

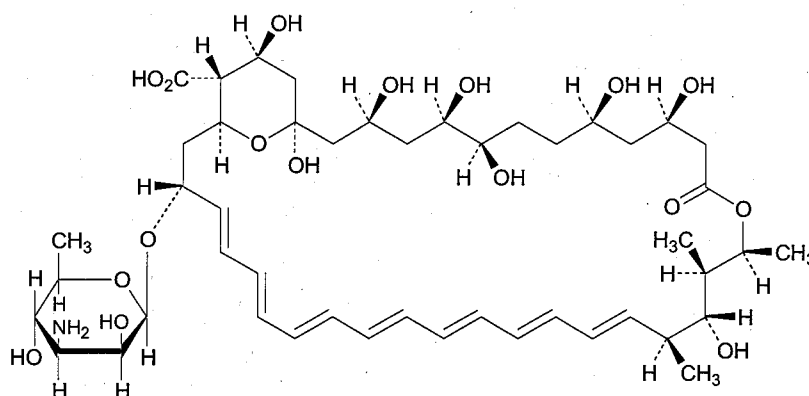
審査報告書

平成 21 年 5 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] アムピゾーム点滴静注用 50mg
[一般名] アムホテリシン B
[申請者名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 30 日
[剤型・含量] 1 バイアル中に、アムホテリシン B を 50mg (力価) 含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{47}H_{73}NO_{17}$

分子量 : 924.08

化学名 :

(日本名)

(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S) - 33 - (3-アミノ-3, 6-ジデオキシ-β-D-マンノピラノシルオキシ) - 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37-オクタヒドロキシ- 15, 16, 18-トリメチル- 13-オキソ- 14, 39-ジオキサビシクロ[33.3.1]ノナトリアコンタ- 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31-ヘプタエン- 36-カルボン酸

(英名)

(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S)-33-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-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

[特記事項] 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号)に基づく用法・用量、及び効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 5 月 7 日作成

[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 名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 日
[審 査 結 果]	<ul style="list-style-type: none">・ 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性については、確認できたと判断した。・ 本剤の長期投与時の安全性情報、小児における使用実績及び本剤の感受性に関するデータは限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、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。

[効能・効果]

1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセ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

3. リーシュマニア症

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 真菌感染症

体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (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 B として 2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1~2 時間以上かけて点滴静注する。

3. リーシュマニア症

免疫能の正常な患者には、投与 1～5 日目の連日、14 日目及び 21 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。

免疫不全状態の患者には、投与 1～5 日目の連日、10 日目、17 日目、24 日目、31 日目及び 38 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 4.0mg (力価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 27 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] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 30 日
[剤型・含量] 1 バイアル中に、アムホテリシン B を 50mg (力価) 含有する用時溶解注射剤

[申請時効能・効果] 1. 真菌感染症
アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、接合菌 (ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属)、トリコスポロン属、フサリウム属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、パラコクシジオイデス属、ブラストミセス属及びペニシリウムマルネッフェイによる下記感染症

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

3. リーシュマニア症

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. 真菌感染症
体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (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 B として 2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1~2 時間以上かけて点滴静注する。

3. リーシュマニア症
免疫能の正常な患者には、投与 1~5 日目の連日、14 日目及び 21 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として

2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。
免疫不全状態の患者には、投与1～5日目の連日、10日目、17
日目、24日目、31日目及び38日目にそれぞれ体重1kg当たり
アムホテリシンBとして4.0mg（力価）を1日1回、1～2時間
以上かけて点滴静注する。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

「アムビゾーム点滴静注用 50mg」（以下、本剤）は、アムホテリシン B（以下、AMPH-B）の毒性軽減を目的として、有効成分である AMPH-B をリポソームと呼ばれる脂質小胞の脂質二分子膜中に封入した注射用抗真菌剤であり、米国 Vestar 社（現 Gilead Sciences 社）により開発された。

本邦では、平成 18 年 4 月に「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真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症」及び「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」を効能・効果として承認されている。

また、上記の効能・効果取得に際して、機構は、本剤とファンギゾン¹（以下、D-AMB）は同一有効成分であることから、ファンギゾンの適応菌種であるムーコル²等の真菌感染症や、海外において本剤が適応を取得しているリーシュマニア症について、速やかに開発を進めるよう指示をした。申請者は、これらの適応における患者数が少なく、臨床試験を実施することが難しいことなどの理由から、国内外の文献データ及び海外試験成績などを検討した結果、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号）に基づき申請することが適切であると判断し、今般の申請に至ったとしている。

なお、本剤は、海外では、平成 20 年 12 月現在、米国及び英国等の欧州諸外国を含め 46 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

¹ デスオキシコール酸ナトリウムを添加剤として加えた注射用 AMPH-B

² ファンギゾンの適応菌種は「ムコール」と記載されているが、「ムコール」と「ムーコル」は同じ内容であることから、本報告書では、「ムーコル」として記載している。

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、効力を裏付ける試験について、25 報の公表文献（抗真菌活性：18 報、抗原虫活性：7 報）が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗真菌活性

- ① 接合菌（アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属）に対する抗真菌活性【臨床と微生物 34(6): 759-766, 2007、Antimicrob Agents Chemother 46(6): 1953-1959, 2002、Antimicrob Agents Chemother 46(5): 1581-1582, 2002、J Chemother 12(1): 22-29, 2000】

液体希釈法により、接合菌（アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属）に対する被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0.25, 0.5, 0.5, 64	0.25, 0.25, 0.25, 1
<i>Apophysomyces elegans</i>	5	—	0.03~1 [§] , *1, *2, 4 [§] , *2
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	1	8	1
<i>Mucor circinelloides</i>	2	0.12, 0.12	0.06, 0.06
<i>Mucor mucedo</i> ^{*3}	3	0.25, 0.25, 0.25	0.12, 0.12, 0.12
<i>Mucor rasemosus</i>	2	0.12, 0.12	0.06, 0.06
<i>Mucor spinosus</i> ^{*3}	2	1, 1	0.25, 0.25
<i>Mucor</i> sp.	1	0.13	0.25 [§]
<i>Rhizomucor miehei</i>	2	0.12, 0.12	0.03, 0.03
<i>Rhizomucor pusillus</i>	2	0.25, 0.25	0.06, 0.06
<i>Rhizopus oryzae</i> (<i>arrhizus</i>)	4	0.12, 0.25, 2, 4	0.12, 0.12, 0.25, 1
<i>Rhizopus</i> sp.	5	0.13~2	0.25~2 [§]

§ : AMPH-B が用いられている。

測定培地：RPMI 1640/165mM MOPS (pH 7.0)、*1 antibiotic medium 3

接種菌量：10³ CFU (conidia) /mL、*2 10⁴ CFU (conidia) /mL

培養条件：35℃ (*3 25℃)、2~3 日

- ② 黒色真菌（クラドヒアロホーラ属、クラドスポリウム属、エクソフィアラ属、ホンセカエア属及びヒアロホーラ属）に対する抗真菌活性【臨床と微生物 34(6): 756-766, 2007、J Chemother 12(1): 22-29, 2000】

液体希釈法により、黒色真菌（クラドヒアロホーラ属、クラドスポリウム属、エクソフィアラ属、ホンセカエア属及びヒアロホーラ属）に対する被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Cladophialophora carrionii</i>	2	2, 4	0.5, 0.5
<i>Cladosporium cladosporioides</i> [*]	2	1, 1	0.25, 0.25
<i>Cladosporium</i> sp.	1	8	1 [§]
<i>Exophiala dermatitidis</i>	5	0.25, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5	0.06, 0.25, 0.25, 0.25, 0.25
<i>Exophiala jeanselmei</i>	2	16, 32	1, 1
<i>Exophiala spinifera</i>	2	0.5, 8	0.12, 1

菌種	株数	MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Exophiala</i> sp.	1	1	0.25 [§]
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	2	4, 32	0.5, 1
<i>Fonsecaea</i> sp.	1	16	2 [§]
<i>Phialophora richardisiae</i>	2	16, 16	1, 2
<i>Phialophora verrucosa</i>	3	1, 8, 8	0.25, 0.5, 2

[§] : AMPH-B が用いられている。

測定培地 : RPMI 1640/165mM MOPS (pH 7.0)、接種菌量 : 10³ CFU (conidia) /mL、

培養条件 : 35°C (* 25°C)、3~7日

- ③ 二形性真菌 (プラストミセス属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウム属) に対する抗真菌活性【J Chemother 12(1): 22-29, 2000、J Antimicrob Chemother 32(3): 465-472, 1993、Antimicrob Agents Chemother 46(5): 1583-1585, 2002、Antimicrob Agents Chemother 48(6): 2140-2143, 2004、Antimicrob Agents Chemother 44(6): 1624-1629, 2000、Antimicrob Agents Chemother 47(4): 1376-1381, 2003、J Med Vet Mycol 31(5): 387-394, 1993】

液体希釈法により、二形性真菌 (プラストミセス属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウム属) に対する被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Blastomyces dermatitidis</i> * ¹	1	0.125	0.5
<i>Coccidioides immitis</i> * ²	25	0.25~1	0.125~0.5
<i>Coccidioides</i> spp.* ²	2	0.5~1	0.25~0.5
<i>Histoplasma capsulatum</i> * ^{4,5}	24	—	0.25~1 [§]
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> * ³	1	1	0.25
<i>Penicillium</i> sp.	4	0.25~16	0.25~4 [§]

[§] : AMPH-B が用いられている。

測定培地 : *¹ synthetic amino-acid medium fungal、*² antibiotic medium 3、

*³ modified McVeigh-Morton medium (pH 7.0)、

*⁴ RPMI 1640/165mM MOPS (pH7.0) 接種菌量 : 10³ ~ 10⁵ CFU (cells) /mL、培養条件 : 35°C (2~3日)、

*⁵ 37°C (2~6日)

- ④ トリコスポロン属に対する抗真菌活性【Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19(8): 645-648, 2000、J Antimicrob Chemother 44(3): 397-401, 1999】

液体希釈法により、トリコスポロン属に対する被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	平均 MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Trichosporon beigelii</i>	10	0.25~4	0.125~1
<i>Trichosporon</i> spp.*	2	5.16	0.74 [§]

[§] : AMPH-B が用いられている。

測定培地 : PRMI 1640/165 mM MOPS (pH 7.0)、接種菌量 : 0.5~2.5×10³ CFU/mL

培養条件 : 35°C (*25°C) 2~3日

- ⑤ フサリウム属に対する抗真菌活性【臨床と微生物 34(6): 759-766, 2007、J Chemother 12(1): 22-29, 2000、Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10(8): 665-668, 1991】

液体希釈法により、フサリウム属に対する被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	MIC 又は MIC 分布 (µg/mL)		
		本剤	D-AMB	VRCZ
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	>64, >64	1, 1	4, 16
<i>Fusarium solani</i>	4	4, 8, 16, 16	1, 0.5, 0.5, 0.5	16, 8, 4, 16
<i>Fusarium spp.</i>	8	1.25~10	0.62~5 [§]	—
<i>Fusarium sp.</i>	3	16	0.5~2 [§]	—

§ : AMPH-B が用いられている。

VRCZ : ポリコナゾール、測定培地 : PRMI 1640/165 mM MOPS (pH 7.0)、
接種菌量 : 10³ CFU (conidia) /mL、培養条件 : 35°C、2~3 日

2) *In vitro* 抗原虫活性

① *Leishmania major* のプロマスチゴートに対する抗原虫活性【Antimicrob Agents Chemother 41(4): 752-756, 1997】

Leishmania major のプロマスチゴートに対する被験薬の抗原虫活性が検討された。結果は以下のとおりである。

原虫種	ED ₅₀ (µg/mL) (95%信頼区間)	
	本剤	D-AMB
<i>Leishmania major</i> NEAL-P	2.96 (1.2 - 3.7)	0.5 (0.1 - 1.7)
<i>Leishmania major</i> JISH118	3.21 (2.0 - 4.9)	0.96 (0.21 - 1.7)

測定培地 : 10%ウシ胎児血清添加 Schneider's medium、接種原虫量 : 10⁶ 個プロマスチゴート/mL
培養条件 : 24°C、2 日、ED₅₀ : 生存原虫数から直線回帰分析を用いて算出

② 動物細胞内における各種リーシュマニア原虫のアマスチゴートに対する抗原虫活性【Int J Antimicrob Agents 13(4): 243-248, 2000, Antimicrob Agents Chemother 45(6): 1872-1875, 2001, Antimicrob Agents Chemother 47(12): 3774-3779, 2003】

マウスから採取した腹腔内マクロファージ内又はヒト単球系細胞株である THP-1 細胞内に寄生させた各種リーシュマニア原虫のアマスチゴートに対する被験薬の抗原虫活性が検討された。結果は以下のとおりである。

原虫種	細胞	ED ₅₀ 又は IC ₅₀ (µg/mL)	
		本剤	D-AMB
<i>Leishmania donovani</i> L-82 ^{*1}	PEM	1.5	0.013
<i>Leishmania donovani</i> L-82 ^{*1}	THP-1	1.0	0.18
<i>Leishmania donovani</i> L-82 ^{*2}	PEM	0.05	0.03
<i>Leishmania donovani</i> L-82 ^{*2}	PEM	0.11	0.06
<i>Leishmania donovani</i> DD8 Wild type ^{*3}	PEM	0.042	0.041
<i>Leishmania donovani</i> DD8 AMB-R ^{*3, *5}	PEM	0.657	0.751
<i>Leishmania major</i> JISH118 ^{*4}	PEM	2.0	0.6
<i>Leishmania major</i> NEALP ^{*4}	PEM	1.8	0.2

培養条件 : ^{*1}10%ウシ胎児血清添加 RPMI (37°C、5%CO₂、5 日)、

^{*2}10%ウシ胎児血清添加 DMEM (37°C、5%CO₂、3 日)、^{*3}10%ウシ胎児血清添加 RPMI (37°C、5%CO₂、4 日)、^{*4}10%ウシ胎児血清添加 RPMI (34°C、5%CO₂、5 日)、^{*5}AMPH-B 耐性
接種原虫量 : 細胞数の 5~20 倍量

ED₅₀ : 細胞内原虫数よりシグモイド回帰分析より算出、PEM : 腹腔内マクロファージ、
THP-1 : ヒト単球系細胞株

3) *in vivo* 抗真菌活性

① 糖尿病マウス *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*) 全身感染モデルに対する抗真菌活性 【Antimicrob Agents Chemother 47(10): 3343-3344, 2003】

Rhizopus oryzae 99-880 株 (10^3 spores/mouse) を接種した糖尿病マウス全身感染モデルを用いて、本剤 (5, 10 及び 15mg/kg/day) 及び D-AMB (1mg/kg/day) を 1 日 2 回 (BID)、接種 1 日後から 4 日間静脈内投与した際の生存日数及び接種 12 日後の生存率が検討された (本剤各投与群: n=19, D-AMB 投与群: n=30)。その結果、生存日数 (中央値) は、本剤 15mg/kg/day 投与群では >12 日であり、コントロール群 (n=30) の 6 日に比べ有意に延長した (p=0.01)。接種 12 日後の生存率は、本剤 5mg/kg/day 投与群及び 10mg/kg/day 投与群では各々 63% 及び 50%、D-AMB 1mg/kg/day 投与群では 67%、コントロール群では 40% であった。また本剤 15mg/kg/day 投与群では 90% であり、D-AMB 1mg/kg/day 投与群及びコントロール群に比べ有意に高値を示した (p<0.05)。

② マウス *Blastomyces dermatitidis* 呼吸器感染モデルに対する抗真菌活性【J Antimicrob Chemother 32(3): 465-472, 1993】

Blastomyces dermatitidis 26199 株 (2.745×10^4 CFU/mouse) を接種したマウス呼吸器感染モデルを用いて、本剤 (1, 3, 7.5 及び 15mg/kg) 及び D-AMB (1mg/kg) を 1 日 1 回 (QD)、接種 4, 6, 8, 11, 13 及び 15 日後に静脈内投与した際の生存日数、接種 49 日後の生存率及び肺内菌数が検討された (各群: n=10)。接種 49 日後の生存率及び肺内菌数の結果は以下のとおりである。

薬剤	投与量 (mg/kg)	接種 49 日後の生存率 (%)	接種 49 日後の肺内菌数	
			検出限界未満個体の割合 (%)	生存マウスの平均 \log_{10} CFU/lung
コントロール	—	0	0	—
本剤	1	90	0	6.53 ^{*1}
	3	100	10	3.42 ^{*1}
	7.5	100	80	0.22 ^{*1, *2}
	15	100	70	0.42 ^{*1, *2}
D-AMB	1	100	0	3.46 ^{*1, *3}

肺内菌数: 生存個体の肺内菌数は接種 49 日後に測定し、死亡個体では $8 \log_{10}$ CFU/lung として解析

*¹ コントロール群に対して有意差あり (P<0.001)、*² D-AMB 1mg/kg 投与群に対して有意差あり (p<0.001)、

*³ 本剤 1mg/kg 投与群に対して有意差あり (P<0.001)

③ マウス *Coccidioides* 全身感染モデルに対する抗真菌活性【Antimicrob Agents Chemother 48(6): 2140-2143, 2004】

Coccidioides spp. 98-1037 株又は 98-293 株 (200 arthroconidia/mouse) を接種したマウス全身感染モデルを用いて、本剤 (1, 5 及び 10mg/kg) 及び D-AMB (0.5mg/kg) を静脈内に、D-AMB (1 及び 5mg/kg) を腹腔内に週 3 回、2 週間投与した際の生存日数、接種 50 日後の生存率及び臓器内菌数が検討された (各群: n=10)。接種 50 日後の生存率及び臓器内菌数の結果は以下のとおりである。

菌株	薬剤	投与量 (mg/kg)	接種 50 日後の生存率 (%)	接種 50 日後の臓器内菌数における検出限界未満個体の割合 (%)	
				脾臓	肝臓
98-1037	コントロール	—	0	0	0
	本剤	1	100	50	0
		5	100	80	60
		10	100	100	100
		0.5	100	70	30
	D-AMB	1	100	60	10
		5	100	60	20
98-293	コントロール	—	10	0	0
	本剤	1	90	60	0
		5	100	80	70
		10	100	100	100
		0.5	90	60	30
	D-AMB	1	90	50	10
		5	100	60	30

また、本剤 (1mg/kg) 及び D-AMB (0.5 及び 1mg/kg) を投与した際の、接種 24 日後 (接種 24 日後までに死亡したマウスでは死亡時点) における臓器内菌数が検討された (各群: n=10)。結果は以下のとおりである。

菌株	薬剤	投与量 (mg/kg)	平均 log ₁₀ CFU/organ (検出限界未満の個体数)		
			脾臓	肝臓	肺
98-1037	コントロール	—	6.14 (0)	6.81 (0)	6.11 (0)
	本剤	1	1.39 (4) * ¹	3.11 (0) * ¹	3.29 (3) * ¹
		0.5	0.35 (5) * ¹	1.39 (2) * ¹	1.08 (2) * ¹
	D-AMB	1	0.41 (5) * ¹ , * ²	2.45 (1) * ¹ , * ²	2.48 (2) * ¹
		—	6.27 (0)	6.45 (0)	6.91 (0)
98-293	コントロール	—	6.27 (0)	6.45 (0)	6.91 (0)
	本剤	1	1.16 (3) * ¹	3.07 (0) * ¹	3.31 (3) * ¹
		0.5	0.31 (4) * ¹	1.17 (2) * ¹	1.48 (2) * ¹
	D-AMB	1	0.39 (5) * ¹ , * ²	1.98 (2) * ¹ , * ²	1.86 (2) * ¹ , * ²
		—	6.27 (0)	6.45 (0)	6.91 (0)

D-AMB 0.5mg/kg 投与群と本剤 1mg/kg 投与群における臓器内菌数の有意差検定は実施されていない。

*¹ コントロール群に対して有意差あり (p<0.05)

*² 本剤 1mg/kg 投与群に対して有意差あり (p<0.0006)

④ マウス *Coccidioides immitis* 呼吸器感染モデルに対する抗真菌活性【J Med Vet Mycol 32(6): 467-471, 1994】

Coccidioides immitis (200 arthroconidia/mouse) を接種したマウス呼吸器感染モデルを用いて、本剤 (0.05、0.3mg/kg) 及び D-AMB (0.05、0.3mg/kg) を接種 3、5、7、9、12、15 日後に静脈内投与した際の接種 30 日後の肺重量が測定された (実験 1)。また、マウス呼吸器感染モデルを用いて、本剤 (0.3、1mg/kg) 及び D-AMB (0.3、1mg/kg) を接種 3、5、7、9、12 日後に静脈内投与した際の、接種 15 日後の肺重量が測定され、さらに本剤 (0.3、1mg/kg) 及び D-AMB (0.3、1mg/kg) を接種 15 日後に静脈内投与した際の、接種 22 日後及び 30 日後の肺重量が測定された (実験 2)。結果は以下のとおりである。

薬剤	投与量 (mg/kg)	肺重量の中央値 (g) (個体数)			
		実験 1		実験 2	
		接種 30 日後	接種 15 日後	接種 22 日後	接種 30 日後
コントロール (感染)	—	0.8933 (10)	0.7742 (6)	0.8679 (4)	0.8967 (9)
コントロール (非感染)	—	0.2430 (9)	0.2503 (5)	0.2489 (5)	0.2430 (9)

薬剤	投与量 (mg/kg)	肺重量の中央値 (g) (個体数)			
		実験 1	実験 2		
		接種 30 日後	接種 15 日後	接種 22 日後	接種 30 日後
本剤	0.05	0.8933 (10)	ND	ND	ND
	0.3	0.3002 (10)	0.2554 (5)	0.2775 (5)	0.2444 (5)
	1	ND	0.2766 (5)	0.2505 (5)	0.2855 (10)
D-AMB	0.05	0.8933 (10)	ND	ND	ND
	0.3	0.2817 (9)	0.2660 (5)	0.2611 (5)	0.2660 (10)
	1	ND	0.2402 (4)	0.2520 (4)	0.2651 (8)

ND : 測定されていない。

⑤ ウサギ *Coccidioides immitis* 髄膜炎モデルに対する抗真菌活性【Antimicrob Agents Chemother 46(8): 2420-2426, 2002】

Coccidioides immitis Silveria 株 (5×10^4 arthroconidia/mouse) を接種したウサギ髄膜炎モデルを用いて、本剤 (7.5、15 及び 22.5mg/kg) 及び D-AMB (1mg/kg) を週 3 回、接種 5 日後から 3 週間静脈内投与した際の生存日数、接種 30 日後の生存率、接種後 30 日間の個体症状 (体重、体温及び行動)、病理スコア及び組織内菌数が検討された (各群 : n=8)。接種 30 日後の生存率は 100% であり、コントロール群 (n=24) の 37.5% に比べ高値を示した。また、本剤及び D-AMB の全投与群において、コントロール群と比べ個体症状の改善 (体重の回復、解熱及び異常姿勢・運動失調の消失など) が認められた。病理スコア及び組織内菌数の結果は以下のとおりである。

実験	薬剤	投与量 (mg/kg)	平均病理 スコア	平均 log ₁₀ CFU/g of tissue (95%信頼区間)	
				脊髄	脳
1	コントロール	—	6	3.67 (2.22 - 5.13)	2.78 (1.33 - 4.24)
	本剤	15	0.9 ^{*1, *2}	0.42 (0 - 1.87) ^{*4}	0.46 (0 - 1.95) ^{*4}
2	コントロール	—	6	4.14 (3.92 - 4.36)	3.61 (3.38 - 3.83)
	D-AMB	1	2.4 ^{*1, *3}	2.43 (2.13 - 2.69) ^{*4}	2.06 (1.83 - 2.28) ^{*4}
3	コントロール	—	6	3.47 (3.07 - 3.87)	2.93 (2.34 - 3.52)
	本剤	7.5	3.3 ^{*1}	1.56 (0.94 - 2.17) ^{*4}	1.18 (0.66 - 1.70) ^{*4}
	本剤	22.5	1.9 ^{*1}	1.44 (0.65 - 2.22) ^{*4}	1.11 (0.80 - 1.41) ^{*4}

病理スコア : 0: 正常、2: 軽微な髄膜炎、4: 中程度の髄膜炎、6: 重篤な髄膜炎

^{*1} コントロール群に対して有意差あり (p<0.01)、^{*2} D-AMB 1mg/kg 投与群に対して有意差あり (p<0.05)、

^{*3} 本剤 7.5mg/kg 投与群に対して有意差あり (P<0.05)、^{*4} コントロール群に対して有意差あり (p<0.0005)

⑥ 免疫不全マウス *Histoplasma capsulatum* 全身感染モデルに対する抗真菌活性【Antimicrob Agents Chemother 39(8): 1885-1887, 1995】

Histoplasma capsulatum G217 株又は 93-255 株を接種した免疫不全マウス全身感染モデルを用いて、本剤 (0.3、0.6、1 及び 3mg/kg) 及び D-AMB (0.3、0.6 及び 1mg/kg) を静脈内に D-AMB (3mg/kg) を腹腔内に接種 2、3、5、9、12 及び 15 日後に静脈内投与した際の生存日数が検討された (各群 : n=10~20)。結果は以下のとおりである。

実験	菌株 (上段) 接種菌数 (CFU/mouse) (下段)	薬剤	投与量 (mg/kg)	平均生存日数±標準誤差
1	G217 5×10 ⁴	コントロール	—	29±2.1
		本剤	0.3	30±3.1
			1	28±3.9
			3	46±0* ¹
		D-AMB	0.3	37±4.0
			1	46±0* ¹
3	37±3.6			
2	93-255 3×10 ⁶	コントロール	—	6±0.2
		本剤	0.3	9±0.9* ²
			0.6	14±1.6* ²
		D-AMB	0.3	9±0.2* ²
			0.6	14±2.7* ²
		3	93-255 3×10 ⁶	コントロール
本剤	1			16±2.5* ^{1,3}
	3			29±0.8* ¹
D-AMB	1			10±0.9* ¹
	3			23±2.9* ¹

*¹ コントロール群に対して有意差あり (p<0.001)、*² コントロール群に対して有意差あり (p<0.005)、*³ D-AMB 1mg/kg 投与群の生存日数に対して有意差あり (p<0.02)

また、*Histoplasma capsulatum* 93-255 株 (3×10⁶ CFU/mouse) を接種した免疫不全マウス全身感染モデルを用いて、本剤 (0.6 及び 1mg/kg) 及び D-AMB (0.6 及び 1mg/kg) を接種 2、3、5 及び 7 日後に静脈内投与した際の接種 9 日後の脾臓内菌数及び腎臓内菌数が測定された。その結果、本剤 1mg/kg 投与群の脾臓内菌数及び D-AMB 1mg/kg 投与群の腎臓内菌数は、コントロール群に対して有意に減少した (p<0.005)。

⑦ マウス *Paracoccidioides brasiliensis* 呼吸器感染モデルに対する抗真菌活性【J Med Vet Mycol 31(5): 387-394, 1993】

Paracoccidioides brasiliensis Gar 株 (1.6×10⁷ CFU/mouse) を接種したマウス呼吸器感染モデルを用いて、本剤 (0.6、5、15 及び 30mg/kg) 及び D-AMB (0.6mg/kg) を週 3 回、接種 1 日後から 2 週間静脈内投与した際の生存日数、接種 40 日後の生存率及び肺内菌数が検討された (各群: n=14 又は 15)。接種 40 日後の生存率及び肺内菌数の結果は以下のとおりである。

薬剤	投与量 (mg/kg)	接種 40 日後の生存率 (%)	接種 40 日後の肺内菌数	
			検出限界未満の個体数/ 評価個体数	生存マウスにおける 平均 log ₁₀ CFU/lung
コントロール	—	0	—	—
本剤	0.6	7	0/1	4.02
	5	80	0/12	5.09* ¹
	15	86	4/11	1.25* ¹
	30	67	7/10	0.56* ¹
D-AMB	0.6	47	0/7	7.11* ²

肺内菌数: 生存個体の肺内菌数は接種 40 日後に測定し、死亡個体では 8 log₁₀ CFU/lung として解析

*¹: D-AMB 0.6mg/kg 投与群に対して有意差あり (p<0.01)、

*²: 本剤 0.6mg/kg 投与群に対して有意差あり (p<0.05)

⑧ マウス *Fusarium verticillioides* 全身感染モデルに対する抗真菌活性【Antimicrob

Agents Chemother 46(7): 2273-2275, 2002】

Fusarium verticillioides FMR 4382 株 (1×10^9 conidia/mouse) を接種したマウス全身感染モデルを用いて、本剤 (3、5、10 及び 20mg/kg) 及び D-AMB (1.5 及び 2.5mg/kg) を接種 1 日後から 10 日間、静脈内及び腹腔内投与した際の生存日数、接種 11 日後の生存率及び臓器内菌数が検討された (各群: n=10)。本剤及び D-AMB (1.5mg/kg を除く) の各投与群における接種 11 日後の生存率は 100% でありコントロール群の 50% と比べ高かった。また、臓器内菌数の結果は以下のとおりである。

薬剤	投与量 (mg/kg)	平均 log ₁₀ CFU of tissue (95%信頼区間)		
		肝臓	脾臓	腎臓
コントロール	—	4.8 (4.5 - 5.0)	5.7 (4.9 - 6.4)	3.5 (2.9 - 4.1)
本剤	3	2.5 (1.9 - 3.2) * ¹	4.5 (3.4 - 5.6)	4.0 (3.1 - 4.8)
	5	2.7 (2.3 - 3.1) * ¹	4.5 (3.5 - 5.4)	3.7 (3.3 - 4.0)
	10	2.3 (1.4 - 3.1) * ¹	3.2 (2.4 - 4.0) * ³	3.4 (2.9 - 4.0)
	20	2.4 (1.9 - 2.8) * ¹	3.3 (2.6 - 4.1) * ³	3.4 (3.1 - 3.6)
D-AMB	1.5	4.2 (3.7 - 4.7)	5.4 (5.1 - 5.7)	3.7 (3.4 - 4.0)
	2.5	3.9 (3.2 - 4.7) * ²	5.3 (4.6 - 6.0)	3.7 (3.5 - 4.0)

*¹ コントロール群及び D-AMB (1.5 及び 2.5mg/kg) 投与群に対して有意差あり (p<0.001)

*² コントロール群に対して有意差あり (p<0.05)

*³ コントロール群及び D-AMB (1.5 及び 2.5mg/kg) 投与群に対して有意差あり (p<0.01)

4) In vivo 抗原虫活性

① マウス *Leishmania* 内臓感染モデルに対する抗原虫活性 【Int J Antimicrob Agents 13(4): 243-248, 2000、J Antimicrob Chemother 28(Suppl B): 111-118, 1991、Antimicrob Agents Chemother 40(5): 1214-1218, 1996】

Leishmania donovani L82 (5×10^6 アマスチゴート/mouse) を接種したマウス内臓感染モデルを用いて、本剤及び D-AMB を接種 7 日後から 11 日後の間に 1~3 回静脈内投与した際の、接種 15 日後におけるコントロール群の肝臓内又は脾臓内原虫数に対する増殖阻止率が検討された (各群: n=5)。結果は以下のとおりである。

実験	投与回数	薬剤	投与量 (mg/kg)	増殖阻止率 (%) (p 値)	
				肝臓	脾臓
1	1	本剤	0.25	53.8 (0)	ND
			1	85.4 (0)	ND
			5	99.9 (0)	ND
			25	99.2 (0)	ND
		D-AMB	0.05	5.3 (0.256)	ND
			0.2	14.1 (0.0308)	ND
			1	42.2 (0.0002)	ND
2	1	本剤	0.04	15.8 (0.107)	ND
			0.2	41.2 (0.001)	ND
			1	84.5 (0)	ND
			5	99.8 (0)	ND
		D-AMB	0.04	3.4 (0.688)	ND
			0.2	22.0 (0.0161)	ND
			1	52.7 (0.0003)	ND
3	1	本剤	0.2	36.0 (0.0001)	6.96 (0.3318)
	2		0.2	48.2 (0.0001)	23.7 (0.0672)
	3		0.2	59.8 (0)	47.5 (0.0008)

実験	投与回数	薬剤	投与量 (mg/kg)	増殖阻止率 (%) (p 値)	
				肝臓	脾臓
	1	D-AMB	1	56.9 (0)	27.2 (0.0750)
	2		1	71.5 (0)	47.8 (0)
	3		1	73.3 (0)	58.5 (0)

ND : 検討されていない。

また、*Leishmania donovani* L82 (5×10^6 又は 2×10^7 アマスチゴート/mouse) を接種したマウス内臓感染モデルを用いて、本剤及び D-AMB を接種 7 日後に 1 回静脈内投与した際の、ED₅₀ 及び ED₉₀ が検討された (各群 : n=5)。結果は以下のとおりである。

マウス *Leishmania donovani* 内臓感染モデルにおける ED₅₀ 及び ED₉₀

接種原虫量 (個)	薬剤	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₉₀ (mg/kg)
5×10^6	本剤	0.154~0.256	2.253~2.653
	D-AMB	0.951~>1	>1
2×10^7	本剤	0.73	3.17
	D-AMB	0.21	>1

ED₅₀ 及び ED₉₀ : 接種 14 又は 15 日後における肝臓内原虫数により算出

また、*Leishmania infantum* LEM2259V (10^7 プロマスチゴート/mouse) を接種したマウス内臓感染モデルを用いて、本剤 (0.8、5 及び 50mg/kg) 及び D-AMB (0.8mg/kg) を接種 7 日後 (初期投与モデル) 又は接種 60 日後 (後期投与モデル) から隔日で 6 回静脈内投与した際の接種 20、60 及び 120 日後 (初期投与モデル) 又は接種 72 及び 125 日後 (後期投与モデル) における臓器内原虫数が検討された (各群 : n=5)。その結果、本剤及び D-AMB 投与群の臓器内原虫数はコントロール群と比べ、低値であった。本剤 0.8mg/kg 投与群の臓器内原虫数は D-AMB 0.8mg/kg 投与群と比べ、初期投与モデルでは低値であり、後期投与モデルでは同程度であった。本剤 5mg/kg 投与群 (後期投与モデルの肝臓及び脾臓内を除く) 及び 50mg/kg 投与群では、最終評価日まで臓器内原虫数は検出限界未満を推移していた。

② マウス *Leishmania* 皮膚感染モデルに対する抗原虫活性【Antimicrob Agents Chemother 41(4): 752-756, 1997, Int J Antimicrob Agents 13(4): 243-248, 2000, Antimicrob Agents Chemother 43(9): 2209-2214, 1999】

Leishmania major JISH118 (10^7 プロマスチゴート/mouse) を接種したマウス皮膚感染モデルを用いて、本剤 (6.25、12.5、25 及び 50mg/kg) 及び D-AMB (0.5 及び 1mg/kg) を接種 3~4 週間後から QD 隔日で 6 回静脈内投与した際の病変部位の大きさが測定された。その結果、本剤は 12.5mg/kg 以上の投与群では、コントロール群に対して、縮小効果が認められ、投与量の増加に伴い縮小効果が増加した。一方、D-AMB はいずれの投与群においても病変部位の縮小効果が認められなかった

また、*Leishmania major* WR1045 (2×10^4 プロマスチゴート/mouse) を接種したマウス皮膚感染モデルを用いて、本剤 6mg/kg 及び D-AMB 1mg/kg を接種 2 日後から隔日で 6 回静脈内投与した際の接種 10 週間までに病変部位が出現した個体の割合が検

討された（本剤投与群：n=8、D-AMB 投与群：n=6）。その結果、本剤 6mg/kg 投与群では 37.5%であり、コントロール群(n=8)及び D-AMB 1mg/kg 投与群はいずれも 100%であった。

<機構における審査の概略>

(1) 接合菌及び黒色真菌に対する本剤の抗真菌活性

申請者は、本剤の申請適応菌種である「アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属」及び「エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属」が、D-AMB の適応菌種である「ムーコル」及び「ホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウム」に該当すると考えている。機構は、D-AMB の適応菌種として効能・効果に明記されていない菌種についても D-AMB の適応菌種に含まれていると考えた理由について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

1) 接合菌（アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属）について

真菌の分類 (Clin Microbiol Rev 13: 236-301, 2000) によると、本剤の申請適応菌種（アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属）は「ムーコル目」に属している。また、D-AMB の適応菌種である「ムーコル」は、「ムーコル目」を示していると解釈できることから、D-AMB の適応菌種には、少なくともムーコル目の中で临床上重要な病原真菌であるアブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属が含まれると考える。また、AMPH-B の MIC が 1 μ g/mL を超えると低感受性株であるとの報告 (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi (M38-A2), 2008 (以下、CLSI (M38-A2), 2008)) があり、本剤の申請菌種に対する D-AMB の MIC は概ね 1 μ g/mL 以下であることから、D-AMB はこれら菌種に対して抗真菌活性を有していることが示され、D-AMB の適応菌種であることを示唆していると考えられる。

2) 黒色真菌（エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属）について

公表論文 (Clin Infect Dis 29(4): 728-730, 1999, Clin Infect Dis 16(5): 610-611, 1993) 及び医真菌学辞典 (第 1 版. 協和企画通信, 東京, 1991) によると、本剤の申請適応菌種（エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属）の旧名（異名）は、以下のとおりであった（下表参照）。したがって、本剤の申請適応菌種は、D-AMB の適応菌種であるホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウムに含まれると考える。

現在名 旧名 (異名)	エクソフィアラ属	クラドスポリウム属 クラドヒアロホーラ属	ホンセカエア属	ヒアロホーラ属
ホルモデンドラム	○	○	○	—
ヒアロホーラ	○	—	○	○
ホルミシチウム	○	—	—	—

また、*Cladosporium sphaerospermum* に対する D-AMB (AMPH-B) の MIC が 2~8 μ g/mL であるとする報告 (Mycopathological 150: 101-115, 2001) があるが、その他の申請適応菌種に対する D-AMB (AMPH-B) の MIC は概ね 1 μ g/mL 以下であることから、D-AMB はほとんどの申請適応菌種に対し抗真菌活性を示すと考える。

機構は、以下のように考える。

真菌の分類 (Clin Microbiol Rev 13: 236-301, 2000) によると、本剤の申請適応菌種である接合菌 (アブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、ムーコル属、リゾプス属及びリゾムーコル属) は「ムーコル目」に属していることを確認した。しかしながら、D-AMB の適応症である「ムーコル」を「ムーコル目」と解釈できると判断することは困難であり、本剤の申請適応菌属であるアブシジア属、アポフィソミセス属、カニングハメラ属、リゾプス属及びリゾムーコル属が D-AMB の適応菌種であると判断することはできないと考える。また、*in vitro* 抗真菌活性の検討結果からムーコル属及びリゾムーコル属に対する本剤の抗真菌活性は期待できると考えるものの、アブシジア属及びカニングハメラ属、アポフィソミセス属、リゾプス属については、本剤の MIC が高値を示す又はデータが得られていない菌株が認められることから (3. (i) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験の項、参照)、提出された成績から、*in vitro* 抗真菌活性が期待できると判断することは困難である。以上を踏まえて、接合菌における適応菌属の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>」の項及び専門委員の意見を踏まえて、最終的に判断したい。

また、現在、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウムはエクソフィアラ属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属及びヒアロホーラ属のいずれかに分類されており、本剤の申請適応真菌に対する D-AMB (AMPH-B) の *in vitro* 抗真菌活性が認められていることから、本剤の申請適応菌種である黒色真菌が D-AMB の適応菌種である「ホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウム」と同様であるとする申請者の説明を了承した。

また、本剤の接合菌及び黒色真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性が D-AMB (AMPH-B) と比較して低いことについて、申請者は、以下のとおり考察している。

本剤及び D-AMB の薬効と最も相関する PK-PD パラメータは C_{max}/MIC とされており (Antimicrob Agents Chemother. 45(3): 922-926, 2001、Microbiol Immunol. 50(8): 579-586, 2006)、健康被験者において本剤 2mg/kg 投与時の C_{max} は D-AMB 0.6mg/kg 投与時と比較して高値を示す (本剤: 22.9 \pm 10 μ g/mL、D-AMB: 1.43 \pm 0.21 μ g/mL (平均値 \pm 標準偏差)) ことから、本剤の標準用量 (2.5mg/kg) における C_{max} は D-AMB の標準用量

(0.5mg/kg) と比較して 16 倍以上高値を示すものとする。したがって、接合菌及び黒色真菌に対する本剤の MIC は D-AMB と比較して概ね 16 倍以内であることから、本剤のこれら真菌に対する抗真菌活性は確認されているものとする。

機構は、本剤及び D-AMB の曝露量はばらつきの大きいデータであるものの、本剤 2mg/kg 投与時の C_{max} は D-AMB 0.6mg/kg 投与時と比較して高値を示すことから、申請者の考察を概ね了承した。なお、D-AMB (AMPH-B) の MIC が $1\mu\text{g/mL}$ を超えると低感受性株であるとされていること (CLSI (M38-A2), 2008) から、*Cladosporium sphaerospermum* (MIC は $2\sim 8\mu\text{g/mL}$) に対して、D-AMB 及び本剤では十分な効果が得られない可能性が高い。当該報告では検討されている菌株数が著しく限られていることから、本剤の *Cladosporium sphaerospermum* に対する抗真菌活性については引き続き情報収集する必要があるとする。

(2) トリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイに対する本剤の抗真菌活性

D-AMB 及び海外における本剤の既承認適応菌種以外の菌種であるトリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイに対する本剤の抗真菌活性について、申請者は以下のとおりに説明している。

トリコスポロン属、フサリウム属 (*Fusarium oxysporum* を除く)、パラコキシジオイデス属及びペニシリウム属の各種真菌に対する本剤の MIC は D-AMB と比較して概ね 16 倍以内であることから、本剤のこれら真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性は示されている。また、パラコキシジオイデス属及びフサリウム属を用いた感染動物モデルにおいて、D-AMB よりも高用量を投与した際の本剤の *in vivo* 抗真菌活性は、D-AMB と比較して優れていた。したがって、本剤はこれらの菌種に対して、D-AMB と同等以上の臨床効果が期待できると考える。

機構は、以下のとおり考える。フサリウム属及びパラコキシジオイデス属に対する本剤の *in vivo* 抗真菌活性が示唆されているものの、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイは D-AMB の適応菌種ではなく、これらの起炎菌による感染症に対する AMPH-B の有効性は確認できていない。よって、上記の申請者の説明のように、これら菌種に対する本剤の MIC は D-AMB と比較して概ね 16 倍以内であることを以って、本剤はこれらの菌種に対して、D-AMB と同等以上の臨床効果が期待できると考えることは適切ではない。したがって、これら菌種に対する本剤の有効性については、成書等における臨床的有効性の記載も考慮した上で判断すべきである。

(3) リーシュマニア原虫に対する本剤の抗原虫活性

リーシュマニア原虫に対する本剤の抗原虫活性について、申請者は、各種リーシュマニア原虫のプロマスチゴート及びアマスチゴートに対する本剤の *in vitro* 抗原虫活性は、D-AMB と比較して低値を示したが、本剤は D-AMB よりも高用量を投与可能であり、またマウス *Leishmania* 内臓又は皮膚感染モデルにおける本剤の *in vivo* 抗原虫活性は、

D-AMB と比較して優れていたことから、本剤はリーシュマニア症に対して、D-AMB よりも優れた臨床効果が期待できると説明した。

機構は、①提出された資料において、主なリーシュマニア原虫種である *Leishmania major* 及び *Leishmania donovani* に対する本剤の *in vitro* 抗原虫活性は、アマスチゴートにおける本剤の ED₅₀ 又は IC₅₀ は各々 1.0~1.5µg/mL 及び 1.8~2.0µg/mL と大きくは異なっておらず、両原虫種における本剤の *in vitro* 抗原虫活性が示唆されていること (Int J Antimicrob Agents 13(4): 243-248: 2000)、また② *Leishmania donovani*、*Leishmania infantum* 及び *Leishmania major* に対する本剤の *in vivo* 抗原虫活性が認められていることから、リーシュマニア原虫に対する本剤の抗原虫活性は期待できるものとする。

以上の (1) ~ (3) の議論を踏まえて、適応菌種の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>」の項において議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物製剤学的試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外のガイドライン、各種成書及び公表論文が参考資料として提出された。

(1) 国内外のガイドライン及び教科書等における記載

国内外のガイドライン 9 編及び成書 4 編が参考資料として提出された。

ガイドライン及び教科書等における記載

No.	出典	標題	巻	ページ	年
1	Clin Infect Dis	Coccidioidomycosis.	41	1217-1223	2005
2	Clin Infect Dis	Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by	45	807-825	2007

No.	出典	標題	巻	ページ	年
		the Infectious Diseases Society of America.			
3	Clin Infect Dis	Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America.	46	1801-1812	2008
4	HIV/AIDS care and treatment: Guide for implementation; December 2004. (World Health Organization Regional Office for the Western Pacific)	3.3 Management of opportunistic infections. Penicilliosis		54	2004
5	Ann Hematol	Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).	88	97-110	2009
6	Intern Med J	Recommendations for the treatment of established fungal infections.	38	496-520	2008
7	J Microbiol Immunol Infect	Guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal infections in Taiwan.	39	523-525	2006
8	輸入真菌症診断・治療ガイドライン 2006 (厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業) 輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生动向調査に関する研究班)	I 輸入真菌症の一般的事項			2006
		A 輸入真菌症とは		1-2	
		V 各輸入真菌症とその診断・治療			
		A コクシジオイデス症		18-29	
		B ヒストプラズマ症		30-36	
		C パラコクシジオイデス症		37-41	
D マルネツフェイ型ペニシリウム症		42-44			
E プラストミセス症		45-48			
9	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 第1版 (深在性真菌症のガイドライン作成委員会; 協和企画)	第3章深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説			2007
		A 血液疾患領域		66-67, 72-73	
		B-2 内科領域(血液疾患・呼吸器内科領域を除く)		85	
		K 輸入真菌症		126	
10	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill)	Chapter 191 Diagnosis and Treatment of Fungal Infections		1242-1244	2007
		Chapter 192 Histoplasmosis		1244-1247	
		Chapter 193 Coccidioidomycosis		1247-1249	
		Chapter 194 Blastomycosis		1249-1251	
		Chapter 198 Mucormycosis		1261-1263	
		Chapter 199 Miscellaneous Mycoses and Algal Infections		1263-1267	
		Chapter 205 Leishmaniasis		1296-1300	
		Chapter 353 HISTOPLASMOSIS		2340-2342	
11	Cecil Textbook of Medicine 23rd edition (W.B. Saunders Company)	Chapter 354 COCCIDIOIDOMYCOSIS		2343-2345	2007
		Chapter 355 BLASTOMYCOSIS		2345-2346	
		Chapter 356 PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS		2346-2347	
		Chapter 361 MUCORMYCOSIS		2357-2359	
		Chapter 369 Leishmaniasis		2387-2394	
		Chapter 257 Agents of Mucormycosis and Related species		2973-2983	
		Chapter 259 Agents of Chromoblastomycosis		2988-2991	
12	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition (Churchill Livingstone)	Chapter 262 <i>Histoplasma capsulatum</i>		3012-3026	2005
		Chapter 263		3026-3040	

No.	出典	標題	巻	ページ	年
		<i>Blastomyces dermatitidis</i>			
		Chapter 264 <i>Coccidioides</i> Species		3040-3051	
		Chapter 266 <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>		3062-3068	
		Chapter 267 Uncommon Fungi		3068-3079	
13	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 38 th edition (Antimicrobial Therapy, Inc.)	TREATMENT OF FUNGAL, ACTINOMYCOTIC, AND NOCARDIAL INFECTIONS – ANTIMICROBIAL AGENTS OF CHOICE		94-95, 98-103	2008

(2) 国内外の公表論文における記載

1) 原著論文

原著論文 9 編が参考資料として提出された。

原著論文

	標題	出典
1	Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS.	Ann Intern Med 137: E105-109, 2002
2	U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis.	Clin Infect Dis 28: 42-48, 1999
3	Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial.	Q J Med 87: 75-81, 1994
4	Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome).	Clin Infect Dis 22: 938-943, 1996
5	Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome).	J Infect 32: 133-137, 1996
6	Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to <i>Leishmania braziliensis</i> .	J Am Acad Dermatol 56: 612-616, 2007
7	Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome®) in the treatment of persistent post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL).	Ann Trop Med Parasitol 99: 563-569, 2005
8	Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome™.	Trans R Soc Trop Med Hyg 91: 77, 1997
9	Editorial response: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis.	Clin Infect Dis 28: 49-51, 1999

2) 総説論文

総説論文 9 編が参考資料として提出された。

総説

	標題	出典
1	Zygomycetes in human disease.	Clin Microbiol Rev 13: 236-301, 2000
2	Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	Mycopathologia 162: 1-15, 2006
3	Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment.	Clin Microbiol Infect 10(Suppl.1): 31-47, 2004
4	Zygomycosis: the re-emerging fungal infection.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25: 215-229, 2006
5	Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments.	Curr Opin in Infect Dis 17: 517-525, 2004
6	Primary central nervous system phaeophomycosis; A review of 101 cases.	Clin Infect Dis 38: 206-216, 2004
7	Dematiaceous fungi.	Mycoses 50: 91-101, 2007
8	Antifungal therapy: Lessons learned over the past 27 years.	Clin Infect Dis 42: 1289-1296, 2006
9	Histoplasmosis: a clinical and laboratory update.	Clin Microbiol Rev 20: 115-132, 2007

3) 症例報告

本剤の国内外における使用実績として、以下の症例報告及び学会抄録が参考資料として提出された。

症例報告及び学会抄録

感染症	国内/ 海外	出典
接合菌症	国内	真菌誌 44: 163-178, 2003
		第 59 回日本結核病学会・日本呼吸器学会 九州地方会総会抄録 2007
		Jpn J Antibiot 60: 317, 2007
		第 550 回日本内科学会関東地方会抄録 2007
		臨床血液 48: 1549-1554, 2007
	他、1 編 5.4-003	
	海外	Bone Marrow Transplantat 24: 417-420, 1999
		Transplantation 80: 1361-1362, 2005
		Leuk Lymphoma 42: 1393-1399, 2001
		Scand J Infect Dis 33: 316-319, 2001
		Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24: 61-64, 2005
他、79 編 5.4-064、5.4-070~147		
		合計 89 編 119 例 (重複症例 7 例を含む)
トリコスポロン症	海外	J Antimicrob Chemother 54: 575-577, 2004
		J Infect 36: 120-121, 1998
		J Pediatr Hematol Oncol 27: 283-285, 2005
		Zbl Bakt 284: 361-366, 1996
		J Allergy Clin Immunol 114: 1418-1424, 2004
		他、2 編 5.4-170 及び 5.4-171
		合計 7 編 7 例
フサリウム症	国内	超音波医学 34(S): 636, 2007
	海外	Ann Hematol 83: 394-397, 2004
		Ann Hematol 85: 136-138, 2006
		Mycoses 39: 115-119, 1996
		Mycoses 50: 227-231, 2007
		J Infect 53: e243-246, 2006
	他、10 編 5.4-189~198	
		合計 16 編 16 例 (重複症例 1 例を含む)
黒色真菌症	海外	Tenn Med 98: 227-228, 2005
		Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25: 729-732, 2006
		J Neurol Sci 228: 109-112, 2005
		AIDS 12(Suppl.4): S91, 1998
		Br J Dermatol 152: 560-564, 2005
		合計 5 編 5 例
コクシジオイデス症	海外	J Natl Med Assoc 98: 940-942, 2006
		Pediatr Nephrol 16: 77-81, 2001
		合計 2 編 3 例
ヒストプラズマ症	国内	第 81 回日本感染症学会総会抄録 2007
		合計 1 編 1 例
パラコクシジオイデス症	国内	第 81 回日本感染症学会総会抄録 2007
		合計 1 編 1 例
プラストミセス症	海外	Infect Med 23: 39-41, 2006
		Pediatr Infect Dis J 25: 377-379, 2006
		合計 2 編 2 例
マルネッフェイ型ペニシリウム症	海外	Transplantation 76: 1136-1137, 2003
		合計 1 編 1 例
皮膚型リーシュマニア症	海外	J Infect 53: e25-27, 2006
		Br J Dermatol 138: 526-528, 1998
		Trans R Soc Trop Med Hyg 89: 440, 1995
		J Eur Acad Dermatol Venereol 14: 11-13, 2000
		J Infect 51: e261-264, 2005

		他、7編 5.4-253～259
		合計 12 編 14 例 (重複症例 1 例を含む)
皮膚・粘膜型 リーシュマニア症	海外	J Antimicrob Chemother 46: 341-342, 2000
		合計 1 編 1 例

<機構における審査の概略>

(1) 公知申請の該当性について

機構は、海外の承認状況、使用実績、ガイドライン及び教科書における記載等から公知申請することの該当性について検討した。

1) 海外における承認状況

本剤は、平成 20 年 12 月現在、海外 46 カ国において承認されている。今回の申請適応症に関しては、英国、アイルランド、イタリア及びロシアにおいてムーコル症の適応症を有し、アイルランド、イタリア及びロシアにおいてコクシジオイデス症、プラストミセス症及びヒストプラズマ症の適応症を有し、米国、英国、フランス、ドイツ及びスペインにおいて内臓型リーシュマニア症の適応症を有し、ロシアにおいて内臓型及び皮膚型リーシュマニア症の適応症を有し、アイルランドにおいて内臓型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症の適応症を有する。

なお、海外主要国において、トリコスポロン症、フサリウム症、黒色真菌症、パラコクシジオイデス症及びマルネツフェイ型ペニシリウム症の適応症の承認取得をしていない国はない。

2) 臨床における使用実績

機構は、国内外のガイドライン（米国感染症学会（以下、IDSA）プラストミセス症ガイドライン、IDSA コクシジオイデス症ガイドライン、IDSA ヒストプラズマ症ガイドライン、輸入真菌症診断・治療ガイドライン 2006 及び深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007）及び教科書の記載を確認した。

また、提出された国内外公表論文の記載より、本剤の使用実態を以下のとおり確認した。

接合菌症	症例報告 90 編計 112 例 (菌属が同定されているものとして、ムーコル属 10 編計 10 例、アブジシア属 19 編計 20 例、リゾプス属 20 編計 26 例、リゾムーコル属 9 編計 9 例、カニングハメラ属 4 編計 3 例、アポフィソミセス属 7 編計 8 例)
トリコスポロン症	症例報告 7 編計 7 例
フサリウム症	症例報告 16 編計 15 例
黒色真菌症	症例報告 5 編計 5 例 (クラドヒアロホーラ属 1 編計 1 例、クラドスポリウム属 2 編計 2 例、ヒアロホーラ属 1 編計 1 例、エクソフィアラ属 1 編計 1 例)
コクシジオイデス症	症例報告 2 編計 3 例
ヒストプラズマ症	症例報告 1 編計 1 例及び臨床試験の原著論文 1 編計 51 例
パラコクシジオイデス症	症例報告 1 編計 1 例
プラストミセス症	症例報告 2 編計 2 例
マルネツフェイ型ペニシリウム症	症例報告 1 編計 1 例

リーシュマニア症	
内臓型リーシュマニア症	原著論文1編計129例
皮膚型リーシュマニア症	症例報告12編計13例及び原著論文2編計19例
皮膚・粘膜型リーシュマニア症	症例報告1編計1例及び原著論文1編計6例

① 接合菌（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による真菌感染症並びにリーシュマニア症について

機構は、提出された資料より、接合菌（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による真菌感染症並びにリーシュマニア症については、①海外では、英国、アイルランド及びイタリア及びロシアにおいてムーコル症に対して本剤が承認されていること、②アイルランド、イタリア及びロシアにおいて、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症及びブラストミセス症に対して本剤が承認されていること、③米国、英国、ドイツ、フランス及びスペインにおいては内臓型リーシュマニア症に対して、ロシアにおいては皮膚及び内臓型リーシュマニア症に対して、アイルランドにおいては内臓型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対して本剤の使用が承認されていることを確認した。さらに、国内外のガイドライン及び教科書等において、接合菌症又はムーコル症、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、ブラストミセス症及びリーシュマニア症の治療に対して本剤が推奨薬の一つとされていることを確認した。

以上、提出された資料より、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による真菌感染症並びにリーシュマニア症については、国内外で本剤又はD-AMBが承認を取得しており、国内外における本剤の相当の臨床使用実績が確認されたことから、機構は、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号）の記2(2)の条件「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に相当すると考え、これらの適応症における本剤の使用は医学薬学上公知であると判断した。一方、接合菌については、国内外で本剤又はD-AMBの適応菌種として明記されているアブシジア属、リゾプス属、ムーコル属に対する本剤の使用は、医学薬学上公知と判断するものの、その他の菌属（リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）については、医学薬学上公知とは判断できないと考える。

② 黒色真菌（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシ

ジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイ等による真菌感染症について

黒色真菌（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイ等の真菌感染症については、本剤は海外において適応を有していない。しかしながら、本邦では D-AMB の適応菌種として、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ及びホルミシチウムが承認されており、現在、ホルモデンドラムはホンセカエア属、エクソフィアラ属、クラドスポリウム属及びクラドヒアロホーラ属に、ヒアロホーラはエクソフィアラ属、ホンセカエア属及びヒアロホーラ属に、ホルミシチウムはエクソフィアラ属に分類される（3. (i) 薬理試験成績の概要〈機構における審査の概略〉の項、参照）ことから、今回の申請適応菌属であるクラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属及びエクソフィアラ属のいずれも D-AMB の適応菌種に該当すると判断して差し支えないと考えた。

その上で、機構は、黒色真菌（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属及びエクソフィアラ属）による真菌感染症については、①D-AMB と本剤の PK-PD パラメータ (C_{max}/MIC) の比較から、本剤の有効性が期待できると考えられること（3. (i) 薬理試験成績の概要〈機構における審査の概略〉の項、参照）、②国内外のガイドライン及び成書等において、これらの黒色真菌に対しては D-AMB 又は AMPH-B 脂質製剤³が推奨薬に含まれており、提出された資料より、国内外における本剤の相当の臨床使用実績が確認されたと考えられることから、本剤の使用を医学薬学上公知であると判断することに特段の大きな問題はないと判断した。

一方、機構は、リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイによる真菌感染症については、国内外において、本剤又は D-AMB で承認を取得していないことから（適応菌属として明記されていない菌属を含む）、これらの菌属に対する本剤の使用を厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号）に基づき、医学薬学上公知とは判断できないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(2) 有効性について

機構は、今回の申請効能・効果における各菌属による真菌感染症及びリーシュマニア

³ 本剤、AMPH-B cholesteryl sulfate complex 及び ABPH-B lipid complex の 3 種類の脂質製剤

症に対する本剤の有効性について、主に国内外のガイドライン、教科書及び公表論文等の記載並びに D-AMB の有効性に基き評価を行った。

1) 真菌感染症に対する有効性について

① 接合菌症（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属）、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症及びブラストミセス症について

機構は、国内外のガイドライン及び教科書等の記載（4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要〈提出された資料の概要〉の項、参照）から、接合菌症（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属）、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症及びブラストミセス症に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

② 黒色真菌症（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属）について

機構は、D-AMB と本剤の PK-PD パラメータ (C_{max}/MIC) の比較（3. (i) 薬理試験成績の概要〈機構における審査の概略〉の項、参照）から、黒色真菌症（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属及びエクソフィアラ属）に対する本剤の有効性が期待できると考える。また、教科書等の記載における黒色真菌症の治療について、以下のとおり確認した。

- ・ 黒色真菌症は組織内の病原体が色素性の酵母様形態又は菌糸として存在するフェオヒフォミコーシス及び組織内で色素性の硬化体 (sclerotic body) が認められるクロモブラストミコーシスに大別される (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (以下、Harrison))。
- ・ フェオヒフォミコーシスについては、Harrison には、皮膚又は皮下感染症に対してはイトラコナゾール (ITCZ) が、全身性又は中枢神経系感染症に対しては D-AMB 又は AMPH-B 脂質製剤と ITCZ 又はポリコナゾール (VRCZ) との併用療法が推奨されると記載されている。また、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition (以下、Mandell) には、高用量 D-AMB、AMPH-B 脂質製剤、ITCZ 又は VRCZ が推奨薬とされ、AMPH-B は中枢神経系等の致死的な感染症の選択肢であり、ITCZ は致死的ではない感染症の選択肢である旨が記載されている。中枢神経系フェオヒフォミコーシスに関する総説論文 (Clin Infect Dis 38: 206-216, 2004) には、AMPH-B、5-フルシトシン (5-FC) 及び ITCZ の併用療法が生存率を改善することが示唆されること、AMPH-B 脂質製剤の使用経験は少ないが、D-AMB より高用量が使用でき、有効性を高める可能性があることから、現時点では高用量の AMPH-B 脂質製剤、5-FC 及び ITCZ (又は VRCZ) の併用療法が適切である旨が記載されている。
- ・ クロモブラストミコーシスについては、Harrison には、早期の外科的切除術又は凍結療法と抗真菌薬との併用が有効であり、また抗真菌薬としては ITCZ 単独又は 5-FC との併用が推奨される旨が記載されている。また、Mandell には、ITCZ

又はテルビナフィン (TBF) と液体窒素凍結療法等の局所療法との併用が最良と考えられること、及び AMPH-B、5-FC、ケトコナゾール (KTCZ) 及びフルコナゾール (FLCZ) の単独又は併用療法はわずかな効果しか得られない旨が記載されている。さらに、The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 38th edition (以下、Sanford) には、病変が小さく少ない (原文: small & few) 場合は外科治療又は凍結療法が、慢性、進展性又は穿孔性の場合には ITCZ が推奨され、総説論文 (Mycoses 50: 91-101, 2007) には、抗真菌薬単剤としては ITCZ が最も有効な薬剤である旨が記載されている。

機構は、提出された資料以外のクロモブラストミコーシスに関する最近の総説論文では、①AMPH-B は選択肢の一つであるが、AMPH-B 静注単独ではほとんど効果がなく、局注との併用でのみ推奨される旨及び AMPH-B は重大な副作用が発現するが、本剤の使用は副作用を軽減できる (Clin Dermatol 25: 188-194, 2007)、②AMPH-B はクロモブラストミコーシスに対する治療選択肢の一つであるが、腎毒性等の問題から長期投与に適さず、*in vitro* 活性がトリアゾール薬及び TBF より劣ることから、AMPH-B は第一選択薬ではない旨の記載 (Med Mycol 47: 3-15, 2009)、③薬剤感受性試験の結果に従って、AMPH-B と 5-FC、ITCZ と 5-FC、ITCZ と TBF などの 2 剤併用が最善の治療方法と考えられた報告がある (FEMS Microbiol Rev 31: 570-591, 2007) と記載されていることを確認した。

以上より、機構は、以下のとおり考える。

フェオヒフォミコーシスに対して、本剤は全身性又は中枢神経系の感染症等の重症な症例における選択肢の一つとして推奨されていることから、本剤の有効性は確認できたと判断した。一方、クロモブラストミコーシスに対しては、教科書等において、本剤の臨床的有効性に関する記載は認められないが、AMPH-B は選択肢の一つであることから、本剤の有効性も期待できると考えられる。本剤のクロモブラストミコーシスに対する有効性については、引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。また、黒色真菌の菌属毎に本剤又は D-AMB の臨床的有効性を評価した記載は認められないことから、菌属毎の有効性についても引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。

2) リーシュマニア症に対する有効性について

機構は、米国において本剤の内臓型リーシュマニア症の申請時に提出された臨床試験成績に関する資料を提出するよう申請者に求めたところ、海外臨床試験成績が提出された。機構は、当該試験成績に基づき、本剤の内臓型リーシュマニア症に対する有効性について以下のとおり確認した。

免疫能が正常な被験者 108 例に対し、有効性の評価として投与開始 21 日目に骨髄穿刺液の原虫学的評価を行い、さらに、投与開始 21 日目にリーシュマニアが消失した 107 例に対し、1 年間後に再発の評価が行われた (下表参照)。

免疫能の正常な被験者における有効性

投与群	用法・用量 (投与期間)	総投与量 (mg/kg)	症 例 数	有効性	
				投与開始 21 日目 におけるリーシ ュマニアの消失	長期治癒 ^{a)}
I	1mg/kg 又は 100 mg/日 ^{b)} (21 日間)	21~29	10	10/10 (100%)	10/10 (100%)
II	3 mg/kg/日 (10 日間)	30	10	10/10 (100%)	10/10 (100%)
III	4 mg/kg/日 (1~5 日目及び 10 日目)	24	13	13/13 (100%)	10/10 ^{c)} (100%)
IV	3 mg/kg/日 (1~5 日目及び 10 日目)	18	42	42/42 (100%)	40/41 ^{d)} (97.6%)
V	3 mg/kg/日 (1~4 日目及び 10 日目)	15	32	31/32 (96.9%)	29/31 ^{e)} (93.5%)
VI	3 mg/kg/日 (1~3 日目及び 10 日目)	12	1	1/1	1/1
合計		—	108	107/108 (99.1%)	100/103 (97.1%)

- a) 1 年後に再発がなかった症例が長期治癒とされている。
 b) 体重<50kg の場合 1mg/kg/日、体重>50kg の場合 100mg/日とされている。
 c) 脱落した 3 例が解析対象集団から除外されている。
 d) 脱落した 1 例が解析対象集団から除外されている。
 e) 投与開始 21 日目にリーシュマニアが消失しなかった 1 例が解析対象集団から除外されている。

免疫不全の被験者（定義：HIV 感染患者、悪性疾患の既往又は合併のある患者、慢性肝炎患者及びステロイド又は細胞障害を引き起こす治療を受けている<原文：receiving steroid or cytotoxic therapy>患者）21 例中 20 例に対し、有効性の評価として投与終了後に骨髓穿刺液の原虫学的評価を行い、このうち 18 例に対し、再発のフォローアップが行われた（下表参照）。

免疫不全の被験者における有効性

投与群	用法・用量 (投与期間)	総投与量 (mg/kg)	症 例 数	有効性	
				投与終了後にお けるリーシュマ ニアの消失	再発 ^{a)}
VII	100 mg/日 (21 日間)	29~38.9	11	11/11 ^{b)} (100%)	8/11 (72.7%)
VIII	4 mg/kg/日 (1~5 日目、10、17、24、31 及び 38 日目)	40	10	8/9 ^{c)d)} (88.9%)	7/7 ^{e)} (100%)

- a) VII群は治療後 3~22 カ月に 8 例が再発、VIII群は治療後 2~7 カ月後に 7 例が再発した。
 b) 評価時点は投与開始 21 日目
 c) 評価時点は投与開始 45 日目
 d) 脱落した 1 例が解析対象集団から除外されている。
 e) 脱落した 2 例及び投与終了後にリーシュマニアが消失しなかった 1 例が、解析対象集団から除外されている。

また、Harrison 及び Cecil Textbook of Medicine 23rd edition（以下、Cecil）には、内臓型リーシュマニア症に対して、本剤は推奨薬の一つである旨が記載されている。

機構は、Mandell 及び Cecil には、AIDS 患者ではしばしば再発が認められるとの記載も認められることから、免疫不全状態にある患者における内臓型リーシュマニア症の再発例に本剤を投与した際の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

免疫不全状態にある患者を対象とした内臓型リーシュマニア症の臨床試験の投与群 VII における再発例 8 例全例が本剤を再投与され（投与量及び投与方法は不明）、投与初期において全例が有効性を示した（Q J Med 87: 75-81, 1994）ことから、再発は本剤に対する耐性化によるものではないと考えられる。したがって、免疫不全状態にある患者において再発したリーシュマニア症に対する治療として、本剤の再投与も選択肢の一つとなり得ると考える。

以上より機構は、内臓型リーシュマニア症に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。ただし、免疫不全状態の患者の内臓型リーシュマニア症においては、臨床試験において治療後に高い再発率が認められたこと、及び Mandell 及び Cecil には、AIDS 患者ではしばしば再発が認められるとの記載もあることから、免疫不全状態の患者のリーシュマニア症については治療後の再発率が高いことを情報提供資料等において注意喚起する必要があると考える。

機構は、米国では内臓型リーシュマニア症のみ承認されていることから、皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対しても本剤が有効であると判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

①HIV 患者の日和見感染症に関するガイドライン（Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). June 18, 2008）には、皮膚型リーシュマニア症に対して本剤が第一選択薬とされていること、②海外の公表論文から皮膚型リーシュマニア症 32 例に対する本剤の有効性が示されていること（Journal of Infection. 53: e25-27, 2006、British Journal of Dermatology.138: 526-528, 1998、Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 89: 440, 1995、Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 14: 11-13, 2000、Journal of Infection. 51: e261-264, 2005、J Am Acad Dermatol. 50: 461-465, 2004、Journal of Chemotherapy. 13(6): 653-657, 2001、Clin Infect Dis. 40: e120-124, 2005、Clin Infect Dis. 18: 1024-1025, 1994、Infectious Diseases in Clinical Practice. 13: 84-86, 2005、British Journal of Dermatology. 153: 203-205, 2005、Acta Tropica. 92: 127-132, 2004、J Am Acad Dermatol. 56: 612-616, 2007、Annals of Tropical Medicine & Parasitology. 99(6): 563-569, 2005）及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症 7 例（J Antimicrob Chemother. 46: 341-342, 2000、Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 91: 77, 1997、皮膚型リーシュマニア症 32 例中 28 例及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症 7 例中 6 例が申請者によ

り有効と判断された)、③本剤はアイルランドにおいて皮膚・粘膜型リーシュマニア症の効能が、ロシアにおいて皮膚型リーシュマニア症の効能が承認されていることから、本剤の皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対する有効性が確認されたと判断した。

機構は、申請者の説明に加えて Sanford には、皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対する第一選択薬として5価アンチモンであるスチボグルコン酸ナトリウム及びアンチモン酸メグルミンが推奨され、代替薬として D-AMB 又は本剤が推奨されていることを確認した。また、機構は、総説論文において、①AMPH-B 脂質製剤は皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症の第一選択薬として、さらに、再燃例又は HIV 感染者における第二選択薬として使用されることが増えてきている旨の記載 (Lancet Infect Dis 6: 342-349, 2006) 及び②皮膚・粘膜型リーシュマニア症において、AMPH-B 脂質製剤は D-AMB の重要な代替薬であり、AMPH-B 脂質製剤が使用されることが増えてきている旨の記載 (Acta Tropica 105: 1-9, 2008) を確認した。以上より、皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、リーシュマニア症は種々の原虫種が原因となることから、リーシュマニア原虫種別の本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

内臓型リーシュマニア症の臨床試験に関する公表論文 (Clin Infect Dis. 28: 42-48, 1999) において、免疫能の正常な患者 (全 108 例) の約 1/3 で原因原虫種が特定されており、南ヨーロッパにて分離された原虫はすべて *L. infantum* であった。*L. infantum* 感染症例に限定した解析はなかったが、免疫能の正常な内臓型リーシュマニア症患者全体に対する本剤の有効性については、投与開始 21 日目のリーシュマニア消失が 107/108 例 (99.1%)、1 年後の非再発率が 100/103 例 (97.1%) であった。したがって、原因原虫が *L. infantum* であった被験者のほとんどに対して本剤が有効であったと推察される。その他臨床成績については、症例報告及び原著論文において、本剤の皮膚型リーシュマニア症治療例における有効率は、*L. infantum* 感染例 (British Journal of Dermatology. 138: 526-528, 1998、Journal of Infection. 51: e261-264, 2005、J Am Acad Dermatol. 50: 461-465, 2004、Journal of Chemotherapy. 13(6): 653-657, 2001⁴) が 3/3 例 (100%)、*L. major* 感染例 (Annals of Tropical Medicine & Parasitology. 99(6): 563-569, 2005) が 10/12 例 (83.3%)、*L. braziliensis* 感染例が 10/10 例 (100%) であった。非臨床データでは、動物細胞内における本薬の *in vitro* 抗原虫活性は *L. donovani* と *L. major* とで大きな差が認められず、*L. donovani*、*L. infantum* 及び *L. major* に対して本剤は *in vivo* 抗原虫活性を示すことが確認されている (3. (i) 薬理試験成績の概要<機構における審査の概略>の項、参照)。また、現在、リーシュマニア原虫の AMPH-B 製剤に対する薬剤耐性の出現について一般的なコンセンサスがなく、教科書においても AMPH-B 製剤に対する薬剤耐性の記載はない。一方、免疫不全

⁴ J Am Acad Dermatol. 50: 461-465, 2004 と Journal of Chemotherapy. 13(6): 653-657, 2001 は重複症例。

患者で *L. infantum* による内臓型リーシュマニア症の再発例に対して AMPH-B による治療を複数回実施したところ、6 回目の臨床分離原虫に対する IC₉₀ (mg/L) が最初に分離された原虫に対する IC₉₀ の約 10 倍になったという報告もあり (Acta Tropica 105: 1-9, 2008, J Antimicrob Chemother 44: 71-76, 1999)、AMPH-B 耐性の原虫が出現する可能性は否定できないが、臨床及び非臨床成績、教科書及び文献報告から、*L. infantum*、*L. donovani*、*L. major* 及び *L. braziliensis* を含む主な原虫種に対し、本剤は十分な有効性が期待できると考えられる。

機構は、非臨床成績では、すべてのリーシュマニア原虫に対する抗原虫活性は検討されてはいないことから、各原虫に対する本剤の抗原虫活性の異同は明らかにはなっていないと考えるものの、公表論文及び教科書等の各種成書の記載から複数種のリーシュマニア原虫に対する本剤の有効性は期待できると考える。また、リーシュマニア原虫の本剤に対する薬剤耐性については現時点で特に問題となっていないと考えるが、本邦においてリーシュマニア症は輸入感染症であることから、リーシュマニア症流行地域におけるリーシュマニア原虫の薬剤感受性に関する情報収集を積極的に行うとともに、耐性に関する情報を得た場合には、適切に臨床現場へ情報提供を行う必要があると考える。

以上の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 安全性について

機構は、今回の申請効能・効果における用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であることから、安全性に関して特段の問題はないと考えるものの、本剤上市後の安全性情報について、以下のとおり確認した。

1) 製造販売後の安全性情報について

機構は、前回の承認審査時に「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」(アムビゾーム点滴静注用 50mg 審査報告書 (平成 18 年 2 月 7 日)) と判断していることから、本剤製造販売後の情報を踏まえ、上記の項目毎に日本人の長期投与例又は高用量投与例における安全性情報について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第■回安全性定期報告 (調査期間:平成■年■月■日~平成■年■月■日) の集計結果から、特定使用成績調査 3 調査⁵の安全性評価対象例⁶における副作用発現率は■■% (■■/■■例) であり、主な副作用は、低カリウム血症■■件、血中カリウム減少

⁵ アムビゾーム使用症例を対象とした特定使用成績調査、肺アスペルギルス症及びクリプトコッカス髄膜炎のそれぞれを対象とした特定使用成績調査。

⁶ 特定使用成績調査 3 調査に■■例が登録され、データベースに入力された■■例のうち■■例が安全性評価対象とされた。

■件、腎機能障害 ■件、血中クレアチニン増加 ■件及び肝機能異常 ■件であった。貧血、下痢、低カリウム、低マグネシウム、腎機能、肝機能、コレステロール値及びトリグリセリド値に関する副作用発現について、本剤の累積投与量及び投与期間別に検討⁷した結果、 ■及び ■に関連する事象については投与量及び投与期間に相関して副作用の発現率が上昇する傾向が認められ、本剤投与時に注意を要する副作用であると考え。製造販売後の特定使用成績調査の結果から、現時点では長期投与例又は高用量投与例に対し留意すべき新たな安全性プロファイルは認められていないが、今後、問題点が見出された場合には必要な対策を講じる予定である。

機構は、得られている安全性情報より、新たな安全性上の問題点は認められていないものの、投与量及び投与期間に相関し、安全性のリスクが高くなることが示唆されていることから、リスク・ベネフィットを判断した上で、各適応症に対して、適切な投与量及び投与期間を選択する必要があると考える。(4. (i) 有効性及び安全性試験成績<機構における審査の概略> (6) 2) リーシュマニア症の用法・用量についての項、参照)

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(4) 効能・効果

機構は、接合菌（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属）、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属、プラストミセス属による真菌感染症及びリーシュマニア症については、海外で本剤又は D-AMB の適応として承認されており、また、国内外の成書及びガイドライン等において本剤の有効性が確認できたことから、これらを効能・効果とすることは問題ないとする。

また、機構は、接合菌（リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、黒色真菌（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネッフェイによる真菌感染症を効能・効果に含めることの適切

⁷ 検討に際しては MeDRA/J (Ver11.1) の PT を以下のとおり集約した。

集約名	MedDRA/J (Ver11.1) PT 名
貧血に関連する事象	貧血、汎血球減少症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少
低カリウムに関連する事象	血中カリウム減少、低カリウム血症
低マグネシウムに関連する事象	血中マグネシウム減少、低マグネシウム血症
腎機能に関連する事象	腎障害、腎不全、急性腎不全、腎機能障害、乏尿、尿量減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、蛋白尿、尿中蛋白陽性、腎クレアチニン・クリアランス減少
肝機能に関連する事象	肝機能異常、肝障害、静脈閉塞性肝疾患、肝酵素上昇
コレステロールに関連する事象	血中コレステロール増加、高コレステロール血症

性については、以下のとおり検討した。

1) 黒色真菌（クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属）について

本邦において、黒色真菌であるホルモデンドラム、ホルミシチウム及びヒアロホーラは D-AMB の効能・効果として承認されている。現在の黒色真菌の分類によれば、ホルモデンドラムがエクソフィアラ属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びホンセカエア属に、ヒアロホーラがエクソフィアラ属、ホンセカエア属及びヒアロホーラ属に、ホルミシチウムはエクソフィアラ属に分類されることから、今回の申請適応菌種であるクラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属及びエクソフィアラ属は D-AMB の適応菌種に含めて差し支えないと機構は考える。また、D-AMB の適応菌種であれば、D-AMB と本剤の PK-PD パラメータ (C_{max}/MIC) の比較から、本剤の有効性が期待できると考えること (3. (i) 薬理試験成績の概要<機構における審査の概略>の項、参照) 及び「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (2) 有効性について」の項の議論を踏まえ、黒色真菌症に対して本剤又は D-AMB の有効性が確認できたことから、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属及びエクソフィアラ属による黒色真菌症を効能・効果に含めることは可能と考える。ただし、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (2) 有効性について」の項で述べたように、クロモブラストミコーシスに対する D-AMB の有効性は期待できると考えるものの、教科書等において、本剤の有効性に関する記載が認められないことから、本剤添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、クロモブラストミコーシスに対する本剤の有効性は確立されていない旨を注意喚起する必要があると考える。

2) 接合菌（リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイについて

機構は、接合菌（リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイによる真菌感染症については、医学薬学上公知とは判断できない ((1) 公知申請の該当性についての項、参照) と考えることから、今回の申請効能・効果に適応菌種として、接合菌（リゾムーコル属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコクシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイを含めることは適切ではないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(5) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、国内外のガイドライン及び教科書等の記載から、今回の申請効能・効果の各菌属による真菌感染症及びリーシュマニア症に対する本剤の臨床的位置付けについて以下のとおり確認した。

① 接合菌症（ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属）について

Harrison、Cecil 及び Mandell では、D-AMB が推奨されるが、腎毒性のため D-AMB に不耐容である場合には、AMPH-B 脂質製剤が推奨される旨が記載されている。また、Sanford では、第一選択薬として本剤又は D-AMB が推奨され、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 には、AMPH-B 脂質製剤又は D-AMB が推奨されている。また、総説論文（Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25: 215-229, 2006）には、AMPH-B 脂質製剤は長期投与時に D-AMB より安全であり、第一選択薬と考えること、AMPH-B 脂質製剤は D-AMB と同様に有効であり、腎毒性はより少ないという利点があることから、より高用量での治療が可能である旨が記載されている。

以上より機構は、本剤は D-AMB と同様に接合菌症の第一選択薬の一つとして位置付けられており、D-AMB 不耐容な場合に有用な薬剤であると考えます。

② 黒色真菌症（エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属）について

機構は、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要〈機構における審査の概略〉(2) 有効性について」の項で議論したとおり、黒色真菌症のうち、フェオヒフォミコーシスに対する本剤の臨床的位置付けは、全身性又は中枢神経系感染症等の重症例における選択肢の一つであると考えますが、クロモプラストミコーシスに対する本剤の臨床的位置付けは不明であり、引き続き検討していく必要があると考えます。

③ コクシジオイデス症

IDS A コクシジオイデス症ガイドライン（Clin Infect Dis 41: 1217-1223, 2005）では、現在 AMPH-B の使用は、呼吸不全を伴う症例、急速進行性の症例又は催奇形性のため FLCZ 及びその他のアゾール系薬が使用できない妊娠中の女性に限られ、D-AMB に不耐容である場合に AMPH-B 脂質製剤が考慮される旨が記載されている。Harrison には、AMPH-B の全ての製剤は、播種性コクシジオイデス症の最重症例及びアゾール系薬が無効であった髄膜炎症例に、Cecil には、AMPH-B は、アゾール系薬が無効であった症例又は急性進行性の症例に、Mandell には、重症の呼吸器障害がある症例又は急速に悪化する症例に対して推奨される旨が記載されている。また、AMPH-B 脂質製剤は、D-AMB に対する治療上の優越性は示されていない（Harrison）、AMPH-B 脂質製剤が D-AMB の効果を向上させるエビデンスはない（Mandell）旨が記載されている。Sanford には、局所性感染症の重症例又は播種性感染症に対して、D-AMB 又は本剤又は AMPH-B lipid complex が第一選択薬として推奨されている。

以上より機構は、以下の通り考える。本剤は重症例、アゾール系薬が無効である症例又は妊娠中の女性に対する選択肢の一つである。D-AMB と本剤との使い分けについて

は、有効性の面では、本剤が D-AMB に比し優れているか否かについては不明であるが、安全性の面では、本剤は毒性が少ないことから D-AMB に不耐容である場合の選択肢の一つとして位置付けられていると考える。

④ ヒストプラズマ症

IDSA ヒストプラズマ症ガイドライン (Clin Infect Dis 45: 807-825, 2007) では、中等症及び重症の急性肺感染症の初期治療並びに催奇形性のためアゾール系薬が使用できない妊娠中の女性に対して AMPH-B 脂質製剤が推奨され、腎毒性のリスクが低い場合には代替薬として D-AMB が推奨されている。また、中等症及び重症の進行性播種性感染症並びに中枢神経系感染症の初期治療薬として本剤が推奨され、腎毒性のリスクが低い場合には代替薬として D-AMB が推奨されている。Harrison には、中等症及び重症でびまん性浸潤影又は低酸素血症を伴う急性肺感染症並びに進行性播種性感染症に対して AMPH-B 脂質製剤が、中枢神経系感染症に対して本剤が推奨され、Cecil には、重症例に対して AMPH-B が推奨され、AMPH-B 脂質製剤は D-AMB と同等に有効と記載されている。また、Sanford には、中等症及び重症の急性肺感染症、進行性播種性感染症及び中枢神経系感染症に対して本剤が推奨されており、総説文献には、AMPH-B 脂質製剤は毒性が軽減されていることから、現在ほとんどの場合、AMPH-B 脂質製剤が使用されている旨が記載されている (Clin Microbiol Rev 20: 115-132, 2007)。

以上より機構は、本剤は中等症以上の急性肺感染症、進行性播種性感染症、中枢神経系感染症及び妊娠中の女性に対する選択肢の一つとして位置付けられていると考える。

⑤ プラストミセス症

Mandell 及び Harrison には、AMPH-B は、重症例、中枢神経系感染症及びアゾール系薬が無効又は不耐容な場合に推奨される旨及び AMPH-B 脂質製剤は D-AMB 不耐容な場合の代替薬である旨が記載されているが、最新のガイドラインである IDSA プラストミセス症ガイドライン (Clin Infect Dis 46: 1801-1812, 2008) には、中等症及び重症の肺感染症又は播種性感染症に対して AMPH-B 脂質製剤又は D-AMB が、中枢神経系感染症又は妊娠中の女性に対しては AMPH-B 脂質製剤が推奨されている。

以上より機構は、本剤は中等症以上の肺感染症又は播種性感染症、中枢神経系感染症及び妊娠中の女性に対する選択肢の一つとして位置付けられていると考える。

⑥ リーシュマニア症

内臓型リーシュマニア症については、教科書には、本剤は北米や他の先進国では最適な治療薬とされ、5 価アンチモンは多くの発展途上国で感受性があれば使用されるが、インドでは 40%が耐性を示すため使用されなくなっていること、5 価アンチモンが無効又は耐性株が蔓延している地域で感染した場合には本剤、D-AMB 又はミルテフォシンで治療する旨が記載され (Mandell)、Sanford には、第一選択薬として本剤が推奨されている。

以上より機構は、内臓型リーシュマニア症に対して本剤は第一選択薬の一つとして位

置付けられていると考える。

皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症については、教科書には、5価アンチモンが推奨され、D-AMBは代替薬である旨が記載されており、AMPH-B脂質製剤についてはまだ十分に評価されていない旨が記載され(Harrison, Mandell, Cecil)、Sanfordには、第一選択薬として5価アンチモンが推奨され、代替薬としてD-AMB又は本剤が推奨されている。一方、HIV患者の日和見感染症に関するガイドライン⁸では、皮膚型リーシュマニア症に対して本剤が第一選択薬とされている。また、総説論文において、AMPH-B脂質製剤は皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症の第一選択薬とされることが増えてきている旨の記載(Lancet Infect Dis 6: 342-349, 2006)及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症において、AMPH-B脂質製剤はD-AMBの重要な代替薬であり、AMPH-B脂質製剤が使用されることが増えている旨の記載(Acta Tropica 105: 1-9, 2008)を確認した。

以上より機構は、皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対して本剤は、5価アンチモンの代替薬又は第一選択薬の一つとされていることから、臨床的位置付けは現時点では不明であり、引き続き検討していく必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(6) 用法・用量について

機構は、申請効能・効果における各菌属による真菌感染症及びリーシュマニア症に対する本剤の適切な用法・用量は、主に国内外のガイドライン、教科書及び公表論文等の記載に基づき検討した。なお、既承認効能・効果に対する承認用法・用量は、米国では本剤3mg/kg/日～5mg/kg/日(全身性真菌感染)、国内では2.5mg/kg/日(真菌感染症)⁹と設定されている。

1) 各真菌症に対する用法・用量について

機構は、申請効能・効果の各真菌症に対する本剤の用法・用量の適切性について、申請者に説明を求めたところ、以下のように回答した。

① 接合菌症(ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属)について

海外の教科書等では、本剤15～20mg/kg/日(Harrison)、本剤5～8mg/kg/日(Curr Opin

⁸ Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). June 18, 2008

⁹ 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。

in Infect Dis 17: 517-525, 2004) 及び AMPH-B 脂質製剤 3~10mg/kg/日 (J Microbiol Immunol Infect 39: 523-525, 2004) を推奨投与量とし、本剤の高用量を推奨する記載が認められる。一方で、本剤の推奨投与量を 5mg/kg/日 (Mandell) 及び 2.5~5.0mg/kg/日とする記載 (深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 第 1 版) も認められる。国内外で本剤が投与された接合菌症の症例報告 112 例では、体重あたりの本剤投与量が確認できた 89 例中 68 例が本剤を既承認用法・用量の範囲内 (5mg/kg/日まで) で投与され、21 例 (全て海外の症例) が 5mg/kg/日を超えて投与されており、既承認用法・用量の範囲内で治療された症例のうち 56/68 例 (82.4%) 及び 5mg/kg/日を超えて投与された症例のうち 13/21 例 (61.9%) において本剤が有効と考えられた。その他、個体あたりの本剤投与量が確認できた国内 2 例 (50~100mg/日及び 50mg/日) は体重あたりの本剤投与量が既承認用法・用量の範囲内と推測され、いずれも本剤が有効と考えられた。以上より、既承認用法・用量の範囲内で十分な治療成績が得られていると考えられることから、接合菌症に対する治療は本剤の既承認用法・用量で問題はないと考える。

② 黒色真菌症 (エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属) について

フェオヒフォミコーシスの全身感染症又は中枢神経系感染症に対して AMPH-B 脂質製剤 3~5mg/kg/日を推奨投与量とする記載 (Harrison)、及び標準用量が無効であるフェオヒフォミコーシスの中枢神経系感染症に対して本剤 10mg/kg/日までの増量が推奨される旨の記載 (Clin Infect Dis 38: 206-216, 2004、原文: In a maximum-tolerated-dose study of liposomal amphotericin B, dosages as high as 10mg/kg per day were suggested for CNS fungal infections not responding to standard doses.) が認められた。海外の黒色真菌症の症例報告 5 例のうち体重あたりの本剤投与量が確認できた 2 例の投与量は 5mg/kg/日であり、2 例中 1 例が本剤有効例と考えられた。その他個体あたりの本剤投与量が確認できた 1 例 (100mg/日投与後 200mg 隔日投与) は体重あたりの投与量が既承認用法・用量の範囲内と推測され、かつ本剤有効例と考えられた。したがって、既承認用法・用量の範囲内の投与量と考えられた 3 例中 2 例が本剤有効例と考えられることから、黒色真菌症に対する治療は本剤の既承認用法・用量と同一で問題はないと考える。

③ コクシジオイデス症について

Sanford では、本剤 3~5mg/kg/日を推奨投与量とする記載が認められること、及び海外のコクシジオイデス症の症例報告 3 例のうち体重あたりの本剤投与量が確認できた 2 例の投与量は各々 3mg/kg/日及び 2.5mg/kg/日であり、1 例が本剤有効例と考えられたことから、コクシジオイデス症に対する治療は本剤の既承認用法・用量と同一で問題ないと考える。

④ ヒストプラズマ症について

IDSA ヒストプラズマ症ガイドライン (Clin Infect Dis 45: 807-825, 2007) 及び Harrison、Mandell、Sanford では、AMPH-B 脂質製剤 3~5mg/kg/日を推奨投与量とする記載が認め

られた。また、本剤が投与されたヒストプラズマ症の国内症例報告 1 例は投与量が 4mg/kg/日で本剤が有効と考えられ、海外で実施されたヒストプラズマ症を対象とした臨床試験では本剤 3mg/kg/日で投与され、51 例中 45 例が有効とされており、ヒストプラズマ症に対する治療は既承認用法・用量の範囲内で十分な治療成績が得られていると考えられる。したがって、ヒストプラズマ症に対する治療は本剤の既承認用法・用量と同一で問題はないと考える。

⑤ プラストミセス症について

IDSA プラストミセス症ガイドライン (Clin Infect Dis 46: 1801-1812, 2008) 及び Harrison において、AMPH-B 脂質製剤 3~5mg/kg/日が推奨されている。また、本剤が投与されたプラストミセス症の症例報告 2 例はいずれも本剤 5mg/kg/日であり、2 例中 1 例が有効であった。したがって、プラストミセス症に対する治療は本剤の既承認用法・用量と同一で問題ないと考えた。

機構は、日本人と外国人に対する本剤投与時の AMPH-B の薬物動態において、個体間のばらつきの範囲を超える程度の民族差は見出されていないと考えられることから、本邦における本剤の既承認用法・用量の範囲「AMPH-B (力価) を 2.5mg/kg/日、患者の症状に応じて適宜増減 (最大 5mg/kg/日)」と比較して大きな相違がない用法・用量が推奨されているコクシジオイデス症、ヒストプラズマ症及びプラストミセス症については特段の問題はなく、申請者の説明を許容可能と考える。

しかしながら、接合菌症及び黒色真菌症については以下のように考える。

接合菌症については、本剤の既承認用法・用量を超えた高用量を推奨する記載 (Harrison, Curr Opin in Infect Dis 17: 517-525, 2004, J Microbiol Immunol Infect 39: 523-525, 2004) が認められることから、接合菌症ではより高用量が必要となる場合もあると推測される。しかしながら、①日本人症例において、本剤 5mg/kg/日超を投与された場合の有効性・安全性は不明であること、②国内外における体重あたりの本剤投与量が確認できた症例報告 (89 例) での本剤の有効率の解析結果から、既承認用法・用量の範囲内で投与された場合と 5mg/kg/日超を投与された場合で、本剤の有効性に特段の差が認められないことから、接合菌症に対する用法・用量を既承認用法・用量と同一とすることについて大きな問題はないと考える。また、製造販売後に、本剤が 5mg/kg/日を超えて使用された症例における有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考える。

ただし、黒色真菌症については、推奨投与量に関する教科書等の記載が乏しく、適切な用法・用量は不明確であるものの、フェオヒフオミコーシスの用法・用量に関する記載及び提出された症例報告における用法・用量を参考とすれば、現時点では本剤の既承認用法・用量と同一とすることはやむを得ないと考える。また、黒色真菌症における適切な用法・用量については引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2) リーシュマニア症の用法・用量について

リーシュマニア症に対する用法・用量の設定根拠について、申請者は以下の旨を説明した。

米国における内臓型リーシュマニア症の用法・用量は、免疫能の正常な患者の場合は本剤 3mg/kg QD (1 日目から 5 日目まで連日、その後 14、21 日目投与) とし、免疫不全状態にある患者の場合、本剤 4.0mg/kg QD (1 日目から 5 日目まで連日、その後 10、17、24、31、38 日目投与) とされている。外国人の本剤 3mg/kg 投与時と日本人の本剤 2.5mg/kg 投与時の薬物動態パラメータに大きな違いがないと考えていることから、日本人における免疫能の正常なリーシュマニア症患者の用法・用量は本剤 2.5mg/kg QD (1 日目から 5 日目まで連日、その後 14、21 日目投与) と設定した。

米国での内臓型リーシュマニア症の適応取得に際して実施した臨床試験 (3 試験) のうち、免疫不全状態にある患者が組み入れられた試験は 2 試験あり、本剤 100mg/日 (21 日間連日投与、総投与量 29~38.9mg/kg) した試験 (Quarterly J Med. 87: 75-81, 1994) の後に、本剤 4mg/kg (1~5 日目、10、17、24、31 及び 38 日目投与) 投与した試験 (J Infect 32: 133-137, 1996) が行われ、2 試験とも同様の治癒率が確認され、同様の高い再燃率が認められた (4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>

(2) 2) リーシュマニア症に対する有効性の項、参照)。免疫不全状態にある患者に対する承認用法・用量は、後に行われた試験 (J Infect. 32: 133-137, 1996) の用法・用量が採用されており、この用法・用量を採用するに至った明確な根拠については確認できなかったが、先の試験 (Quarterly J Med. 87: 75-81, 1994) と異なり、用量が体重あたりで設定されていたことから、承認用量として採用されたと推察された。また、曝露量比較の観点から、外国人への本剤 3mg/kg 投与 (92-0022 試験) は日本人への本剤 2.5mg/kg 投与 (X01-P21 試験) に相当すると考えられることから、外国人に本剤 4.0mg/kg/日を投与 (免疫不全状態にある外国人での承認用量) した際の曝露量に相当する日本人での投与量を推定した結果、日本人では本剤 3.0~3.5mg/kg/日と推定された。しかしながら、免疫不全状態の患者は高い再燃率を示すため、投与期間の延長などを含めたより積極的な治療が必要となると考えられること (Clinical Infectious Diseases 1999;28:49-51)、日本人の免疫不全状態にある患者における本剤の使用経験が乏しいことから、より確実な治療が可能となると考えられる用量として 4mg/kg/日の投与量を設定した。米国における免疫不全状態にある患者における承認用法・用量を日本人の免疫不全状態にある患者の用法・用量とした場合でも、本邦の既承認の用法・用量の範囲内であり安全性上の問題はないと考えられることから、日本人の免疫不全状態にある患者の用法・用量を米国における承認用量と同一の本剤 4mg/kg QD (1 日目から 5 日目まで連日、その後 10、17、24、31、38 日目投与) と設定した。

機構は、以下のように考える。曝露量比較の観点から、内臓型リーシュマニア症における免疫能の正常な患者に対する用法・用量が国内外で異なることについては、申請者の説明を了承した。しかし、免疫不全状態にある患者の用法・用量が免疫能の正常な患者よりも高用量かつ長期間とされている明確な根拠が不明であることは問題があ

ると考える。また、日本人への本剤 4mg/kg 投与は外国人への本剤 4mg/kg 投与よりも高曝露となることが予想されることから、曝露量依存的な有害事象の発現に注意が必要と考えられるが、真菌感染症では既承認用量として 6mg/kg/日まで使用可能であり、本剤製造販売後の安全性情報において大きな問題点は認められていないことから (4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (3) 安全性の項、参照)、日本人の免疫不全状態にある患者に対する用量を 4mg/kg/日とすることは了承可能と判断した。

また、申請者は、内臓型リーシュマニア症に対する用法・用量を皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症にも適用することが可能と考えた根拠について、以下のように説明した。

海外における本剤による皮膚型リーシュマニア症治療例 32 例のうち、米国の内臓型リーシュマニア症の免疫能が正常な場合の用法・用量 (本剤 3mg/kg QD を 1~5 日間連日投与後、14、21 日目に投与し、総投与量は 21mg/kg) で本剤を投与された免疫能が正常な症例 1 例 (J Infect. 51: e261-264, 2005) 及び米国の内臓型リーシュマニア症の免疫能が正常な場合の用法・用量を参考とし、総投与量が承認用量以下 (本剤 3mg/kg/日を 1~5 日間連日投与後、10 日目に投与し、総投与量は 18mg/kg) であった免疫能が正常な症例 7 例 (J Am Acad Dermatol. 56: 612-616, 2007) はいずれも本剤が有効であった。したがって、本邦における皮膚型リーシュマニア症に対する本剤の用法・用量は、米国の内臓型リーシュマニア症に対する用法・用量と同様に設定できると考えられる。また、皮膚・粘膜型リーシュマニア症の病態は皮膚病変の粘膜への波及によるものであり、病理所見は一般に皮膚型リーシュマニア症に類似することから、皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対して本剤による治療を行う場合、その用法・用量は皮膚型リーシュマニア症と同様に設定可能であると考えられる。

機構は、提出された資料から、米国の内臓型リーシュマニア症の用法・用量とは異なる用法・用量で治療された海外の皮膚型又は皮膚・粘膜型リーシュマニア症例も多いことから (本剤 2.5mg/kg/日を 20 日間連日投与された皮膚型リーシュマニア症 12 例<Annals of Tropical Medicine&Parasitology. 99(6): 563-569, 2005>、本剤 2~3mg/kg/日を平均 3 週間投与<総投与量 31~106mg/kg>された皮膚・粘膜型リーシュマニア症 6 例<Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 91: 77, 1997>)、必ずしも内臓型リーシュマニア症と皮膚型又は皮膚・粘膜型リーシュマニア症は同様の用法・用量で治療がなされていないと考える。よって、申請者の説明は不十分であり、皮膚型又は皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対する適切な用法・用量は不明であると考えられる。しかしながら、内臓型と異なる用法・用量で使用されている事例は、内臓型より低用量で使用され、有効とされていることから、本剤の内臓型リーシュマニア症の用法・用量を皮膚型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に適用した場合においても、有効性及び安全性において特段の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。よって、本邦におけるリーシュマニア症の用法・用量を内臓型、皮膚型及び皮膚・粘膜型いずれに対しても同じ用法・用量とすることはやむを得ないものと考えられる。ただし、皮膚

型及び皮膚・粘膜型リーシュマニア症に対する適切な用法・用量については、引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(7) 小児に対する本剤の使用について

機構は、国内外の製造販売後の使用成績調査等において、小児に対する本剤の安全性情報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。

第■回安全性定期報告（調査期間：平成■年■月■日～平成■年■月■日）における安全性評価対象症例■例中、小児（15歳未満）は1例であった。当該症例は■歳の■■■■症であり、本剤■mg/kg/日を■日間投与され、投与■日目に非重篤な低カリウム血症が発現したが、対症療法により約■カ月後に軽快した。また、海外における製造販売後の小児に関する本剤の新たな安全性情報は得られていない。

また、機構は、小児に対する本剤の開発（今回の申請効能・効果を含む）状況について、申請者に説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

申請者は、本邦において、■■■■以上■歳未満の小児深在性真菌症¹⁰患者を対象とした非盲検、無対照の製造販売後臨床試験を平成■年■月より開始しており、■■■■である旨を説明した。

機構は、小児に対する製造販売後臨床試験が■■■■、得られた結果を適切に情報提供するとともに、今回の申請効能・効果における小児に対する使用状況についても、情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後の検討について

機構は、これまでに得られている情報（非臨床・臨床試験、製造販売後、公表論文など）を踏まえて、今回の申請効能・効果に対する製造販売後調査等では、本剤の有効性及び安全性に関するどのような事項を明らかにする予定であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回申請した真菌感染症及びリーシュマニア症は本邦では患者数が少ないこと及び診断が困難であること等の理由により、プロスペクティブな調査で症例情報を収集することは困難と考える。したがって、公表文献及び学会報告の検索結果等から、国内で本剤が使用されたことが判明し、調査可能な施設である場合はレトロスペクティブ

¹⁰ 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真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

に症例を登録し、調査票を収集する方法で特定使用成績調査（調査期間：4年間）を実施する予定である。また、調査項目は以下のとおりである。

- ・ 患者背景（、、、、、、等）
- ・ 治療状況（、、、、、）
- ・ 臨床症状（、、、、、、）
- ・ 有効性（）
- ・ 安全性（）

機構は、国内において、今回の申請適応症（真菌感染症及びリーシュマニア症）の患者数は限られていることから、製造販売後には、公表文献等の情報を収集するとともに、真菌感染症及びリーシュマニア症の検査・診療に関係すると考えられる専門機関を調査し、当該機関と協力の上、プロスペクティブな調査を実施し、情報収集することが望ましいと考える。また、機構は、申請者の提示した項目に加えて、長期投与時の安全性情報、小児に対する用法・用量、有効性及び安全性の情報及び本剤に対する感受性に関する情報を収集する必要があると考える。

製造販売後の検討内容や調査方法についての機構の判断については、専門協議で議論したい。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、適合性書面調査は実施されていない。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、GCP 実地調査は実施されていない。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、申請菌属のうち、接合菌（リゾムール属、カニングハメラ属、アポフィソミセス属）、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシジオイデス属、ペニシリウムマルネツフェイを除く真菌感染症及びリーシュマニア症に対する有効性及び安全性は確認できたと考えるものの、長期投与における安全性情報は限られていることから、引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- ・ 公知申請することの該当性について

- 有効性及び安全性について
- 用法・用量について
- 効能・効果及び臨床的位置付けについて
- 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 21 年 5 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]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 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。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付 20達第8号)の規定により、指名した。

審査報告(1) 4. (iii) <機構における審査の概略> (2) 有効性について、(3) 安全性について、(5) 本剤の臨床的位置付けについて、(6) 用法・用量についての項における機構の判断は、専門委員により支持された。その他の項における議論は下記の通りである。

(1) 公知申請の該当性について

提出された資料及び国内外の承認状況から、申請適応菌種のうち、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属及びヒアロホーラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びプラストミセス属による真菌感染症並びにリーシュマニア症については、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号) の記 2 (2) の条件に該当し、これらの菌種に対する本剤の使用を医学薬学上公知であるとする機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門協議に際して、申請菌種の属名分類名称変更の経時的変化について、再度詳細に確認するよう申請者に求めたところ、本邦において D-AMB が承認された時点(1963 年)において、リゾムーコル属はまだ分類されておらず、1973 年にムーコル属からリゾムーコル属が再分類されたとの報告 (Antonie Van Leeuwenhoek 42:141-144, 1976) が提出された。したがって、機構は、本邦における D-AMB の既承認効能・効果である「ムーコル」にはリゾムーコル属も含まれており、医学薬学上公知と判断することが可能と考えられることから、この点について専門委員に確認したところ、機構の判断は、専門委員により支持された。

一方、カニングハメラ属、アポフィソミセス属、トリコスポロン属、フサリウム属、パラコキシジオイデス属及びペニシリウムマルネツフェイについては、本剤又はD-AMBで承認を取得していないことから（適応菌属として明記されていない菌属を含む）、これらの菌属に対する本剤の使用を上記の通知に則り、医学薬学上公知であるとは判断できないとする機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 効能・効果について

機構は、「審査報告(1) 4. (iii) <機構における審査の概略> (1) 公知申請の該当性について、(2) 有効性について及び(3) 安全性について」の項における議論に加えて成書等(Sanford, Clin Microbiol Rev 13: 236-301, 2000)の記載においてリゾムーコル属に対する本剤の有効性が確認できたことを踏まえ、申請適応菌種のうち、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、エクソフィアラ属、ホンセカエア属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ヒアロホーラ属、コキシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による真菌感染症及びリーシュマニア症を本剤の適応症とすることが適切であると判断した。なお、*in vitro* 抗真菌活性の検討では、限られた株数の検討ではあるものの、アブシジア属に対して本剤のMICが高値を示す菌株が認められること及びクラドスポリウム属 (*Cladpsporium sphaerpermum*) に対して低感受性であることが示唆される報告があることから、これらの菌属に対する本剤の感受性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持されたことから、機構は、効能・効果を以下のとおりとするよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

【効能・効果】

1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コキシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセ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

3. リーシュマニア症

(下線部追加)

(3) 製造販売後の検討内容について

機構は、製造販売後の検討内容について専門委員に意見を求めたところ、専門委員から、今回申請された真菌感染症及びリーシュマニア症は、国内では患者数が少ないものの、より積極的に情報収集すべきであるとの意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見を踏まえた上で、関連学会とも協力するなど、より積極的な情報収集を検討するよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、今般の申請効能・効果における本剤の有効性及び安全性は確認できたことから、以下の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の長期投与時の安全性情報、小児における使用実績及び本剤の感受性に関する情報については、引き続き情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

なお、再審査期間は残余期間（再審査期間満了日 平成 22 年 4 月 19 日）とすることが適切であると判断する。

[効能・効果]

1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセ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

3. リーシュマニア症

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 真菌感染症

体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (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 B として 2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1~2 時間以上かけて点滴静注する。

3. リーシュマニア症

免疫能の正常な患者には、投与 1~5 日目の連日、14 日目及び 21 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (力価) を 1 日 1 回、1~2 時間以上かけて点滴静注する。

免疫不全状態の患者には、投与 1~5 日目の連日、10 日目、17 日目、24 日目、31 日

目及び38日目にそれぞれ体重1kg当たりアムホテリシンBとして4.0mg(力価)を1日1回、1~2時間以上かけて点滴静注する。

(下線部追加)

IV. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
3. (i) 薬理試験成績の概要、13頁、表中(実験2、D-AMB 0.3mg/kg投与群)	9±0.2	9±0.9
3. (i) 薬理試験成績の概要、13頁、表中(実験2、本剤0.3mg/kg投与群)	9±0.9	9±0.2
4. (iii) 有効性及び安全性試験の概要、22頁、表中(接合菌症の出典)	合計 89 編	合計 90 編