪寒」、「発熱」、「感染 NOS」、「深部静脈血栓症」、「肺炎 NOS」、「敗血症 NOS」、「心停止」及び「ショック」が発現した。

(5) - 1 - 4 中止に至った有害事象

7 例が試験完了前に SM-26000 の投与を中止された。

1 例 (2.5 mg/kg 投与群) は、試験登録時に真菌血症に罹患していたこと及び SM-26000 投与 4 日後に「高ビリルビン血症」を発現したことにより投与を中止した。

2 例 (1.0 mg/kg 投与群及び 5.0 mg/kg 投与群) は、発熱持続のために担当医の判断により SM-26000 の投与が中止された。1 例 (1.0 mg/kg 投与群) は 15 日間投与後、1 例 (5.0 mg/kg 投与群) は 4 日間投与後に中止された。何れの症例も投与期間中血液培養結果は陽性とならなかった。

その他に 4 例が有害事象のために SM-26000 の投与を中止された。1 例 (5.0 mg/kg 投与群) は 3 日間投与され、SM-26000 投与中に「血管拡張」、「胸痛」及び「血中尿素増加」が発現した。本症例は SM-26000 に加えて、バンコマイシン及びゲンタマイシンを併用されていた。残りの 3 例については、1 例 (7.5 mg/kg 投与群) は「高ビリルビン血症」のために 9 日間の投与後に中止、1 例 (1.0 mg/kg 投与群) は非真菌性の「肺炎 NOS」のために 12 日間の投与後に中止、もう 1 例 (7.5 mg/kg 投与群) は CMV 肺炎による「呼吸不全」により 21 日間の投与後に中止された。