

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤

アムビゾム[®] 点滴静注用50mg

AmBisome[®]

注射用アムホテリシンBリポソーム製剤

剤形	点滴静注用製剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中日局アムホテリシンB 50mg
一般名	和名：アムホテリシンB 洋名：Amphotericin B
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年4月20日 製造販売一部変更承認年月日：2009年6月17日（効能追加等による） 薬価基準収載年月日：2006年6月1日 発売年月日：2006年6月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 血中濃度の推移・測定法	32
2. 薬物速度論的パラメータ	36

3. 吸収	37
4. 分布	37
5. 代謝	41
6. 排泄	42
7. トランスポーターに関する情報	42
8. 透析等による除去率	42
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
1. 警告内容とその理由	44
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	44
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
5. 慎重投与内容とその理由	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
7. 相互作用	46
8. 副作用	49
9. 高齢者への投与	65
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	65
11. 小児等への投与	66
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
13. 過量投与	66
14. 適用上の注意	66
15. その他の注意	67
16. その他	67
IX. 非臨床試験に関する項目	68
1. 薬理試験	68
2. 毒性試験	71
X. 管理的事項に関する項目	74
1. 規制区分	74
2. 有効期間又は使用期限	74
3. 貯法・保存条件	74
4. 薬剤取扱い上の注意点	74
5. 承認条件等	74
6. 包装	74
7. 容器の材質	74
8. 同一成分・同効薬	74
9. 国際誕生年月日	74
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	74
11. 薬価基準収載年月日	74
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
14. 再審査期間	75
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	75
16. 各種コード	75
17. 保険給付上の注意	75
XI. 文献	76
1. 引用文献	76

2. その他の参考文献	76
XII. 参考資料	77
1. 主な外国での発売状況	77
2. 海外における臨床支援情報	79
XIII. 備考	80
その他の関連資料	80

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、毒性軽減の目的から、抗真菌薬アムホテリシン 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凍結乾燥製剤である。

本邦においては、アムホテリシン B を有効成分とし、デソキシコール酸を添加剤として加えた注射用アムホテリシン B 製剤が 1962 年に承認されており、重症の深在性真菌症患者を中心に主要な抗真菌薬の 1 つとして現在も使用されている。本剤は、リポソーム化技術の応用により、アムホテリシン B の真菌に対する作用を維持しながら生体細胞に対する傷害性を低下することを目的として開発された。本剤の海外での開発は、米国 Vestar 社（後の NeXstar Pharmaceuticals 社、現在の Gilead Sciences 社）によって行われた。本邦においては、NeXstar Pharmaceuticals 社と業務提携を結んだ当社が国内臨床試験を実施した。2009 年 6 月にはムーコル属などによる各種真菌種とリーシュマニア症に対する効能・効果、用法・用量を追加取得した。

本剤は 1990 年にアイルランドで承認されたのをはじめとして、1991 年に英国、1997 年に米国で承認・市販されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はアムホテリシン B をリポソームの脂質二分子膜中に封入することにより、アムホテリシン B の真菌及びリーシュマニア原虫に対する作用を維持しながら生体細胞に対する傷害性を低下し、さらにアムホテリシン B の副作用で問題となる腎臓への分布量を低減した製剤である。（「**VI-2. 薬理作用**」及び「**VII-4-(5) その他の組織への移行性**」の項参照）
- (2) 本剤はアスペルギルス属、カンジダ属又はクリプトコッカス属等の病原真菌に対し *in vitro* 抗真菌活性を示し、その作用は殺真菌的である。また、リーシュマニア原虫に対して *in vitro* 抗原虫活性を示す。（「**VI-2. 薬理作用**」の項参照）
- (3) 本剤は血漿中でリポソーム型として安定に存在し、真菌表層に結合後、リポソームからアムホテリシン B が遊離し、真菌細胞膜構成成分であるエルゴステロールと結合することにより、真菌細胞膜の透過性が高まり、抗真菌活性が発現すると考えられている。また、リーシュマニア原虫に対してはアムホテリシン B が細胞膜構成成分であるエピステロールと結合することにより、抗原虫活性が発現すると考えられている。（「**VI-2. 薬理作用**」及び「**VII-4-(5) その他の組織への移行性**」の項参照）
- (4) 臨床試験において、アスペルギルス属、カンジダ属又はクリプトコッカス属による真菌血症、呼吸器真菌症及び播種性真菌症に対して有効性を示した。国内で実施された臨床試験のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の総有効率は、47.3%（35 例/74 例）であった。海外で実施された発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績において、主要評価項目である総合臨床効果は 49.9%（171 例/343 例）であった。（「**V-3-(2) 臨床効果**」の項参照）
- (5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、投与時間関連反応、腎不全・中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害、肝不全・黄疸・高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障害、低カリウム血症、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）、敗血症・肺炎等の重篤な感染症、痙攣・意識障害等の中枢神経症状が報告されている。（「**VIII-8-(2) 重大な副作用と初期症状**」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アムビゾーム点滴静注用 50mg

(2) 洋名

AmBisome

(3) 名称の由来

Amphotericin B と Liposome

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アムホテリシン B (JAN)

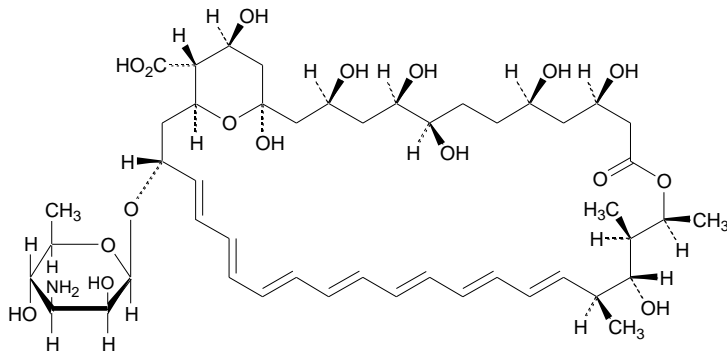
(2) 洋名（命名法）

Amphotericin B (JAN、INN)

(3) ステム

ポリエン系の抗生物質：-tricin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量：924.08

5. 化学名（命名法）

(1*R*, 3*S*, 5*R*, 6*R*, 9*R*, 11*R*, 15*S*, 16*R*, 17*R*, 18*S*, 19*E*, 21*E*, 23*E*, 25*E*, 27*E*, 29*E*, 31*E*, 33*R*, 35*S*, 36*R*, 37*S*) - 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 [3.3.1] nonatriaconta - 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 - heptaene - 36 - carboxylic acid (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：L-AMB（日本化学療法学会）

治験番号：SM-26000

7. CAS登録番号

1397-89-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～橙色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール（95）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「アムホテリシン B」による。

4. 有効成分の定量法

日局「アムホテリシン B」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥製剤

外観：バイアル（1 バイアル中日局アムホテリシン B 50 mg（力価）含有）

性状：黄色の塊又は粉末

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH5.0 ～ 6.0（本剤に注射用水 12mL を加えて振り混ぜ、4mg（力価）/mL とした場合）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中日局アムホテリシン B 50 mg（力価）

(2) 添加物

水素添加大豆リン脂質 213mg

ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 84mg

コレステロール 52mg

トコフェロール 0.64mg

精製白糖 900mg

コハク酸二ナトリウム六水和物 27mg

pH 調節剤 適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本品 1 バイアル〔50mg（力価）〕中に注射用水 12mL を加えて、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用すること。〔詳しい調製方法は図参照〕

このアムホテリシン B 4mg（力価）/mL の薬液を必要量シリンジに採取し、添付のフィルター（孔径 5 μ m）を取り付け、フィルターろ過しながら薬液を 5%ブドウ糖注射液（2.5mg/kg/日未満投与の場合 100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合 250mL が望ましい）で希釈して使用する。希釈にあたっては、必ず 5%ブドウ糖注射液を使用すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

1



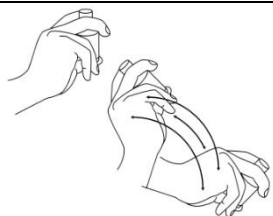
患者さんの体重にあわせ必要なバイアルを準備し、1 バイアルにつき注射用水 12mL を加える。

注意

- コアリング※防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。
- 溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの（生理食塩液等の電解質溶液等）は使用しないこと。

※コアリング：バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入をおこす現象。

- (解説) ・バイアルに注射用水を加える際、複数のバイアルを調製する場合であっても、注入用のシリンジには必ず 12mL の注射用水を採取し、1 バイアルずつ注入すること。
・生理食塩液等の電解質溶液等と配合すると薬液に濁りが生じてリポソームの分散性が低下する。



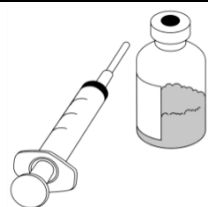
2

本剤は溶けにくいので、注射用水注入後、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。

注意

- 溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を認めた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けること。

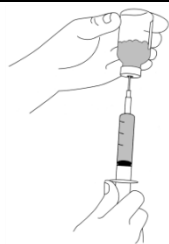
- (解説) 注射用水を添加後、直ちに振とうせずに放置した場合、注射用水により局部的に溶解した箇所が生じるおそれがある。



3

完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液 [4mg (力価) /mL] で泡立ちやすい。

4



溶解した本剤をシリンジに採取する。

注意

- 針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

- (解説) コアリング防止のため。

5



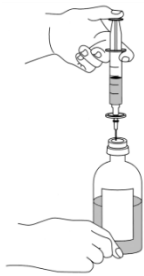
シリンジに添付のフィルター (孔径 5 μ m) を取り付ける。

注意

- 本フィルターは除菌フィルターではない。
- フィルターは汚染を避けるため、使用直前に開封し、速やかに使用すること。また、フィルターあるいはシリンジの接合部分 (先端部分) は直接触らないこと。
- 添付のフィルター (孔径 5 μ m) 以外のものを用いないこと。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用すること。

- (解説) 万が一、薬液中に固形物が生じた場合に見落とすおそれがあるため、孔径 5 μ m のシリンジフィルターを添付している。(「注射液の調製法」の溶解操作を行った場合、通常、固形物は生じない。)

国内で市販されている孔径 0.22、0.45、0.8 μ m の医療用シリンジフィルターでは、溶解薬液をろ過できないので用いないこと。

6 

採取した溶解薬液をフィルターろ過しながら 5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。

〈参考〉

- ・ 2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mL の 5%ブドウ糖注射液に希釈する。
- ・ 2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mL の 5%ブドウ糖注射液に希釈する。

注意

- 希釈には必ず 5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものは用いないこと。

添付のフィルターについては「取扱い上の注意」の項を参照すること。

(解説) 注射用水で溶解後、5%ブドウ糖注射液以外の輸液で希釈すると、溶解した本剤の分散状態に影響する。(「VIII-14. 適用上の注意」の項参照)

■取扱い上の注意

添付フィルター

- (1) アムピゾーム注射液の調製以外に使用しないこと。
- (2) 1 回限りの使用のみで再使用・再滅菌できない。
- (3) 包装が開いていたり、汚損したりしている場合、又はひび割れが確認された場合は、使用しないこと。
- (4) アルコールを含む消毒剤で拭かないこと。〔接続部分にひび割れが生じる可能性がある。〕
- (5) 10mL 以下の注射筒を使用しないこと。〔フィルターに過剰に圧力がかかり、最大使用圧力を超えることがある。〕
- (6) 過剰に圧がかかっている場合は、使用しないこと。〔フィルターに異物が捕捉されると、注射筒を押しにくくなる可能性がある。〕

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、水分、発熱性物質試験[※]、無菌試験[※]、定量法等

※：加速試験、苛酷試験（光）では実施せず

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5 $^{\circ}$ C \pm 3 $^{\circ}$ C	暗所	無色透明ガラスバイアル及びゴム栓（密封容器）、倒立	36 ヶ月	安定
	25 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C	暗所		36 ヶ月	安定
加速試験	35 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C	暗所		6 ヶ月	安定
苛酷試験（光）	25 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C	白色蛍光ランプ a)		a) 総照度 120 万 lux \cdot hr 以上 b) 総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m ² 以上	安定
		近紫外蛍光ランプ b)			

6. 溶解後の安定性

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法等

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
薬液の安定性 [4mg (力価) /mL ^{a)}]	5°C±3°C	暗所	無色透明ガラスバイアル及びゴム栓（密封容器）、倒立	0、3、7日間	安定*（7日間では脂質成分の分解物がわずかに増加する傾向が認められた。）
希釈液の安定性 [2mg (力価) /mL 及び0.2mg (力価) /mL ^{b)}]	25°C±2°C	白色蛍光ランプ (1500 lux)	輸液バック	0、6、24時間	安定*（24時間では脂質成分の分解物がわずかに増加する傾向が認められた。）

a)本剤に注射用水を加えて薬液とし、アムホテリシン B 濃度を 4mg (力価) /mL とした。

b)本剤に注射用水を加えて薬液とし、5%ブドウ糖注射液で 2 倍及び 20 倍に希釈してアムホテリシン B 濃度が 2mg (力価) /mL 及び 0.2mg (力価) /mL の希釈液を調製した。

※本剤は注射用水で溶解後、薬液は 2～8°C で最長 24 時間まで保存できる（禁凍結）。薬液を 5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6 時間以内に投与開始すること。（「VIII-14. 適用上の注意」の項参照）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤の溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの（生理食塩液等の電解質溶液等）は使用しないこと。溶解液の希釈には必ず 5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものは用いないこと。（「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照）

1) 溶解時：注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液による配合変化試験

本剤の溶解液として、注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液を使用した場合、規定の注射用水による溶解と比較して、生理食塩液では吸光度の増大等があり、溶解した本剤の分散状態に影響があることが示唆された。また、5%ブドウ糖注射液では分散状態の変化は確認されなかったが、調製された薬液が高張となることから使用を避ける必要がある。

2) 希釈時：溶解液と希釈液の組み合わせ変更による配合変化試験

本剤を注射用水で溶解後、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ポタコール（輸液）、ヴィーン D（輸液）に希釈した場合、規定の 5%ブドウ糖注射液による希釈と比較して、生理食塩液、ポタコール（輸液）、ヴィーン D（輸液）いずれも吸光度の増大等があり、溶解した本剤の分散状態に影響があることが示唆された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

11. 力価

アムホテリシン B (C₄₇H₇₃NO₁₇) としての重量を力価で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

アムホテリシン B の類縁物質（主に脱糖体）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

「V-2. 用法及び用量」の項参照

2. 用法及び用量

■効能・効果、用法・用量

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

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。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 真菌感染症

(1)アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。

(2)クロモブラストミコーシス (黒色分芽菌症) に対する本剤の有効性は確立されていない。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

(1)本剤は以下の 3 条件を満たす症例に投与すること。

・ 1 回の検温で 38℃以上の発熱、又は 1 時間以上持続する 37.5℃以上の発熱

・ 好中球数が 500/mm³ 未満の場合、又は 1,000/mm³ 未満で 500/mm³ 未満に減少することが予測される場合

・ 適切な抗真菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合

(2)発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

(3)発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

(解説)

1.-(1)本剤承認時の国内臨床試験では、92.4% (109 例/118 例) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められており、本剤の使用に当たっては、有効性と安全性の観点から本剤処方 of 適切性を十分検討する必要があることから設定した。

1.-(2)黒色真菌症は、黒色真菌の寄生形態に基づいて分類されており、「組織内の黒色真菌が硬壁細胞 (sclerotic cell) として認められる場合をクロモブラストミコーシス (chromoblastomycosis : 黒色分芽菌症)」、「組織内の黒色真菌が sclerotic cell ではなく菌糸や孢子連鎖として認められる場合をフェオヒフオミコーシス (phaeohyphomycosis : 黒色菌糸症)」と大別している。クロモブラ

トミコシスに対する治療薬としてアムホテリシン B は推奨されておらず²⁾、本剤の有効性も確立されていないため、設定した。

<参考>³⁾

深在性真菌症の診断法

【確定診断法】

- ① 真菌学的検査法（培養検査、顕微鏡検査（鏡検））：各種臨床検体（血液、髄液などの無菌的検体あるいは喀痰などの汚染検体）の真菌培養による診断および顕微鏡観察による診断。
- ② 病理組織学的検査：感染組織（生検、外科手術材料など）の炎症反応の質的評価と組織変容の程度の評価。さらに適切な染色法を選択し、組織内菌要素の可視化と菌形態の詳細把握により診断。

【補助診断法】

- ① 血清診断：β-D-グルカン、カンジダ属のマンナン抗原、クリプトコッカス属のグルクロノキシロマンナン（GXM）抗原、アスペルギルス属のガラクトマンナン（GM）抗原などの検出による診断。
- ② 遺伝子診断：各種 PCR 法（GeniQ-カンジダ、GeniQ-アスペルギルス、ニューモシスチス遺伝子診断）によるカンジダ属、アスペルギルス属、ニューモシスチス属の特異的検出による診断。
- ③ 画像診断：胸部 CT、腹部 CT、腹部エコー、頭部 CT、頭部 MRI などによる診断
- ④ 抗真菌薬感受性測定：培養検査で原因真菌が分離、同定された場合、標準的 *in vitro* 薬剤感受性測定法を用いて各種抗真菌薬に対する感受性を測定し、適切な抗真菌化学療法の実施に活用。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1.投与時間関連反応（発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛、骨痛等）が発現した場合は、点滴を一時中断し、患者の様子をみながら点滴速度を遅らせて投与を再開するなどの措置をとること。投与時間関連反応の予防あるいは治療には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2.本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。

（解説）

1.CCSI（Company Core Safety Information；企業中核安全性情報）を参考に設定した。

投与時間関連反応（Infusion-Related Reactions；IRR）とは、本剤点滴投与時に本剤投与と関連して発現した有害事象（副作用を含む）をいう。

投与時間関連反応の予防や治療としては下記の方法が有効と考えられる。

①点滴速度を遅らせる。

海外臨床試験において、点滴注入時間が長くなるにつれて投与時間関連反応の発現率が段階的に低くなる傾向が認められた。

<参考>

海外臨床試験において、点滴注入時間 1 時間以上 2 時間以下、2 時間を超え 3 時間以下及び 3 時間を超え 4 時間以下の各症例における投与時間関連反応の発現率は、それぞれ 75.5%、63.8%及び 59.5%であった。

②対症療法としてジフェンヒドラミン（抗ヒスタミン剤）、アセトアミノフェン（解熱鎮痛剤）、ヒドロコルチゾン（副腎ホルモン剤）等を投与する。

ヒドロコルチゾン（副腎ホルモン剤）は、本剤との併用により低カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、「併用注意」に設定している（「Ⅷ-7-(2)併用注意とその理由」の項参照）。

2.本剤は、既存の注射用アムホテリシン B 製剤と異なり、初回投与時から漸増する用法・用量ではないが、臨床試験において本剤の投与量に相関して副作用の発現率上昇が認められている。高用量（特に最大 1 日投与量）を投与する場合には副作用の発現に十分注意すること。

国内第 I / II 相試験における投与量別副作用発現率

	投与量		
	1.0mg/kg/日	2.5mg/kg/日	5.0mg/kg/日
副作用発現率 (発現症例/症例数)	71.4% (10 例/14 例)	88.9% (8 例/9 例)	100% (9 例/9 例)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験

国内で成人患者（年齢：16～79歳）を対象に実施された臨床試験（投与量 1.0～5.0mg/kg/日）のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記のとおりで、総有効率は 47.3%（35/74）であった。

真菌感染症別臨床効果（成人）

真菌感染症疾患名		有効例数/症例数 (有効率)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	8/15 (53.3%)
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	6/9 (66.7%)
	肺アスペルギルス症*	3/5
	アスペルギローマ	4/19 (21.1%)
	その他のアスペルギルス感染症	3/7 (42.9%)
	合計	24/55 (43.6%)
カンジダ症	カンジダ血症	6/12 (50.0%)
	播種型カンジダ症	3/4
	合計	9/16 (56.3%)
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	2/2
	クリプトコッカス髄膜（脳）炎	0/1
	合計	2/3
合計		35/74 (47.3%)

※一部の試験では「侵襲性肺アスペルギルス症」「慢性壊死性肺アスペルギルス症」の区別がされなかったため「肺アスペルギルス症」とした。

2)製造販売後臨床試験（小児：16歳未満）

国内で小児患者 39 例（年齢：0～15 歳）を対象として実施された製造販売後臨床試験（投与量 1.0～5.0 mg/kg/日）のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記の通りで、試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）のうち総合効果が評価可能であった 17 例（年齢：1～14 歳）の総有効率は 52.9%（9/17）であった。

真菌感染症別臨床効果（小児：1～14 歳）

真菌感染症疾患名		有効例数/症例数 (有効率)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	2/3
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	0/1
	その他のアスペルギルス症	1/1
	合計	3/5 (43.6%)
カンジダ症	カンジダ血症	1/5
	肝・脾カンジダ	0/1
	合計	1/6 (16.7%)
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	1/1
その他の真菌感染症		4/5
合計		9/17 (52.9%)

なお、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症では、PPS の 5 例（年齢：7～15 歳）において臨床的な改善は認められなかった。

3)海外臨床試験

①クリプトコッカス髄膜炎

海外で実施された HIV 陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりであった。

HIV 陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者における有効率

投与量	3mg/kg/日	6mg/kg/日
評価項目		
2 週後の有効率 ^{※1)}	35/60 (58.3%)	36/75 (48.0%)
10 週後の有効率 ^{※2)}	27/40 (67.5%)	42/57 (73.7%)

※1) 髄液培養の陰性化で評価

※2) 臨床効果と髄液培養の陰性化で評価

②発熱性好中球減少症

海外で実施された発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりで、主要評価項目である総合臨床効果は 49.9%（171/343）であった。

発熱性好中球減少症患者における有効率

投与量	1.5～6.0mg/kg/日
評価項目	
総合臨床効果	171/343 (49.9%)
治験薬投与終了後 7 日間の生存	318/343 (92.7%)
好中球減少期間中の解熱	199/343 (58.0%)
新たな真菌感染症の発症なし ^{※1)}	294/343 (85.7%)
毒性又は無効で早期の投与中止なし	294/343 (85.7%)

※1) 新たな確定真菌感染症又は推定真菌感染症のどちらも発症なしの場合を示す。「新たな確定真菌感染症に限定した発症なし」では、327/343（95.3%）であった。

③ヒストプラズマ症

海外で実施された AIDS 患者に併発した中等度から重度の播種性ヒストプラズマ症を対象とした臨床試験成績における有効率は 88.2% (45/51) であった⁴⁾。

4) Johnson, P. C. et al. : Annals of Internal Medicine., 137: E-105,2002

④リーシュマニア症

海外で実施された内臓型リーシュマニア症患者を対象とした臨床試験成績における有効率は、免疫能が正常の患者で 98.9% (89/90) 及び免疫不全状態の患者で 94.7% (18/19) であった。またフォローアップ時の再発率は、免疫能が正常の患者で 4.6% (4/87) 及び免疫不全状態の患者で 88.2% (15/17) であった⁵⁾。

5)大日本住友製薬資料：内臓型リーシュマニア症における有効性

(3) 臨床薬理試験

①国内臨床試験

第 I / II 相試験において、深在性真菌症患者に対し、本剤を 1.0mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5.0mg/kg/日の用量で、7～14 日間投与した時の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤の総合効果は有効率 33.3% (8/24) であった。安全性については、副作用（自他覚所見・臨床検査値異常変動）の種類、頻度は投与量が増すにつれ増加する傾向にあった。

②海外臨床試験

癌化学療法又は骨髄移植実施中の成人患者に対し、1.0mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5.0mg/kg/日及び 7.5mg/kg/日の用量で、7～14 日間投与した時の安全性を検討した。その結果、本剤は投与量 1.0mg/kg/日から 7.5mg/kg/日において安全であり、7.5mg/kg/日においても最大耐用量には達しないことが示された⁶⁾。

6) Walsh, TJ. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 42: 2391-2398, 1998

(4) 探索的試験

・国内臨床試験

国内第 II 相試験において、深在性真菌症患者に対し、本剤を初回投与量 2.5mg/kg/日、症状・効果等により 1.0～5.0mg/kg/日の範囲で増減して原則 3 週間、最長 12 週間点滴静注投与し、有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤のカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症に対する有効性が示唆された。また、本剤により発現する重篤な副作用の多くは、適切な処置により回復することが示唆された。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

・海外臨床試験

好中球減少症患者における不明熱及び確定真菌感染症を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、本剤（1.0mg/kg/日、3.0mg/kg/日）と注射用アムホテリシン B 製剤（1.0mg/kg/日）の有効性、安全性を検討した。その結果、本剤の有効性、安全性が確認された⁷⁾。

7) Prentice, HG. et al. : Br. J. Haematol., 98: 711-718, 1997

発熱性好中球減少症患者の経験的治療における本剤と注射用アムホテリシン B 製剤の無作為化二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性、安全性が確認された⁸⁾。

8) Walsh, TJ. et al. : N. Engl. J. Med., 340: 764-771, 1999

HIV 陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、2 投与量（3mg/kg 又は 6mg/kg）の本剤又は注射用アムホテリシン B 製剤（0.7mg/kg）を少なくとも 2 週間投与した後に、フルコナゾール（400mg）8 週間投与に切り換えた場合の安全性、有効性を検討した。その結果、本剤の有効性、安全性が確認された。

3) 安全性試験

①国内臨床試験

国内第Ⅱ相継続試験において、深在性真菌症患者 11 例において、長期投与時の本剤の有効性及び安全性を検討した。総投与日数は 94 日間～303 日間（中央値は 157 日間）で、真菌感染症の悪化又は再燃を防ぎ、臨床症状や画像所見、真菌学的効果、血清学的効果を改善することが認められた。安全性については、長期投与による新たに注意すべき副作用の発生、及び特定の副作用の頻度上昇は認められなかった。

②海外臨床試験

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に対し、7.5mg/kg、10.0mg/kg、12.5mg/kg、15.0mg/kg で投与し、本剤の最大耐用量（癌、骨髄移植等による免疫抑制状態の成人患者に、重篤な侵襲性真菌感染症の治療のために、安全に投与することができる最高静脈内投与量）を検討した。腎毒性（血清クレアチニン値が投与前値の 2 倍以上で且つ 1.2mg/dL を超えた症例）は各投与群で同様の割合で認められ、用量相関性は認められなかった。最大耐用量は決定されなかった⁹⁾。

9) Walsh, T.J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 45: 3487-3496, 2001

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

・特定使用成績調査（長期）

本剤の使用実態を調査し、安全性及び有効性に関する問題点等を把握することを目的に実施された。

〔結果〕

安全性解析対象症例 473 例の副作用発現率は 59.4%（281/473 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時の国内臨床試験における副作用発現率 92.4%（109/118 例）を上回ることにはなかった。主な副作用は、低カリウム血症 30.7%（145/473 例）・血中カリウム減少 5.7%（27/473 例）、腎機能障害 10.4%（49/473 例）・腎障害 3.8%（18/473 例）、血中クレアチニン増加 7.2%（34/473 例）、肝機能異常 5.9%（28/473 例）であった。

有効性解析対象症例 357 例のうち、真菌感染症（アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコッカス症）における有効率は 66.9%（166/248 例）であり、症例の選択基準、有効性の評価基準等が異なるため、直接比較はできないが、承認時の国内臨床試験の有効率 47.3%（35/74 例）を下回ることにはなかった。また、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の有効率は 68.8%（75/109 例）であった。

・特定使用成績調査（肺アスペルギルス症）

肺感染症としての肺アスペルギルス症に対する使用実態下における本剤の投与状況を把握し、使用理由別〔（狭義の）アスペルギローマと慢性壊死性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症〕、合併する肺病変の種類別、本剤の投与量別の有効性、安全性に関する情報を収集することを目的に実施された。

〔結果〕

安全性解析対象症例 65 例の副作用発現率は 53.8%（35/65 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時の国内臨床試験における副作用発現率 92.4%（109/118 例）を上回ることにはなかった。主な副作用は、低カリウム血症 23.1%（15/65 例）、血中カリウム減少 9.2%（6/65 例）、肝機能異常 6.2%（4/65 例）であった。

有効性解析対象症例 59 例の有効率は 57.6%（34/59 例）であり、症例の選択基準、有効性の評価基準等が異なるため、直接比較はできないが、承認時の国内臨床試験のアスペルギルス症（アスペルギローマ、肺アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症）の有効率 43.8%（21/48 例）を下回ることにはなかった。

・特定使用成績調査（クリプトコッカス髄膜炎）

使用実態下における本剤の投与状況を把握し、合併症別（HIV 合併症例と HIV 非合併症例）、本剤の投与量別の有効性、安全性に関する情報を収集する目的で実施された。

〔結果〕

安全性解析対象症例 18 例の副作用発現率は 77.8%（14/18 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時の国内臨床試験における副作用発現率 92.4%（109/118 例）を上回ることにはなかった。主な副作用は、低カリウム血症 50.0%（9/18 例）、腎機能障害 33.3%（6/18 例）等であった。

有効性解析対象症例 16 例の有効率は 81.3%（13/16 例）であった。なお、承認時の国内臨床試験ではクリプトコッカス髄膜炎は 1 例のみで、無効であった。

・特定使用成績調査（発熱性好中球減少症）³⁹⁾

真菌感染が疑われる日本人の発熱性好中球減少症患者に対する本剤の適正使用状況を把握し、安全性及び有効性を検討する目的で実施された。

〔結果〕

安全性解析対象症例 424 例の副作用発現率は 61.1%（259/424 例）であった。主な副作用は、低カリウム血症 45.3%（192/424 例）、血中クレアチニン増加 11.6%（49/424 例）、発疹 3.3%（14/424 例）、肝機能異常 3.3%（14/424 例）であった。

有効性解析対象症例 399 例のうち、初回投与量が 2.5mg/kg/日であった 61 例における総合臨床効果は 52.5%（32/61 例）で認められた。各評価項目での成績は、投与終了時の解熱が 65.6%（40/61 例）、新たな真菌感染症の発症なしが 98.4%（60/61 例）、投与終了後 7 日間以上の生存が 91.8%（56/61 例）、毒性または無効による投与中止なしが 70.5%（43/61 例）であった。

・小児深在性真菌症患者に対する製造販売後臨床試験

小児（16 歳未満）深在性真菌症患者を対象に有効性、安全性を検討する目的として実施された。

本試験では、本剤が投与された 39 例全例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」という。）及び安全性解析対象集団とされた。また、有効性については、FAS 及び PPS（確定診断例又は臨床的診断例と判定された症例における試験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set、以下、「PPS」という。））にて判定した。

〔結果〕

安全性解析対象集団 39 例の副作用発現率は、92.3%（36/39 例）であった。主な副作用は、 β_2 ミクログロブリン増加 11 例、血中カリウム減少、低カリウム血症各 10 例、AST 増加、ALT 増加、血中尿素増加各 9 例、嘔吐、血中クレアチニン増加各 8 例であった。血中カリウム減少と低カリウム血症を併せたカリウム値の低下の副作用発現率は 51.3%（20/39 例）と最も多かった。有効性の解析対象集団は、FAS では確定診断例及び臨床的診断例 27 例、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（以下、FN という。）例 12 例の計 39 例であり、PPS では確定診断例及び臨床的診断例 18 例、真菌感染が疑われる FN 例 5 例の計 23 例であった。

確定診断例及び臨床的診断例での FAS の有効率は、33.3%（9/27 例）であり、PPS では 52.9%（9/17 例）^{※)}であった。

また、真菌感染が疑われる FN での有効性については、FAS では 12 例中 6 例で何れかの評価項目（発熱を含む臨床症状の改善や画像検査・内視鏡検査所見）の改善が認められたが、有効性評価に影響を与える併用薬を投与していたため全例、PPS から除外された。

※)：有効性の解析対象のうち、PPS では効果判定不能患者（1 例）は評価除外対象症例である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

注) 本剤の承認された 1 日用量は、アムホテリシン B として 2.5mg（力価）/kg（但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては 4mg（力価）/kg）である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて 5mg（力価）/kg まで投与できる（但し、クリプトコッカス髄膜炎においては 6mg（力価）/kg まで）。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポリエンマクロライド系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗真菌作用

アムホテリシン B のリボソーム製剤である本剤は、アムホテリシン B と同様にカンジダ属、アスペルギルス属、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）、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及びブラストミセス属等の病原真菌に対して *in vitro* 抗真菌活性を示し、その作用は殺真菌的である。また、マウスの播種性カンジダ症、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症及びクリプトコッカス髄膜炎、播種性接合菌症、播種性及び肺コクシジオイデス症、播種性ヒストプラズマ症、肺ブラストミセス症及びウサギのコクシジオイデス髄膜炎に対して、防御あるいは治療効果を示す¹⁰⁻¹⁵⁾。

2) リーシュマニア原虫に対する作用

本剤はアムホテリシン B と同様にリーシュマニア原虫に対して *in vitro* 抗原虫活性を示し、マウスのリーシュマニア症に対して治療効果を示す。

3) 作用機序

本剤の有効成分であるアムホテリシン B は、真菌及びリーシュマニア原虫のそれぞれの細胞膜成分であるエルゴステロール及びエビステロールに高い親和性を持ち、これらのステロールと結合することにより、細胞膜の透過性を高め、細胞質成分を漏出させることで真菌及びリーシュマニア原虫を死滅させる。一方、アムホテリシン B は動物細胞の細胞膜成分であるコレステロールに対しても、親和性は低いものの結合し、細胞傷害性を示す。

本剤は、リボソームのコレステロールを含む脂質二重膜中にアムホテリシン B を保持することにより、真菌及びリーシュマニア原虫に対する膜傷害活性を維持しつつ、動物細胞に対する膜傷害活性が低減されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① *in vitro* 抗真菌活性の評価

真菌標準株及び臨床分離株に対する本剤 (L-AMB) の抗真菌活性、及び殺真菌活性を対照薬剤として既存の注射用アムホテリシン B 製剤 (dAMPH-B) と比較検討した。その結果、本剤は dAMPH-B と同様に各種真菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示し、その活性 (MIC) は大部分の菌株で dAMPH-B と同等～1/4 であった。

真菌標準株に対する抗真菌スペクトル

使用菌株	MIC (µg/mL) ^{a)}	
	L-AMB	dAMPH-B
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	1	1
<i>Candida albicans</i> ATCC90028	2	0.5
<i>Candida albicans</i> ATCC90029	1	0.5
<i>Candida albicans</i> KB-8	1	0.5
<i>Candida glabrata</i> ATCC90030	2	0.5
<i>Candida glabrata</i> MTU14002	0.5	0.25
<i>Candida glabrata</i> TIMM1064	2	0.5
<i>Candida guilliermondii</i> MTU12046	2	0.5
<i>Candida krusei</i> MTU12041	16	1
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC90018	4	1
<i>Candida parapsilosis</i> MTU12043	2	0.5
<i>Candida pseudotropicalis</i> MTU12037	2	0.5

使用菌株	MIC (µg/mL) ^{a)}	
	L-AMB	dAMPH-B
<i>Candida stellatoidea</i> MTU12045	1	0.5
<i>Candida tropicalis</i> MTU12032	1	0.5
<i>Candida utilis</i> IFO0396	0.5	0.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC90112	1	0.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC90113	2	0.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> TIMM0416	0.5	0.125
<i>Cryptococcus neoformans</i> TIMM0417	0.5	0.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> TIMM0418	0.125	0.063
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC9763 ^{b)}	1	0.5
<i>Aspergillus flavus</i> IFO5839	64	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO5840	2	0.5
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO7080	2	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO8868	2	0.5
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO9733	2	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> MTU6001	8	1
<i>Aspergillus niger</i> IFO4407	1	0.5
<i>Aspergillus niger</i> IFO6342	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i> IFO7078	>64	1
<i>Cladosporium carrionii</i> TIMM0337 ^{b)}	1	0.25
<i>Exophiala dermatitidis</i> TIMM0439 ^{b)}	1	0.25
<i>Geotrichum candidum</i> IFO4598 ^{b)}	4	1
<i>Rhizopus oryzae</i> IFO4705 ^{b)}	0.25	≤0.125
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> IFO7522 ^{b)}	1	0.25

a)最小発育阻止濃度：微量液体希釈法を用い、接種菌量 10³ cfu(conidia)/mL で測定した。

b)本剤適応外菌種

臨床分離株に対する抗真菌活性

使用菌株 (n)	薬剤	MIC (µg/mL) ^{a)}			MFC (µg/mL) ^{b)}		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MFC ₅₀	MFC ₉₀
<i>Candida albicans</i> (20)	L-AMB	1~4	2	2	4~>16	16	>16
	dAMPH-B	0.5~1	0.5	0.5	0.5~2	0.5	1
<i>Candida spp.</i> (7) ^{c)}	L-AMB	2			2~>16		
	dAMPH-B	0.5~1			0.5~2		
<i>Cryptococcus neoformans</i> (8)	L-AMB	0.5~2			2~4		
	dAMPH-B	0.25~0.5			0.5~1		
<i>Aspergillus fumigatus</i> (13)	L-AMB	0.5~2	2	2	1~32	2	16
	dAMPH-B	0.5	0.5	0.5	0.5~4	0.5	1
<i>Aspergillus flavus</i> (5)	L-AMB	4~32			4~32		
	dAMPH-B	0.5			0.5		
<i>Aspergillus niger</i> (6)	L-AMB	0.5~1			0.5~1		
	dAMPH-B	0.25~0.5			0.25~0.5		

a)最小発育阻止濃度：微量液体希釈法を用い、接種菌量 10⁴ cfu(conidia)/mL で測定した。

b)最小殺真菌濃度：接種菌量の 99%以上を殺菌する最も低い薬剤濃度

c)*C. glabrata* (3), *C. parapsilosis* (1), *C. tropicalis* (3)

Aspergillus 株に対する抗真菌活性

使用菌株	MIC (µg/mL) ^{a)}		MFC (µg/mL) ^{b)}	
	L-AMB	dAMPH-B	L-AMB	dAMPH-B
<i>Aspergillus niger</i> SP-20087	0.5	0.5	1	0.5
<i>Aspergillus niger</i> SP-20091	0.5	0.25	1	0.25
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO8868	4	1	8	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFO9733	4	1	512	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> H11-20	4	1	16	1
<i>Aspergillus flavus</i> SP-20082	8	1	8	1
<i>Aspergillus flavus</i> IFO5839	128	1	128	1

a)最小発育阻止濃度：微量液体希釈法を用い、接種菌量 10^4 conidia/mL で測定した。

b)最小殺真菌濃度：接種菌量の 99%を上回る殺真菌を呈する最も低い薬剤濃度

L-AMB は各種の接合菌に対して *in vitro* 抗真菌活性を示し、その活性は D-AMB の活性の 1/8 を概ね下回らなかった。

接合菌に対する *in vitro* 抗真菌活性

菌種	株数	MIC or MIC range (µg/mL)	
		L-AMB	D-AMB
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0.25, 0.5, 0.5, 64	0.25, 0.25, 0.25, 1
<i>Mucor circinelloides</i>	2	0.12, 0.12	0.06, 0.06
<i>Mucor mucedo</i> ‡	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> ‡	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 §

方法：液体希釈法 測定培地：RPMI 1640/165 mM MOPS (pH7.0) § AMPH-B

接種菌量： 10^3 cfu (conidia)/mL, † 10^4 cfu (conidia)/mL 培養条件：35°C (‡ 25°C), 2~3 日

L-AMB の MIC が 32µg/mL であった *Exophiala jeanselmei* の 1 株及び *Fonsecaea pedrosoi* の 1 株を除き、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 L-AMB の *in vitro* 抗真菌活性は D-AMB の 1/16 を下回らなかった。

黒色真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性

菌種	株数	MIC (µg/mL)	
		L-AMB	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
<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 richardsiae</i>	2	16, 16	1, 2
<i>Phialophora verrucosa</i>	3	1, 8, 8	0.25, 0.5, 2

方法：液体希釈法 測定培地：RPMI 1640/165 mM MOPS (pH7.0) † AMPH-B

接種菌量： 10^3 cfu (conidia)/mL 培養条件：35°C (* 25°C), 3~7 日

L-AMB はブラストミセス属に対して D-AMB (MIC : 0.5µg/mL) と比べて 4 倍強い活性 (MIC : 0.125µg/mL) を示した。コクシジオイデス属に対する L-AMB の *in vitro* 抗真菌活性は D-AMB の 1/4 を

下回らなかった。ヒストプラズマ属に対する D-AMB の MIC は 0.125~1µg/mL であり、その他の二形性真菌に対する MIC と同程度であった。

二形性真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性

菌種	株数	MIC or MIC range (µg/mL)	
		L-AMB	D-AMB
<i>Blastomyces dermatitidis</i> *	1	0.125	0.5
<i>Coccidioides immitis</i> †	25	0.25 - 1	0.125 - 0.5
<i>Coccidioides</i> spp. †	2	0.5 - 1	0.25 - 0.5
<i>Histoplasma capsulatum</i> §,	24	-	0.125 - 1 ¶

方法：液体希釈法 測定培地：* synthetic amino-acid medium fungal, † antibiotic medium 3, ‡ modified McVeigh-Morton medium (pH7.0), § RPMI 1640/165 mM MOPS (pH7.0)
接種菌量：10²~10⁵ cfu (cells)/mL 培養条件：35°C, 2~3 日、||37°C, 2~6 日、AMPH-B

L. major のプロマスチゴートに対して L-AMB は D-AMB と同様に *in vitro* 抗原虫活性を示した。L-AMB の ED₅₀ は約 3µg/mL であり、D-AMB の 3~6 倍であった。

Leishmania major のプロマスチゴートに対する *in vitro* 抗原虫活性

原虫種	ED ₅₀ (µg/mL) (95%信頼区間)	
	L-AMB	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：生存原虫数より直線回帰分析より算出

L-AMB は D-AMB と同様に *Leishmania* のアマスチゴートに対する *in vitro* 抗原虫活性を示し、1 例 (*L. donovani* L-82, PEM, CD-1) を除き、その活性は D-AMB の 1/9 を下回らなかった。

動物細胞内における各種 *Leishmania* のアマスチゴートに対する *in vitro* 抗原虫活性

原虫種	細胞	マウス	ED ₅₀ or IC ₅₀ (µg/mL)	
			L-AMB	D-AMB
<i>Leishmania donovani</i> L-82 *	PEM	CD-1	1.5	0.013
<i>Leishmania donovani</i> L-82 *	THP-1	-	1.0	0.18
<i>Leishmania donovani</i> L-82 †	PEM	BALB/c	0.05	0.03
<i>Leishmania donovani</i> L-82 †	PEM	C.B-17 scid	0.11	0.06
<i>Leishmania donovani</i> DD8Wild type ‡	PEM	CD-1	0.042	0.041
<i>Leishmania donovani</i> DD8AMB-R ‡,	PEM	CD-1	0.657	0.751
<i>Leishmania major</i> JISH118 §	PEM	CD-1	2.0	0.6
<i>Leishmania major</i> NEALP §	PEM	CD-1	1.8	0.2

培養条件：* 10%ウシ胎児血清添加 RPMI, 37°C, 5%CO₂, 5 日, † 10%ウシ胎児血清添加 DMEM, 37°C, 5%CO₂, 3 日, ‡ 10%ウシ胎児血清添加 RPMI, 37°C, 5%CO₂, 4 日, § 10%ウシ胎児血清添加 RPMI, 34°C, 5%CO₂, 5 日
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 || AMPH-B 耐性

② *in vivo* 抗真菌活性

アスペルギルス属及び *C. albicans* を用いた播種性真菌症モデルであるマウス全身感染モデル及び免疫不全マウス全身感染モデル、侵襲性肺アスペルギルス症モデルである免疫不全マウス *A. fumigatus* 呼吸器感染モデル、クリプトコッカス症モデルであるマウスクリプトコッカス髄膜炎モデルにおいて、感染防御効果及び治療効果を検討した。その結果、一部の感染モデルを除き、本剤の低用量 (1mg/kg) 投与時の感染防御効果及び治療効果は、dAMPH-B の最大用量である 10mg/kg 投与時と同程度であること、本剤の最大用量である 10mg/kg 投与時では dAMPH-B を上まわる感染防御効果ならびに治療効果を有することが示された。

・アスペルギルス症モデルにおける効果 (*in vivo*：マウス) ¹⁰⁾

菌株(conidia/mouse) ^{a)}	薬剤 ^{b)}		生存日数 ^{c)} 中央値 (日)	最終生存率 ^{c)} (%)	ED ₅₀ (mg/kg) ^{d)} [95% 信頼区間]
	種類	投与量(mg/kg)			
<i>A. fumigatus</i> IFO8868 (3×10 ⁷)	溶媒対照	—	2	0	—
	L-AMB	0.03	2	0	238 [1.45-4.15]
		0.1	3	0	
		0.3	4	0	
		1	6	20	
		3	>30	50	
		10	>30 ^{e)}	100	
	dAMPH-B	0.03	1	0	ND
		0.1	3	0	
		0.3	3	0	
1		23	40		
<i>A. fumigatus</i> H11-20 (3×10 ⁷)	溶媒対照	—	1.5	0	—
	L-AMB	0.03	2	0	1.73 [1.08-2.79]
		0.1	6.5	0	
		0.3	6.5	0	
		1	7	20	
		3	>30	80	
		10	>30 ^{f)}	100	
	dAMPH-B	0.03	1	0	ND
		0.1	2	0	
		0.3	4.5	10	
1		15	30		
<i>A. fumigatus</i> IFO9733 (3×10 ⁷)	溶媒対照	—	2	0	—
	L-AMB	0.03	2.5	0	238 [1.45-4.15]
		0.1	3.5	0	
		0.3	4	0	
		1	4.5	20	
		3	>30	50	
		10	>30 ^{f)}	100	
	dAMPH-B	0.03	2	0	ND
		0.1	2	0	
		0.3	3	0	
1		7.5	30		
<i>A. niger</i> SP-20087 (3×10 ⁷)	溶媒対照	—	3	0	—
	L-AMB	0.03	4	10	1.50 [0.74-3.73]
		0.1	9	10	
		0.3	7	0	
		1	22	20	
		3	>30	70	
		10	>30 ^{g)}	100	
	dAMPH-B	0.03	3	0	ND

菌株(conidia/mouse) ^{a)}	薬剤 ^{b)}		生存日数 ^{c)} 中央値 (日)	最終生存率 ^{c)} (%)	ED ₅₀ (mg/kg) ^{d)} [95% 信頼区間]
	種類	投与量(mg/kg)			
<i>A. niger</i> SP-20091 (3×10 ⁷)	溶媒対照	—	1.5	0	
	L-AMB	0.03	0	0	2.59 [1.53-4.93]
		0.1	0	0	
		0.3	0	10	
		1	2	0	
		3	>30	50	
	dAMPH-B	0.03	0	0	0.68 [0.37-2.52]
		0.1	2	10	
		0.3	2	10	
		1	>30 ^{h)}	70	
<i>A. flavus</i> SP-20082 (2×10 ⁶)	溶媒対照	—	3	0	—
	L-AMB	0.03	4.5	0	100 [NE]
		0.1	3.5	0	
		0.3	4	0	
		1	8.5	0	
		3	14	0	
	dAMPH-B	0.03	4	0	ND
		0.1	3	0	
		0.3	4.5	0	
		1	8	0	
<i>A. flavus</i> IFO5839 (5×10 ⁶)	溶媒対照	—	3	0	—
	L-AMB	0.03	3	0	ND
		0.1	3	0	
		0.3	3	0	
		1	3.5	0	
		3	5.5	0	
	dAMPH-B	0.03	3.5	0	ND
		0.1	3.5	0	
		0.3	4	0	
		1	6	0	

a)全マウス静脈内接種することにより感染

b)感染 4 時間後に薬剤を静脈内に単回投与

c)感染 30 日後のマウスの生存率 (n=10)

d)ND;ED₅₀ 算出できず、NE;95%信頼区間算出できず

e)p<0.05 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

f)p<0.01 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

g)p<0.001 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

h)p<0.001 (L-AMB 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

i)p<0.0005 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

・アスペルギルス症モデルにおける効果 (*in vivo*: 免疫不全マウス) a) 10,11)

モデル	菌株(conidia/mouse) ^{b)}	薬剤 ^{c)}		生存日数 ^{d)} 中央値 (日)	最終生存率 ^{d)} (%)	ED ₅₀ (mg/kg) ^{e)} [95% 信頼区間]
		種類	投与量(mg/kg)			
全身感染	<i>A.fumigatus</i> H11-20 (5×10 ⁵)	溶媒対照	—	3.5	0	—
		L-AMB	0.03	3	0	3.18 [1.91-5.19]
			0.1	4	0	
			0.3	4	0	
			1	6	0	
			3	>30	60	
			10	>30 ^{f)}	90	
		dAMPH-B	0.03	3	0	ND
			0.1	3	0	
			0.3	4	0	
1	15.5		30			
呼吸器感染	<i>A.fumigatus</i> H11-20 (2×10 ⁷)	溶媒対照	—	2	0	—
		L-AMB	1	3.5	10	4.16 [1.85-14.5]
			3	>30	50	
			10	>30 ^{f)}	70	
		dAMPH-B	1	3	10	—

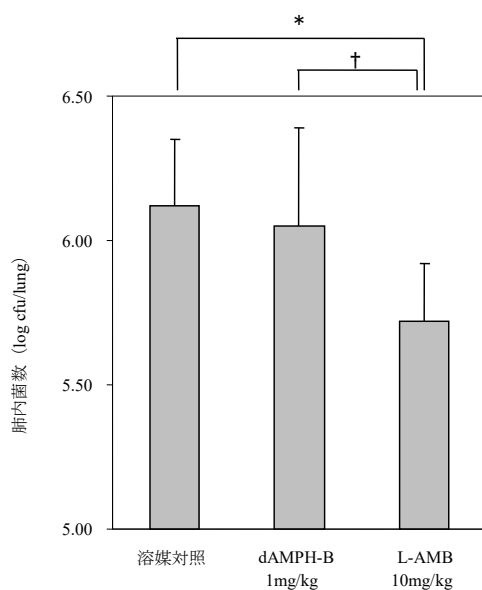
a) シクロfosファミド投与により白血球数を減少させて作成

b) 全身感染；静脈内接種することにより感染、呼吸器感染；肺内に接種することにより感染

c) 感染 4 時間後に薬剤を静脈内に単回投与 d) 感染 30 日後のマウスの生存率 (n=10)

e) ND; ED₅₀ 算出できず f) p<0.05 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

免疫不全マウスの *Aspergillus* 呼吸器感染モデルにおける肺内菌数減



シクロfosファミド投与により白血球数を減少させた ddY 系雄性マウス (5 週齢) に *A. fumigatus* H11-20 株を 1.85×10^7 cfu/lung で肺内に接種することにより感染させ、感染 4 時間後に薬剤を静脈内に投与した。感染 1 日後における各群の肺内菌数を平均値±標準偏差で示した (n=10)。

* 溶媒対照群の肺内菌数に対して Dunnett の多重比較を用いた検定 (P=0.0036)

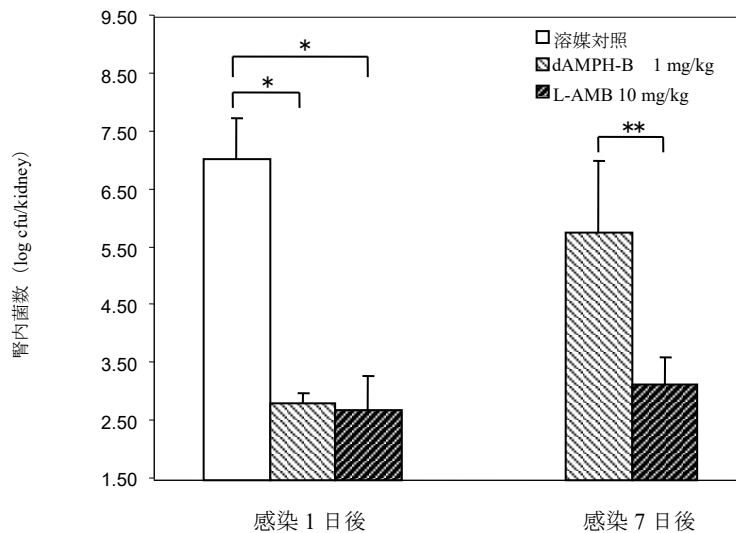
† dAMPH-B の肺内菌数に対する t 検定 (P=0.0142)

・ *Candida* 症モデルにおける効果 (*in vivo* : マウス)

モデル ^{a)}	菌株(cfu/mouse) ^{b)}	薬剤 ^{c)}		生存日数 ^{d)} 中央値 (日)	最終生存率 ^{d)} (%)	ED ₅₀ (mg/kg) ^{e)} [95% 信頼区間]		
		種類	投与量(mg/kg)					
免疫正常	<i>C. albicans</i> KB-8 (8.9×10 ⁶)	溶媒対照	—	1	0	—		
		L-AMB	0.03	0	0	2.80 [1.64-4.88]		
			0.1	0.5	0			
			0.3	0	0			
			1	0	10			
			3	>31	60			
			10	>31 ^{f)}	90			
		dAMPH-B	0.03	0	0	ND		
			0.1	0	0			
			0.3	3.5	0			
			1	14.5	0			
		免疫不全	<i>C. albicans</i> ATCC90029 (4.14×10 ⁵)	溶媒対照	—	1	0	—
				L-AMB	0.03	1	0	1.39 [0.86-2.19]
					0.1	1	0	
0.3	2.5				0			
1	5				30			
3	>30 ^{f)}				90			
10	>30 ^{g)}				100			
dAMPH-B	0.03			1	0	ND		
	0.1			2	0			
	0.3			3	0			
	1			19.5	0			

a) 免疫不全；シクロfosファミド投与により白血球数を減少させて作成 b) 全身感染；静脈内接種することにより感染
c) 感染 4 時間後に薬剤を静脈内に単回投与 d) 感染 31 日後（免疫正常）又は 30 日後（免疫不全）のマウスの生存率 (n=10)
e) ND; ED₅₀ 算出できず f) p<0.005 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)
g) p<0.0005 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

免疫不全マウスの *Candida* 全身感染モデルにおける腎臓内菌数減少効果



シクロfosファミド投与により白血球数を減少させた ddY 系雄性マウス (5 週齢) に、*C. albicans* ATCC90029 株を 4.94×10⁵cfu/mouse で静脈内に接種することにより感染させた。感染 4 時間後に薬剤を静脈内に投与し、感染 1 日後あるいは 7 日後に腎臓内菌数を測定した。図は、各群の腎内菌数を平均値±標準偏差 (n=10) で示した。

* 溶媒対照群の腎内菌数に対し、Dunnett の多重比較を用いた検定 (P<0.0001)
** dAMPH-B 1mg/kg 投与群の腎内菌数に対し、t 検定を用いた検定 (P<0.0001)

・ *Cryptococcus* 髄膜炎モデルにおける効果 (in vivo : マウス)

モデル	菌株(cfu/mouse) ^{a)}	薬剤 ^{b)}		生存日数 ^{c)} 中央値 (日)	最終生存率 ^{c)} (%)	ED ₅₀ (mg/kg) ^{d)} [95% 信頼区間]
		種類	投与量(mg/kg)			
感染 防御	<i>C. neoformans</i> SP-20159 (9.90×10 ²)	溶媒対照	—	11	0	—
		L-AMB	1	12.5	0	—
			3	19	10	
			10	25.5	10 ^{e)}	
dAMPH-B	1	16.5	0	—		
感染 治療	<i>C. neoformans</i> SP-20159 (1.25×10 ³)	溶媒対照	—	13.5	0	—
		L-AMB	1	19.5	10	5.69 [NE]
			3	>30	60	
			10	>30	50	
dAMPH-B	1	23.5	30	—		

a)脳室内に接種することにより感染

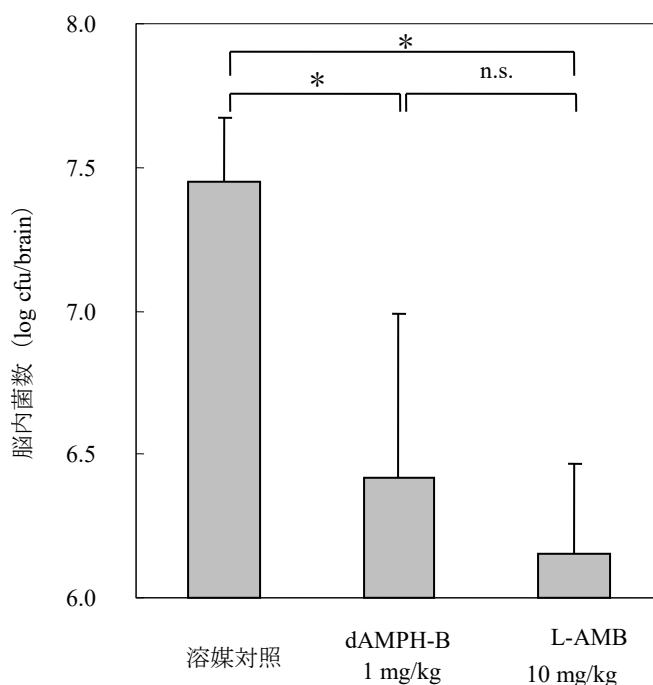
b)感染防御; 感染 4 時間後に薬剤を静脈内に単回投与 感染治療 ; 感染 5 日後に薬剤を静脈内に単回投与

c)感染 30 日後のマウスの生存率 (n=10)

d)NE;95%信頼区間算出できず

e)p<0.0005 (dAMPH-B 1mg/kg 投与に対し Steel の多重比較を用いた検定)

マウスの *Cryptococcus* 髄膜炎モデルにおける脳内菌数減少効果



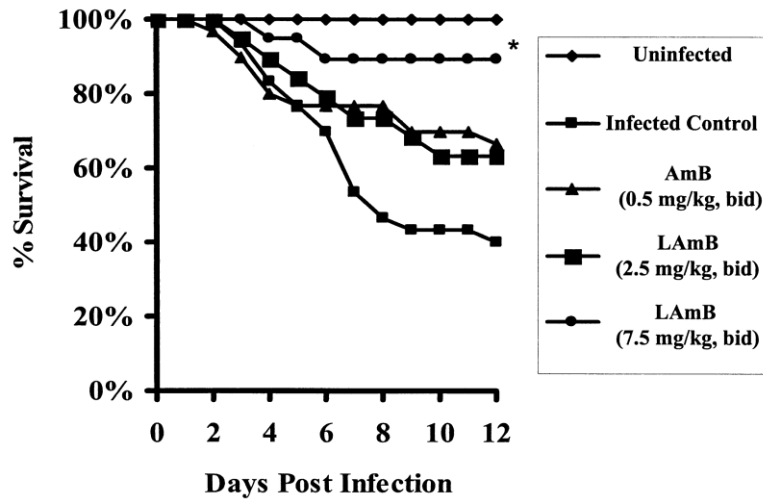
ddY 系雄性マウス (5 週齢) に *C. neoformans* SP-20159 を 1.11×10^3 cfu/mouse で脳室内に接種することにより感染させ、感染 5 日後に薬剤を静脈内に投与した。感染 8 日後に脳内菌数を測定した。

図は、各群の脳内菌数を平均値±標準偏差 (n=10) で示した。

* 溶媒対照群の脳内菌数に対し、Dunnett の多重比較を用いた検定(P<0.0001)

n.s. dAMPH-B 1mg/kg 投与群の脳内菌数に対し、t 検定を用いた検定(P>0.05)

糖尿病マウス *Rhizopus oryzae* 全身感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性



雄性 BALB/c マウスにストレプトゾシンを 210mg/kg で感染 10 日前に腹腔内投与し、糖尿病を発症させた後、*R. oryzae* 99-880 株を 10^3 spores/mouse で尾静脈内に接種することで糖尿病マウス *R. oryzae* 全身感染モデルを作製した。L-AMB (LAmB) は 5mg/kg/day (2.5mg/kg, bid) 及び 15mg/kg/day (7.5mg/kg, bid) を、D-AMB (AmB) は 1 mg/kg/day (0.5mg/kg, bid) を感染マウスの尾静脈内に 1 日 2 回で感染 1 日後から 4 日間投与し、感染マウスの生死を感染後 12 日まで観察した。

* コントロール群 (Infected Control) の最終生存率に対して有意差あり ($P < 0.05$)。

マウス *Blastomyces dermatitidis* 呼吸器感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

薬剤	投与量 (mg/kg)	感染 49 日後の生存率 (%)	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	-
L-AMB	1	90	0	6.53 *
	3	100	10	3.42 *
	7.5	100	80	0.22 *†
	15	100	70	0.42 *†
D-AMB	1	100	0	3.46 *‡

動物：雄性 CD-1 マウス、1 群 10 匹

感染：*B. dermatitidis* ATCC 26199 株を 2.745×10^4 CFU/mouse で経鼻接種

投与：感染 4、6、8、11、13 及び 15 日後に静脈内投与

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

* コントロール群の肺内菌数に対して有意差あり ($P < 0.001$)

† D-AMB の 1mg/kg 投与群の肺内菌数に対して有意差あり ($P < 0.001$)

‡ L-AMB の 1mg/kg 投与群の肺内菌数に対して有意差あり ($P < 0.001$)

マウス *Coccidioides* 全身感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

菌株	薬剤	投与量 (mg/kg)	感染 50 日後の生存率 (%)	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
	L-AMB	1	100	50	0
		5	100	80	60
		10	100	100	100
	D-AMB	0.5	100	70	30
		1*	100	60	10
5*		100	60	20	
98-293	コントロール	–	10	0	0
	L-AMB	1	90	60	0
		5	100	80	70
		10	100	100	100
	D-AMB	0.5	90	60	30
		1*	90	50	10
5*		100	60	30	

動物：雄性 ICR マウス、1 群 10 匹
 感染：*Coccidioides* spp. を 200 arthroconidia/mouse で静脈内接種
 投与：週 3 回で 2 週間静脈内投与 (*腹腔内投与)
 臓器内菌数：感染 50 日後に測定

マウス *Coccidioides* 全身感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

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)
	L-AMB	1	1.39 (4) [†]	3.11 (0) [†]	3.29 (3) [†]
	D-AMB	0.5	0.35 (5) [†]	1.39 (2) [†]	1.08 (2) [†]
		1*	0.41 (5) ^{†,‡}	2.45 (1) ^{†,‡}	2.48 (2) [†]
98-293	コントロール	–	6.27 (0)	6.45 (0)	6.91 (0)
	L-AMB	1	1.16 (3) [†]	3.07 (0) [†]	3.31 (3) [†]
	D-AMB	0.5	0.31 (4) [†]	1.17 (2) [†]	1.48 (2) [†]
		1*	0.39 (5) ^{†,‡}	1.98 (2) ^{†,‡}	1.86 (2) ^{†,‡}

動物：雄性 ICR マウス、1 群 10 匹
 感染：*Coccidioides* spp. を 200 arthroconidia/mouse で静脈内接種
 投与：週 3 回で 2 週間静脈内投与 (*腹腔内投与)
 臓器内菌数：感染 24 日後あるいはそれ以前に死亡した時点で測定
[†] コントロール群の臓器内菌数に対して有意差あり ($P \leq 0.05$)
[‡] L-AMB の 1mg/kg 投与群の臓器内菌数に対して有意差あり ($P \leq 0.0006$)
 D-AMB の 0.5mg/kg 投与群と L-AMB の 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ず

マウス *Coccidioides immitis* 呼吸器感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

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

動物：ICR マウス
 感染：*C. immitis* を 200 arthroconidia/mouse で経鼻接種
 投与：感染 3、5、7、9、12 及び 15*日後に静脈内投与 (*感染 15 日後肺重量測定群は投与せず)
 ND：測定せず

ウサギ *Coccidioides immitis* 髄膜炎モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

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)
	L-AMB	15	0.9 ^{*,†}	0.42 (0 – 1.87) [§]	0.46 (0 – 1.95) [§]
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 ^{*,‡}	2.43 (2.13 – 2.69) [§]	2.06 (1.83 – 2.28) [§]
3	コントロール	—	6	3.47 (3.07 – 3.87)	2.93 (2.34 – 3.52)
	L-AMB	7.5	3.3 [*]	1.56 (0.94 – 2.17) [§]	1.18 (0.66 – 1.70) [§]
	L-AMB	22.5	1.9 [*]	1.44 (0.65 – 2.22) [§]	1.11 (0.80 – 1.41) [§]

動物：雄性 New Zealand White ウサギ、1 群 8 匹

感染： *C. immitis* Silveria 株を 5×10^4 arthroconidia/mouse で大槽内接種

投与：感染 5 日後から週 3 回で 3 週間耳静脈内投与

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

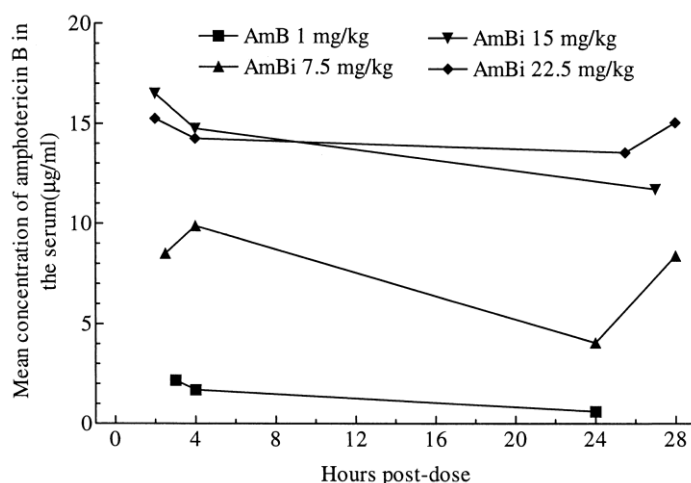
* コントロール群の病理スコアに対して有意差あり ($P < 0.01$)

† D-AMB の 1mg/kg 投与群の病理スコアに対して有意差あり ($P < 0.05$)

‡ L-AMB の 7.5mg/kg 投与群の病理スコアに対して有意差あり ($P < 0.05$)

§ コントロール群の組織内菌数に対して有意差あり ($P \leq 0.0005$)

ウサギ *Coccidioides immitis* 髄膜炎モデルにおける血清中 AMPH-B 濃度



雄性 New Zealand White ウサギにコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを 2mg/kg で感染 1 日前から 3 日後まで 1 日 1 回 (計 5 回) 筋肉内投与し、*C. immitis* Silveria 株を 5×10^4 arthroconidia/mouse で大槽内に接種することでウサギ *C. immitis* 髄膜炎モデルを作製した。L-AMB (AmBi) は 7.5、15 及び 22.5mg/kg を、D-AMB (AmB) は 1mg/kg を感染ウサギの耳静脈内に感染 5 日後から週 3 回で投与し、5 回投与後の血清中 AMPH-B 濃度を測定した (感染 14~15 日後)。

免疫不全マウス *Histoplasma capsulatum* 全身感染モデルに対する *in vivo* 抗真菌活性

実験	菌株 感染菌量 (CFU/mouse)	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
		L-AMB	0.3	30 ± 3.1
			1	28 ± 3.9
			3	46 ± 0 [†]
		D-AMB	0.3	37 ± 4.0
			1	46 ± 0 [†]
3*	37 ± 3.6			
2	93-255 3 × 10 ⁶	コントロール	–	6 ± 0.2
		L-AMB	0.3	9 ± 0.2 [‡]
			0.6	14 ± 1.6 [‡]
		D-AMB	0.3	9 ± 0.9 [‡]
			0.6	14 ± 2.7 [‡]
		3	93-255 3 × 10 ⁶	コントロール
L-AMB	1			16 ± 2.5 ^{†,§}
	3			29 ± 0.8 [†]
D-AMB	1			10 ± 0.9 [†]
	3*			23 ± 2.9 [†]

動物：BALB/c 由来ヌードマウス、1 群 10~20 匹

投与：感染 2、3、5、9、12 及び 15 日後に静脈内投与 (*腹腔内投与)

† コントロール群の生存日数に対して有意差あり ($P < 0.001$)

‡ コントロール群の生存日数に対して有意差あり ($P < 0.005$)

§ D-AMB の 1mg/kg 投与群の生存日数に対して有意差あり ($P < 0.02$)

マウス *Leishmania donovani* 内臓感染モデルに対する *in vivo* 抗原虫活性

実験	投与回数	薬剤	投与量 (mg/kg)	増殖阻害率 (%) (p 値 vs コントロール群)	
				肝臓	脾臓
1	1	L-AMB	0.25	53.8 (0)	N.D.
			1	85.4 (0)	N.D.
			5	99.9 (0)	N.D.
			25	99.2 (0)	N.D.
		D-AMB	0.05	5.3 (0.256)	N.D.
			0.2	14.1 (0.0308)	N.D.
2	1	L-AMB	0.04	15.8 (0.107)	N.D.
			0.2	41.2 (0.001)	N.D.
			1	84.5 (0)	N.D.
			5	99.8 (0)	N.D.
		D-AMB	0.04	3.4 (0.688)	N.D.
			0.2	22.0 (0.0161)	N.D.
3	1	L-AMB	0.2	36.0 (0.0001)	6.96 (0.3318)
			0.2	48.2 (0.0001)	23.7 (0.0672)
			0.2	59.8 (0)	47.5 (0.0008)
	2	D-AMB	1	56.9 (0)	27.2 (0.0750)
			1	71.5 (0)	47.8 (0)
			1	73.3 (0)	58.5 (0)

動物：雌性 BALB/c マウス、1 群 5 匹

感染：*L. donovani* L82 アマシゴートを 5 × 10⁶ 個で静脈内に接種

投与：感染 7 日後から 1 回あるいは隔日で最大 3 回（感染 9 及び 11 日後）静脈内に投与

判定：感染 15 日後におけるコントロール群の肝臓内及び脾臓内原虫数に対する増殖阻害率

N.D.：検討せず

マウス *Leishmania donovani* 内臓感染モデルに対する *in vivo* 抗原虫活性

感染原虫量 (個)	薬剤	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₉₀ (mg/kg)
5 × 10 ⁶	L-AMB	0.154 – 0.256	2.253 – 2.653
	D-AMB	0.951 – >1	>1
2 × 10 ⁷	L-AMB	0.73	3.17
	D-AMB	0.21	>1

動物：雌性 BALB/c マウス、1 群 5 匹

感染：*L. donovani* L82 アマスチゴートを静脈内に接種

投与：感染 7 日後に単回静脈内投与

ED₅₀ 及び ED₉₀：感染 14 日あるいは 15 日後の肝臓内原虫数より算出

マウス *Leishmania infantum* 内臓感染モデルにおける臓器内 AMPH-B 濃度

投与開始	薬剤	投与量 (mg/kg)	測定日*	平均 AMPH-B 濃度 (µg/g)		
				肝臓	脾臓	肺
感染 7 日後	L-AMB	0.8	3 日後	33.94	23.84	N.D.
			43 日後	3.05	5.48	N.D.
			103 日後	N.D.	0.53	N.D.
		5	3 日後	209.7	98.80	1.64
			43 日後	55.94	28.72	N.D.
			103 日後	2.9	4.3	N.D.
	50	3 日後	2575.4	929.22	35.88	
		43 日後	808.4	124.4	5.05	
		103 日後	214.9	100.68	1.62	
	D-AMB	0.8	3 日後	0.43	0.88	N.D.
			43 日後	N.D.	0.27	N.D.
			103 日後	N.D.	N.D.	N.D.
感染 60 日後	L-AMB	0.8	2 日後	28.14	5.92	0.06
			55 日後	N.D.	0.29	N.D.
		5	2 日後	189.01	65.1	1.27
			55 日後	25.48	16.6	N.D.
	50	2 日後	1614.1	493.7	26.52	
		55 日後	465.6	322.7	2.92	
	D-AMB	0.8	2 日後	10.3	4.53	0.15
			55 日後	N.D.	0.11	N.D.

動物：雌性 BALB/c マウス、1 群 5 匹

感染：*L. infantum* LEM2259V を 10⁷ プロマスチゴートで静脈内接種

投与：感染 7 日後あるいは 60 日後から隔日で 6 回静脈内投与

N.D.：検出できず

* 最終投与後日数

③動物細胞に対する傷害活性

アムホテリシン B をリボソームの脂質二分子膜中に封入することにより、非リボソーム型で存在するアムホテリシン B と比較して、ヒト赤血球及び各種動物細胞に対する傷害性が減弱された。

ヒト赤血球に対する傷害活性

	アムホテリシン B 濃度 (µg/mL)	溶血した赤血球の割合	
		15 分	2 時間
生理食塩水	—	1 %	1 %
デソキシコール酸溶液	—	1 %	1 %
L-AMB	3	2 %	2 %
	30	3 %	3 %
	100	5 %	6 %
dAMPH-B	1	14 %	94 %
	3	83 %	97 %
	6	88 %	99 %

L-AMB あるいは dAMPH-B 存在下でヒト赤血球を 37°C、15 分あるいは 2 時間インキュベートし、遠心分離操作後、上清の 541 nm における吸光度を測定した。

蒸留水で完全に赤血球を溶血させた時の吸光度に対する % で表示した。

各種動物細胞に対する傷害活性

細胞名	由来	IC ₅₀ (µg/mL)	
		L-AMB	dAMPH-B
HUVEC	ヒト臍帯静脈内皮細胞	172.9	9.1
Hs27	ヒト包皮線維芽細胞	97.5	2.3
293	ヒト胎児腎細胞	309.2	39.2
RPTEC	ヒト近位尿管上皮細胞	54.0	1.8
Chang Liver	ヒト肝細胞	633.3	16.8
BRL3A	ラット肝細胞	579.0	5.1
H2-35	マウス肝細胞	N.C.	22.7
AML12	マウス肝細胞	28.2	0.5
J774	マウスマクロファージ様細胞	127.2	0.6

L-AMB あるいは dAMPH-B と各種細胞を反応させた後、³H-Thymidine の取り込み量を測定し、IC₅₀ を計算した。

N.C. : Not calculable

④真菌への結合、及び抗真菌活性発現機序

・真菌表面への本剤の結合

赤色の蛍光を発するスルホローダミンを用い、スルホローダミン、スルホローダミン封入空リポソーム、スルホローダミンを封入した本剤の存在下で *C. albicans* を 37°C 24 時間培養し、蛍光顕微鏡での蛍光シグナルを観察した。

スルホローダミン存在下で培養した真菌では色素は視野全体に広がっており、細胞質への浸透は認められなかった。スルホローダミン封入空リポソーム存在下で培養した真菌では赤色蛍光シグナルは真菌の周りを覆うように局在していた。一方スルホローダミンを封入した本剤では、真菌の細胞内まで赤色蛍光が認められた。

・真菌表面結合後の本剤の挙動

蛍光共鳴エネルギー転移 (RET) 法を用いて、真菌表面結合後の本剤の挙動を検討した。

NBD-PE*/L-Rho-PE**で標識した本剤あるいは NBD-PE/L-Rho-PE で標識した空リポソーム (標識空リポソーム) の存在下、*C. albicans* ならびに *C. glabrata* を 37°C で培養し、24 時間まで経時的に蛍光顕微鏡を用いて蛍光シグナルを観察した。またメチレンブルー染色により生菌数を計測し、各時点での生菌の生存率を算出した。

RET 法では、2つの蛍光プローブ（NBD-PE 及び L-Rho-PE）が近い距離にある場合には、NBD-PE から発せられる黄緑の蛍光が直ちに L-Rho-PE を励起し、結果として赤橙色の蛍光として観察される。リポソーム構造が崩壊し、2つの蛍光プローブが空間的に離れた場合、NBD-PE から L-Rho-PE へのエネルギー転移が減少し、その結果、黄緑の NBD-PE の蛍光が観察されることになる。

標識した本剤あるいは標識空リポソーム存在下に *C. albicans* 及び *C. glabrata* を培養すると、培養初期においては、赤橙色の蛍光が真菌の表層に確認され、いずれもリポソームが真菌表層に結合していることが示された。その後、標識した本剤で処理した真菌では、真菌表層に観察される赤橙色の蛍光に加えて、細胞質内に黄緑色の蛍光が認められ、時間の経過とともにリポソーム構造が崩壊していることが示された。また、仮性菌糸の阻害や真菌死が認められた。一方、標識空リポソームでは、表層の赤橙色の蛍光は少なくとも 21 時間あるいは 24 時間まで残存しており、真菌表層に結合した状態でリポソームの構造が維持されていることが示唆された。

また、真菌の生存率の算出結果より、標識した本剤添加により、真菌の生菌数は経時的に減少したが、標識空リポソームでは緩衝液添加と同様、生菌数の減少は認められなかった。

*) NBD-PE : 7-nitrobenz-2-oxa-1, 3-diazol-4-yl phosphatidylethanolamine

***) L-Rho-PE : N-lissamine rhodamine B sulfonyl phosphatidylethanolamine

・電子顕微鏡を用いた本剤の真菌への作用部位の検討

金粒子標識した本剤及び空リポソーム存在下で、*C. albicans*、*C. glabrata* あるいは *A. fumigatus* を 37°C 3～24 時間培養した後、電子顕微鏡を用いて観察を行った。金粒子標識空リポソームは 24 時間まで真菌の細胞壁表層にのみ観察された。一方、金粒子標識した本剤では、反応 3～4 時間後までは真菌の細胞壁表層にのみその存在が認められたが、反応 14～24 時間後には、表層に加えて細胞膜及び細胞質にも認められた。

・マクロファージ内の真菌に対する殺真菌活性

マウスより調製した腹腔マクロファージと *C. glabrata* を混合培養し、マクロファージに真菌を貪食させた後、NBD-PE / L-Rho-PE で標識した本剤存在下で 5 時間培養した。その後、マクロファージ内の真菌の生存率を測定するとともに、蛍光顕微鏡観察を行い、RET 法による蛍光シグナルの変化を指標にリポソームの状態を検討した。

薬剤未処理の場合、培養開始 5 時間後のマクロファージ内の *C. glabrata* の生存率は 83%であったが、本剤存在下では 29%に低下しており、本剤は、マクロファージに貪食された *C. glabrata* に対しても殺真菌活性を示すことが示唆された。

蛍光顕微鏡を用いて RET 法によりリポソーム構造の変化を観察した結果、本剤添加 1.5 時間後には赤橙色の蛍光シグナルが認められ、マクロファージは本剤を取り込んでいると考えられた。また、5 時間後には黄緑色のシグナルがマクロファージ内に認められたことから、本剤はマクロファージに取り込まれた後、細胞内で本剤のリポソーム構造が崩壊していると考えられた。

マクロファージ内の真菌に対する殺真菌活性

	5 時間後の生存率
未処理	83%
空リポソーム処理	91%
25 µg/mL の本剤処理	51%
40 µg/mL の本剤処理	29%

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

投与終了時

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①日本人（成人）における成績

成人の深在性真菌症患者 31 例に、本剤 1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び 5mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与したときの Cmax 及び AUC_{0~24} は用量が増すにつれ増加し、特に 5mg/kg/日投与群で一段と増加する傾向であった。半減期 (T_{1/2}) は用量による一定の変化は見られなかった。

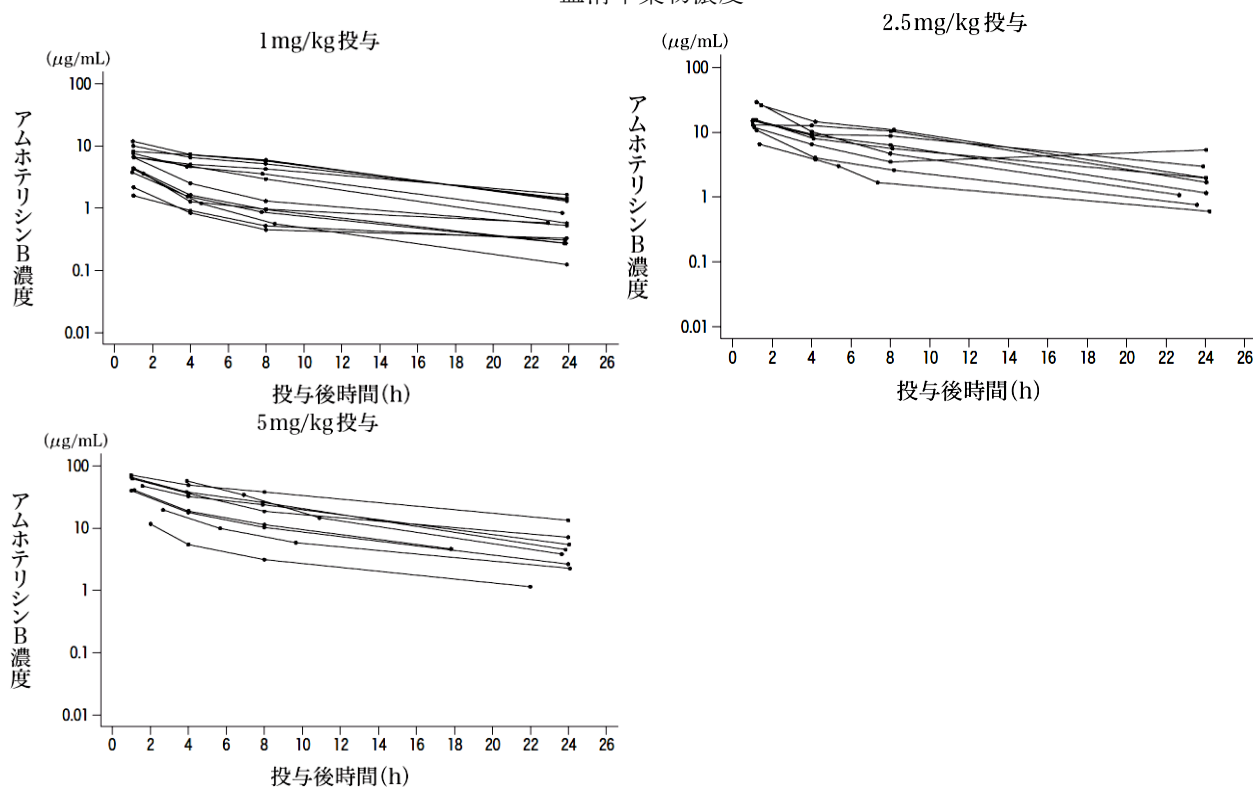
薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	MRT ^{※1)} (h)	Cl ^{※2)} (mL/h/kg)	Vd ^{※3)} (L/kg)
1.0	13	5.96 \pm 3.02	8.3 \pm 2.0	55.5 \pm 39.0	11.3 \pm 3.2	26 \pm 18	0.30 \pm 0.25
2.5	9	16.19 \pm 7.41	9.8 \pm 8.0	138.5 \pm 56.5	13.7 \pm 12.4	19 \pm 13	0.21 \pm 0.13
5.0	9	45.71 \pm 20.14	7.0 \pm 1.4	390.3 \pm 223.2	9.9 \pm 1.9	18 \pm 17	0.18 \pm 0.16

平均値 \pm 標準偏差

※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積

血清中薬物濃度



②外国人における成績

米国において、成人の発熱性好中球減少症患者 33 例を対象に、本剤 1mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日及び 7.5mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与したときの Cmax 及び AUC_{0~24} は用量が増すにつれ増加する傾向であった。半減期 (T_{1/2}) には用量による一定の変化は見られなかった⁶⁾。また、米国において、免疫不全状態にある小児の発熱性好中球減少症あるいは侵襲性真菌感染症の患者に対し、本剤 2.5mg/kg/日及び 5mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与したときの薬物動態は、成人と大きな差はなかった。

薬物動態学的パラメータ (成人)

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (µg·h/mL)	MRT ^{※1)} (h)	Cl ^{※2)} (mL/h/kg)	Vd ^{※3)} (L/kg)
1.0	8	7.3±3.8	10.7±6.4	27±14	12.2±6.8	39±22	0.44±0.27
2.5	7	17.2±7.1	8.1±2.3	65±33	8.0±1.0	51±44	0.40±0.37
5.0	12	57.6±21.0	6.4±2.1	269±96	8.2±2.0	21±14	0.16±0.10
7.5	6	83.7±43.0	8.5±3.9	476±371	9.5±3.2	25±22	0.18±0.10

平均値±標準偏差

薬物動態学的パラメータ (小児)

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (µg·h/mL)	Cl ^{※2)} (mL/h/kg)	Vd ^{※3)} (L/kg)
2.5	10	15.1±9.0	8.8±2.1 (n=8)	54.7±32.9	38±13 (n=8)	0.47±0.18 (n=8)
5.0	13	46.2±46.7	12.6±8.4	351±445	45±38	0.86±0.86

平均値±標準偏差

※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積

注) 本剤の承認された 1 日用量は、アムホテリシン B として 2.5mg (力価) /kg (但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては 4mg (力価) /kg) である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて 5mg (力価) /kg まで投与できる (但し、クリプトコッカス髄膜炎においては 6mg (力価) /kg まで)。

2) 反復投与

① 日本人における成績

- ・成人深在性真菌症患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、31 例に本剤 1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び 5mg/kg/日を 1 時間かけて 1 日 1 回 7 日～最長 21 日静脈内投与したとき、反復投与中にトラフ値の血清中アムホテリシン B 濃度の明らかな上昇が 2.5mg/kg 群及び 5mg/kg 群で各 2 例認められた。また、1mg/kg 群、2.5mg/kg 群及び 5mg/kg 群の 7 日目の Cmax は、投与 1 日目より、それぞれ 177.99±77.49% (9 例)、139.75±36.58% (7 例)、122.09±34.12% (8 例) (平均値±標準偏差) 上昇した。
- ・成人深在性真菌症患者を対象とした国内第 II 相試験において、本剤初回投与量として 1 日 1 回 2.5mg/kg から、その後は必要に応じて 5 又は 1mg/kg に増減可として、原則 3 週間～最長 12 週間静脈内投与し、投与 3 及び 7 日目、投与 2 週～最終投与までは投与開始 24 時間後に血清中アムホテリシン B 濃度を測定した。安全性解析対象 86 例のうちトラフ時に薬物動態データが得られた症例は 78 例で、このうち 8 例 (10.3%) にトラフ値の血清中アムホテリシン B 濃度の 20 µg/mL 以上の上昇が認められた。

② 外国人における成績

がん化学療法施行中又は骨髄移植を受けた発熱性好中球減少症の患者に本剤 1～7.5mg/kg を 1 日 1 回 3～14 日間投与し、投与初日と投与最終日の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。7.5mg/kg/日以上投与量において 1 例で血清中アムホテリシン B 濃度の 20µg/mL 以上のトラフ値上昇が認められた。

薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与日 (例数)	例 数	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/kg/h)	Vd (L/kg)
1	初回	8	7.3±3.8	27±14	32±15	10.7±6.4	39±22	0.58±0.40
	最終	7	12.2±4.9	60±20	66±21	7.0±2.1	17±6	0.16±0.04
2.5	初回	7	17.2±7.1	65±33	71±36	8.1±2.3	51±44	0.69±0.85
	最終	7	31.4±17.8	197±183	213±196	6.3±2.0	22±15	0.18±0.13
5	初回	12	57.6±21.0	269±96	294±102	6.4±2.1	21±14	0.22±0.17
	最終	9	83.0±35.2	555±311	621±371	6.8±2.1	11±6	0.11±0.08
7.5	初回	6	83.7±43.0	476±371	534±429	8.5±3.9	25±22	0.26±0.15
	最終	4	62.4±17.7	382±148	417±155	6.9±0.9	20±7	0.20±0.07

平均値±標準偏差

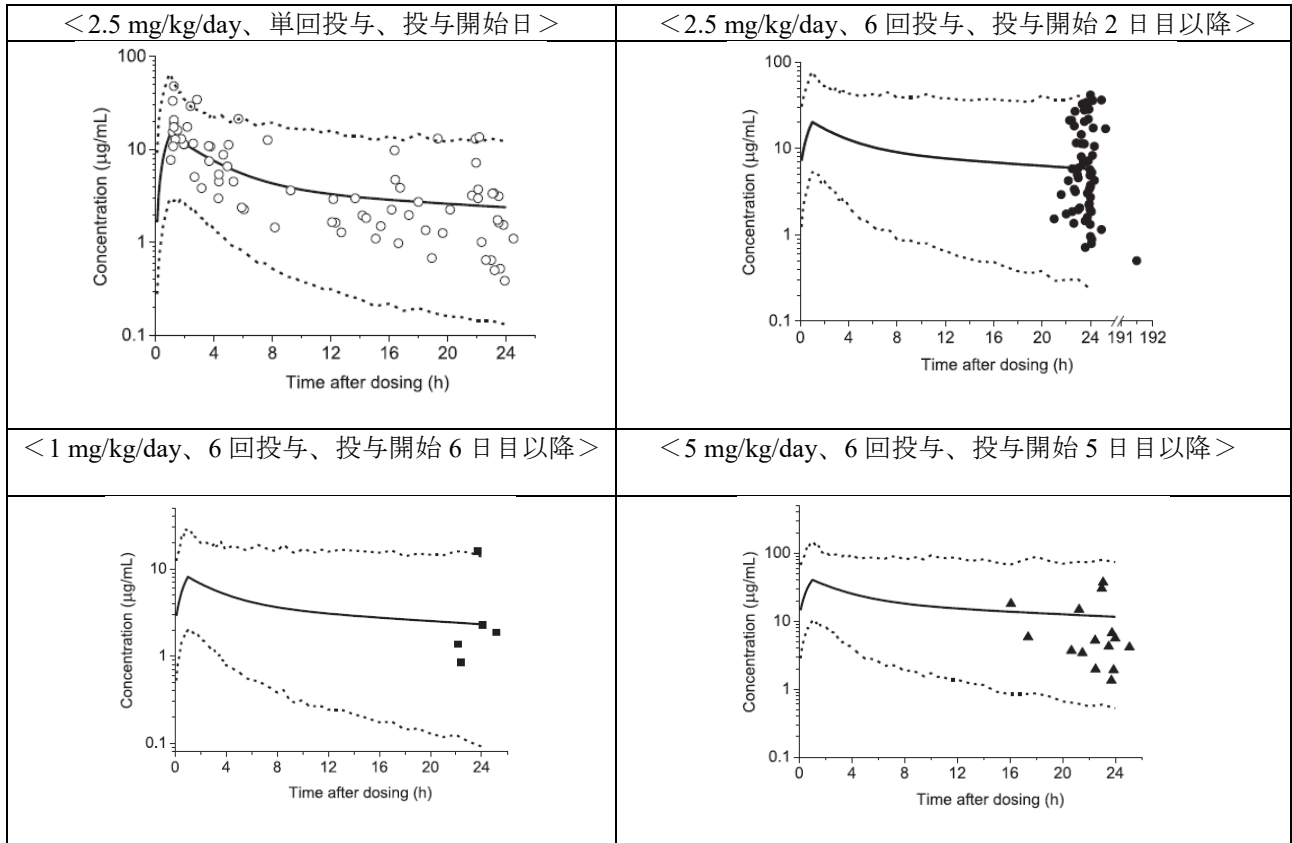
注) 本剤の承認された1日用量は、アムホテリシンBとして2.5mg(力価)/kg(但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては4mg(力価)/kg)である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて5mg(力価)/kgまで投与できる(但し、クリプトコッカス髄膜炎においては6mg(力価)/kgまで)。

3) 日本人小児における成績³⁸⁾

製造販売後臨床試験(小児:16歳未満)において、小児の深在性真菌症患者39例(年齢:8.4±4.5歳、体重:27.1±14.1kg、血清クレアチニン値:0.36±0.20mg/dL)から得られた159ポイントの血中濃度値を用いて、2コンパートメントモデル(0次吸収、1次消失)に従って母集団薬物動態解析(PPK)を行い、薬物動態の変動要因を検討した。その結果、全身クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積には、患者の体重が有意に関係していることが示された。

PPK解析により得られたパラメータを用いて、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間で点滴静注したときの血中濃度推移をモンテカルロシミュレーション(N=10,000)により推定した。その結果、各投与量において、下図に示したような血中濃度推移の推定曲線が得られた。

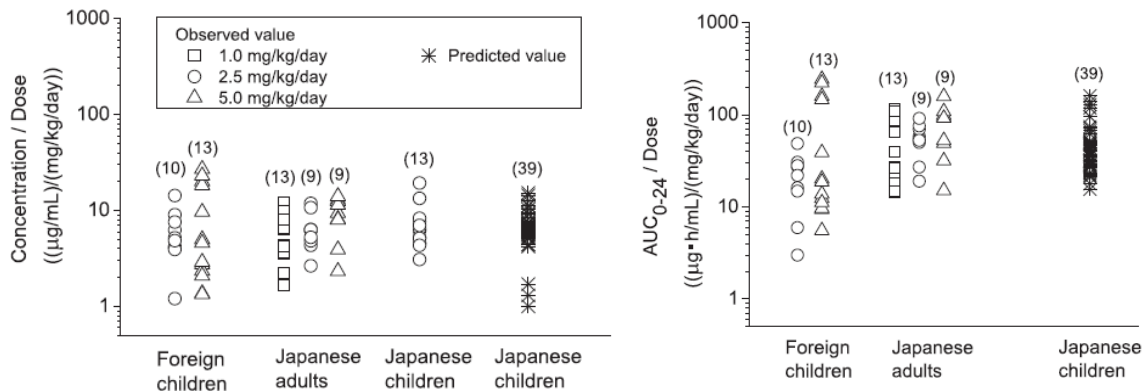
日本人小児深在性真菌症患者における血中濃度推移（実測値、予測値）³⁸⁾



(○、●、■、▲：血中濃度の実測値（1～2 時間点滴）；実線：モンテカルロシミュレーション（N=10,000）による母集団平均推移；点線：同推定値の 95% 予測区間（HPD 法により算出；HPD：Highest posterior density region：最高事後密度領域）

また、PPK モデルを用いて推定した個々の日本人小児患者の $C_{max}/dose$ 及び $AUC_{0-24}/dose$ は、下図の通り、外国人小児患者および日本人成人患者における各パラメータ値と類似していた。

日本人小児患者、外国人小児患者及び日本人成人患者における薬物動態パラメータの比較³⁸⁾



(4) 中毒域

該当資料なし（「Ⅷ-13. 過量投与」の項参照）

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

日本人小児患者に関しては、全身クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に、患者の体重が有意に関係していることが示された。³⁸⁾

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

- ・日本人成人、外国人成人、外国人小児：モデルに依存しない解析により算出
- ・日本人小児：（「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度 3」）の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

（「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(6) 分布容積

（「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(7) 血漿蛋白結合率

主成分のアムホテリシン B の *in vitro* 血清蛋白結合率（限外ろ過法）

血清の種類	アムホテリシン B 添加濃度	結合% ^{a)}
ラット	10 µg/mL	97.5±0.19
	30 µg/mL	98.7±0.11
ヒト	10 µg/mL	95.9±0.09
	30 µg/mL	96.9±0.12

a):3 回の実験の平均値±標準偏差

<参考（海外試験）>

ヒトプール血漿に一定範囲のアムホテリシン B を添加し、限外ろ過法を用いて総濃度と限外ろ過液中濃度から蛋白結合率を求めたところ、蛋白結合率は最低測定濃度（0.618 µg/mL）では 95.31%であり、最高測定濃度（65.2µg/mL）では 99.15%であった。また、ヒトの血清アルブミン及び α1 酸性糖蛋白に対するアムホテリシン B の結合率は、それぞれ 93.4～95.5%及び 90.0～92.2%であった。ヒト血清アルブミン及びヒト α1 酸性糖蛋白は、ヒト血漿中でアムホテリシン B の担体として機能していると考えられた¹⁶⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

<参考>

C. neoformans を脳室内に接種したマウスを用いて本剤の脳内移行性を検討した結果、詳細なメカニズムは不明であるが、クリプトコッカス髄膜炎の発症により、傷害によって脳内移行性が亢進することが確認された。

脳内移行性（本剤10mg/kg静脈内投与24時間後の脳内アムホテリシンB濃度）

マウス処置	投与量 (mg/kg)	脳内アムホテリシンB濃度 ($\mu\text{g/g}$)
非接種	10	0.111 \pm 0.006
<i>C. neoformans</i> 脳室内に接種	10	0.294 \pm 0.104

平均値 \pm 標準偏差 (n=6)

(2) 血液—胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 13 及び 19 日のラットに本剤 3mg/kg を静脈内投与し、投与後 1、4 及び 24 時間の母動物の血漿中、胎盤中、羊水及び胎児のアムホテリシン B 濃度を測定した結果、母動物の血漿中アムホテリシン B 濃度に比べて胎盤中濃度は低く、妊娠 13 日目の胎児（全身）及び羊水、19 日目の胎児（全身）、羊水、胎児の肝臓、腎臓、肺及び脳では、いずれの時点においても定量限界未満であった。

胎児への移行性

アムホテリシン B 濃度 ($\mu\text{g/g}$ or mL)						
妊娠日数	妊娠 13 日			妊娠 19 日		
時点	1 hr	4 hr	24 hr	1 hr	4 hr	24 hr
母体血漿	17.1 \pm 3.92	6.64 \pm 1.60	0.903 \pm 0.480	22.7 \pm 4.57	9.13 \pm 2.10	2.33 \pm 0.507
胎盤	2.69 \pm 0.795	1.67 \pm 0.520	0.408 \pm 0.200	3.03 \pm 0.723	1.27 \pm 0.231	0.597 \pm 0.076
羊水	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
胎児（全身）	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
胎児肝臓	—	—	—	<0.10	<0.10	<0.10
胎児腎臓	—	—	—	<0.10	<0.10	<0.10
胎児肺	—	—	—	<0.10	<0.10	<0.10
胎児脳	—	—	—	<0.10	<0.10	<0.10

— : 採取せず。 平均値 \pm 標準偏差

(3) 乳汁への移行性

分娩後 11 日のラットに本剤 3mg/kg を静脈内投与し、投与後 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間の乳汁中及び血漿中のアムホテリシン B 濃度を測定した結果、乳汁中アムホテリシン B の Tmax は 4～8h、Cmax 及び台形法による AUC₀₋₂₄ の平均値は各々 0.106µg/mL 及び 1.27µg·h/mL であり、乳汁中アムホテリシン B 濃度の AUC₀₋₂₄ は血漿中濃度の AUC₀₋₂₄ の 0.9% であった。

乳汁中への移行性

アムホテリシン B 濃度 (µg/mL)				
時間(hr)	乳汁	血漿		
0.25	< 0.05	65.1±1.85		
0.5	< 0.05	35.3±15.8		
1	< 0.05	29.1±12.3		
2	< 0.05	13.4±9.09		
4	0.090±0.008	7.17±3.34		
8	0.095±0.028	4.91±1.45		
24	< 0.05	0.903±0.218		
PK パラメータ				
パラメータ	Tmax(hr)	Cmax(µg/mL)	AUC _{0-24hr} (µg·h/mL)	AUC _{0-24hr} の対血漿比
乳汁	4～8	0.106±0.015	1.27±0.280	0.009±0.003
血漿	0.25 ^{a)}	65.1±1.85	158±53.7	

4 例の平均値±標準偏差。ただし、Tmax は範囲で表示。

a)最初の測定時点

(4) 髄液への移行性

急性クリプトコッカス髄膜炎を有する AIDS 患者 (外国人) に本剤 3.0 又は 6.0mg/kg を 1 日 1 回 11～21 日間投与時の血清中濃度及び髄液中濃度は以下のとおりであった。^{注)}

	3mg/kg		6mg/kg	
	N (86)	mg/L	N (94)	mg/L
血清中濃度				
投与前	55	0.2±0.2	69	3.0±12.2
1 週目	54	12.9±14.9	69	31.6±34.9
2 週目	49	20.3±26.0	67	39.0±40.8
9 又は 10 週目	18	0.4±1.0	21	0.2±0.1
髄液中濃度 2 週目	1	85.7	4	13.7±26.4

血清中濃度：HPLC 法、定量限界 0.10mg/L

髄液中濃度：液体クロマトグラフィ-質量分析法、定量限界 0.10mg/L

(対照薬を含む全投与症例 267 例中血清中濃度を測定されたのは 148 例で、そのうち 6 例 (本剤投与 5 例) のみから 2 週目に測定可能な髄液中アムホテリシン B 濃度を検出した。)

注) 本剤の承認された 1 日用量は、アムホテリシン B として 2.5mg (力価) /kg (但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては 4mg (力価) /kg) である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて 5mg (力価) /kg まで投与できる (但し、クリプトコッカス髄膜炎においては 6mg (力価) /kg まで)。

(5) その他の組織への移行性

<参考>

1) 単回投与試験

① ラット単回投与試験

雌雄ラットに本剤（1及び9mg/kg）を単回静脈内投与し、投与後3、24、72、168時間における臓器中アムホテリシンB濃度を測定した。アムホテリシンB濃度は肝臓、脾臓で特に高かったが、これはリポソーム製剤に特徴的な細網内皮系臓器への分布によるものと考えられた¹⁷⁾。血漿と血液の比較から、本剤投与時のアムホテリシンBの血球移行性は低いことが示唆された。このことは、アムホテリシンBの脾臓への分布については、血球に移行後、血球の処理臓器である脾臓に移行するという経路の寄与は小さいことを示唆するものと考えられた。臓器中アムホテリシンB濃度に明確な性差は認められなかった。

薬物動態試験：単回投与時の分布（ラット）

動物	ラット 雄 (n=3)				ラット 雌 (n=3)			
	アムホテリシンB濃度 (µg/g or mL) [投与量に対する%/臓器]				アムホテリシンB濃度 (µg/g or mL) [投与量に対する%/臓器]1mg/kg			
投与量	1mg/kg				1mg/kg			
時間(hr) 組織/臓器	3	24	72	168	3 ^a	24 ^a	72	168
血液	1.85±0.24	<0.2	<0.2	<0.2	<0.05	2.12	<0.2	<0.2
血漿	3.03±0.43	0.304±0.11	<0.05	<0.05	2.12	0.214	<0.05	<0.05
脳	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肺	0.964±0.18 [0.42±0.09]	0.470±0.06 [0.23±0.04]	<0.4	<0.4	0.747 [0.23]	<0.4	<0.4	<0.4
肝臓	33.7±2.06 [110±6.2]	15.9±0.92 [88±5.0]	8.47±2.48 [42±14]	2.39±1.49 [13±8.7]	30.0 [97]	18.9±0.92 [93]	8.04±1.74 [40±7.7]	0.897±0.18 [4.6±1.2]
腎臓	1.22±0.00 [1.0±0.0]	0.402±0.02 [0.35±0.0]	0.202±0.01 [0.18±0.0]	<0.1	0.597 [0.37]	0.320 [0.37]	0.127±0.01 [0.12±0.0]	<0.1
脾臓	9.38±4.46 [2.0±1.0]	4.69±1.01 [1.1±0.2]	2.63±2.47 [0.63±0.5]	0.525±0.572 [0.24]	9.69 [1.7]	4.33 [0.72]	1.26±0.68 [0.33±0.16]	<0.4
投与量	9mg/kg				9mg/kg			
血液	37.8±6.44	3.97±1.07	0.341±0.13	<0.2	28.4±5.71	2.82±0.47	<0.2	<0.2
血漿	70.8±14.5	7.77±2.01	0.487±0.24	<0.05	54.3±10.6	6.20±0.76	0.153±0.03	0.069±0.00
脳	0.663±0.10 [0.05±0.01]	<0.1	<0.1	<0.1	0.486±0.13 [0.04±0.01]	<0.1	<0.1	<0.1
肺	14.5±3.09 [0.72±0.15]	7.50±1.87 [0.36±0.08]	4.21±1.78 [0.21±0.11]	1.60±1.16 [0.08±0.05]	8.93±2.03 [0.49±0.09]	5.87±1.37 [0.33±0.09]	2.80±1.71 [0.15±0.09]	3.75±3.00 [0.22±0.19]
肝臓	151±11.5 [54±4.7]	126±9.26 [68±3.5]	121±7.65 [66±2.9]	65.3±11.4 [40±5.9]	170±24.4 [63±7.6]	129±5.74 [67±8.5]	102±25.0 [55±7.4]	91.7±3.61 [48±7.2]
腎臓	11.8±2.69 [1.1±0.2]	5.97±0.71 [0.57±0.1]	4.56±0.24 [0.47±0.0]	2.06±0.29 [0.23±0.0]	10.7±1.68 [0.99±0.1]	4.20±0.58 [0.39±0.0]	1.87±0.03 [0.18±0.0]	1.39±0.24 [0.14±0.0]
脾臓	92.6±4.48 [2.2±0.4]	83.5±7.34 [2.0±0.2]	68.6±11.6 [1.9±0.3]	35.2±7.61 [1.4±0.3]	76.3±13.5 [2.1±0.4]	72.8±11.3 [2.2±0.3]	51.2±7.31 [1.7±0.3]	35.9±2.58 [1.1±0.2]

数値は平均値±標準偏差

②イヌ単回投与

イヌに本剤を単回静脈内投与（1mg/kg）し、投与後3、24及び168時間における臓器中アムホテリシンB濃度を測定した。本剤投与時のアムホテリシンB濃度は肝臓、脾臓で特に高く、これらの臓器からのアムホテリシンBの消失は極めて緩やかであった。肺では投与後初期に分布が認められた後、速やかに消失した。腎臓では他の臓器に比べて低濃度であり、脳では定量限界未満であった。

薬物動態試験：単回投与時の分布（イヌ）

組織/臓器	アムホテリシンB濃度（ $\mu\text{g/g}$ or mL） [投与量に対する%/臓器]			
	時間(hr)	3	24	168
血漿		0.623	0.091	<0.05
脳		<0.1	<0.1	<0.1
肺		5.86[4.7]	<0.8	<0.8
肝臓		38.6[83.9]	32.1[73.6]	12.4[30.0]
腎臓		0.525[0.2]	0.711[0.3]	0.162[0.1]
脾臓		28.2[6.5]	22.7[4.6]	24.6[6.3]

2)反復投与試験

雄ラットに本剤を1日1回21日間反復静脈内投与（1mg/kg/day）した時の臓器中アムホテリシンB濃度を測定した。臓器中アムホテリシンB濃度は、単回投与時と同様に肝臓、脾臓で高かった。最終投与後3時間のアムホテリシンB濃度は、単回投与時と比べると、血漿ではほぼ同じレベルであったが、肝臓及び脾臓で約5倍、腎臓及び肺で約2倍に上昇した。肝臓及び脾臓からの臓器中濃度の消失は緩やかであり、最終投与後72及び168時間での濃度は3時間値に対して48～57%を示した。

薬物動態試験：反復投与時の分布（ラット）

組織/臓器	アムホテリシンB濃度（ $\mu\text{g/g}$ or mL）				
	時間 (hr)	3	24	72	168
血液		1.10 \pm 0.510	0.296 \pm 0.320	<0.2	<0.2
血漿		2.01 \pm 1.13	0.782 \pm 0.474	0.033 \pm 0.057	<0.05
脳		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
肺		1.89 \pm 0.328	0.892 \pm 0.777	<0.8	<0.8
肝臓		180 \pm 27.5	169 \pm 38.7	86.0 \pm 4.45	95.3 \pm 22.5
腎臓		2.10 \pm 0.390	1.99 \pm 0.360	1.37 \pm 0.433	1.31 \pm 0.208
脾臓		50.6 \pm 19.6	42.8 \pm 7.71	24.3 \pm 17.6	28.7 \pm 17.3

数値は平均値 \pm 標準偏差

3)投与後の血漿中存在形態

成人深在性真菌症患者を対象とした国内第II相試験において、2.5mg/kg/日の本剤反復投与時のアムホテリシンB存在形態を検討した。投与1日目に投与前、投与開始後1（投与終了直後）、4、8、24、48、168、336時間及び最終投与終了1日後に、検体の採取及び測定が可能であった8例において、限外ろ過によりアムホテリシンBの血漿中での存在形態を算出した。いずれの測定時点においても血漿中の存在比率に大きな差はなく、リポソーム型、蛋白結合型及びフリー体としての存在比率はそれぞれ89.1 \pm 15.1%、10.1 \pm 13.9%及び0.8 \pm 1.1%（平均 \pm 標準偏差）であり、ほとんどがリポソーム型として血漿中に存在していた。

<参考>

雌ラットに本剤を20mg/kgで単回静脈内投与した時のアムホテリシンBの存在形態（リポソーム型、非リポソーム型及び遊離型）の割合を算出した。血漿中のリポソーム型、非リポソーム型及び遊離型アムホテリシンB濃度は、投与0.5時間後にはそれぞれ240 $\mu\text{g/mL}$ 、200ng/mL及び3.8ng/mL、投与24時間後にはそれぞれ49 $\mu\text{g/mL}$ 、定量限界（100ng/mL）未満及び定量限界

（1.9ng/mL）未満と見積もられた。24時間までのいずれの時点においても、非リポソーム型の割合は総アムホテリシンB濃度の0.3%未満と低く、ラットに本剤を投与した時、血漿中アムホテリシンBはほとんどがリポソーム型として存在すると考えられた。

雌ラット (n=3) に本剤 20mg/kg で単回静脈内投与した時のアムホテリシン B の存在形態の割合

血漿中総アムホテリシン B 濃度に対する割合 (%)			
投与後時間 (hr)	リボソーム型	非リボソーム型	遊離型
0.5	99.92±0.03	0.08±0.03	0.0016±0.0005
1	99.86±0.06	0.14±0.06	0.0026±0.0012
2	99.81±0.05	0.19±0.05	0.0036±0.0009
4	99.80±0.18	0.20±0.18	0.0038±0.0034
8	99.75±0.06	0.25±0.06	0.0047±0.0011
24	≥99.80 ^{a)}	<0.20	<0.0039

数値は平均値±標準偏差

a) $\{[\text{総アムホテリシン B 濃度}] - [\text{非リボソーム型濃度の定量限界}]\} \div [\text{総アムホテリシン B 濃度}] \times 100$

4) 感染組織への分布

Candida 全身感染モデル及び免疫不全マウス *A. fumigatus* 呼吸器感染モデルにおいて、感染組織への分布について検討した。いずれのモデルにおいても、本剤は真菌感染部位近傍に局在することが示唆された。

5) 肝臓内分布

ラットに本剤を 1 及び 9mg/kg で単回静脈内投与後 3 時間におけるアムホテリシン B の肝臓への分布について、実質細胞及び非実質細胞の寄与率を算出した。その結果、肝臓中アムホテリシン B 量に対する肝実質細胞の寄与率は 15~20%、非実質細胞の寄与率は 80~85%であった。また、この寄与率については、雌雄間及び投与量間で明確な差はなかった。一般にリポソームは肝臓のクッパー細胞等の非実質細胞に取り込まれると言われているが¹⁶⁾、実質細胞にも分布した原因としては、本剤が粒子径 100 nm 以下の small unilamellar liposome (SUV) であり、肝臓の類洞壁を通過するために実質細胞にも取り込まれたこと¹⁸⁾、又は非実質細胞に取り込まれた後に、リポソームから遊離したアムホテリシン B が実質細胞に再分布したことが考えられた。

6) リポソーム構成成分 (コレステロール) の分布

リポソームの構成成分の 1 つであるコレステロールを ¹⁴C 標識した本剤をラットに単回静脈内投与 (体重 1kg あたりアムホテリシン B 量換算で 3mg、コレステロール量換算で 2.8mg) した時の、放射能の分布について検討した。血漿中放射能は 24 時間までに大きく低下し (投与後 3 時間値に対して、雄で 13%、雌で 8.5%)、主に肝臓に取り込まれた。この後、小腸の放射能が高レベルのまま推移した。排泄の結果と考え合わせると、肝臓内に取り込まれた ¹⁴C-コレステロール由来成分が胆汁排泄されたためと考えられた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 (外国人) に本剤 2mg/kg を 1 回静脈内投与し、血中及び尿中の代謝物の存在を調査したが、アムホテリシン B の代謝物の存在は確認できなかった。

<参考>

ラット及びイヌの肝 S9 では、種々の補酵素添加系においても明確な代謝反応は認められず、本剤を静脈内投与した時の各種臓器、排泄物及び屍体ホモジネートを分析した時の HPLC クロマトグラムには代謝物と考えられるピークは検出されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

<参考>

雌ラットに本剤を 1 及び 9mg/kg/day で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与して、肝薬物代謝酵素系への影響を検討した。1mg/kg 投与群では、全ての測定項目において対照群 (媒体投与群) との間に有意な差は認められなかった。9mg/kg 群では最終投与後 24 時間において Cytochrome P450 含量と NADPH cytochrome C reductase 活性に有意な低下が認められたが、低下の程度は約 20%であり、さらに最終投与後 168 時間では有意差は認められなかった。以上から、ラットに本剤を静脈内投与した時の肝薬物代謝酵素系への影響は小さいものと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、胆汁中

<参考>

肝障害モデルラットでのアムホテリシン B の血漿クリアランスは、対照動物に比べて約 4 分の 1 に低下したが、腎障害モデルラットでは対照動物と差がなかったことから、本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられた。

(2) 排泄率

健康成人（外国人）に本剤の ¹⁴C-コレステロール脂質標識体 2mg/kg を 1 回静脈内投与した結果、投与後 1 週間までにアムホテリシン B の約 10%が尿中及び糞便中に排泄され、血漿中のアムホテリシン B と併せて 24.0%が確認された。

<参考>

- ・ 雄性ラットに本剤を 5mg/kg で単回静脈内投与した時、アムホテリシン B は尿及び糞中に徐々に排泄され、投与後 168 時間までの累積排泄率は、尿中に 6.6%、糞中に 8.5%であった。投与後 168 時間における肝臓、屍体中のアムホテリシン B の残存率は投与量のそれぞれ 33.5%及び 12.6%であり、総回収率は 61.9%であった
- ・ 胆汁導出ラットに本剤を 3mg/kg で単回静脈内投与した時、アムホテリシン B は尿及び胆汁中に徐々に排泄され、投与後 72 時間までの累積排泄率は、尿中に 4.3%、胆汁中に 5.9%であった。投与後 72 時間における肝臓中のアムホテリシン B の残存率は投与量の 60.1%であった。
- ・ リポソーム製剤の構成成分の一つであるコレステロールを ¹⁴C 標識した本剤をラットに単回静脈内投与（体重 1kg あたりアムホテリシン B 量換算で 3mg、コレステロール量換算で 2.8mg）した時、放射能の累積排泄率は、尿中には投与後 96 時間までに投与量の 0.5~2.3%と低かったのに対して、糞中には投与後 24 時間以降排泄率が増加し、投与後 96 時間までに投与量の 32~35%が排泄された。分布の結果における肝臓と小腸での推移を考え合わせると、本剤は主として肝臓に取り込まれて分解し、コレステロール由来の成分が胆汁を経由して糞中に排泄されたと考えられた。なお、投与後 96 時間における放射能の総回収率（屍体を含む）の平均値は投与量の 111.04%（雄）及び 108.34%（雌）であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

本剤はリポソーム製剤であり、粒子径が大きいため、血液透析や腹膜透析では除去されないと考えられる。（「Ⅷ-13. 過量投与」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)白血球を輸注中の患者〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

(1)過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与により過敏症を起こす可能性が高いため、投与を避ける必要がある。

(2)白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B 静脈内投与を受けた患者に急性肺機能障害がみられたとの報告¹⁹⁾があり、本剤も白血球輸注との併用を避ける必要がある。（「VIII-7-(1)併用禁忌とその理由」の項参照）

現時点では、本剤投与と白血球輸注の間隔についての十分な情報は得られていないが、投与間隔はできる限りあけることが望ましいと考えられる。

<参考>¹⁹⁾

NIH（米国国立衛生研究所）において、6年半（1973年～1980年）に白血球輸注を受けた57例について調査したところ、アムホテリシン B 非併用症例35例中2症例（6%）に肺機能障害が認められたのに対し、アムホテリシン B 併用では22例中14例（64%）と10倍の頻度で発症していた。白血球輸注とアムホテリシン B 併用により肺機能障害がみられた14例中10例は、白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B を投与されており、5例は肺機能障害のために死亡した。

アムホテリシン B と白血球輸注の併用によって急性肺機能障害が発現する機序は不明だが、死亡例のうち4例で広範囲の肺胞内出血が観察されており、併用による毛細血管閉塞促進が推測された。

文献では、白血球輸注とアムホテリシン B の投与間隔はできる限りあけることが望ましいと考察されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)腎障害のある患者〔本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがある。〕
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれるため。〕

（解説）

(1)(2)本剤と有効成分が同じ注射用アムホテリシン B 製剤と共通の注意事項として設定した。

(3)本剤の添加物に大豆由来の成分（水素添加大豆リン脂質）が含まれるため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合は減量、休薬、血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。また、慢性腎炎、急性腎炎の患者では、本剤の腎臓組織内濃度が高まる可能性があるため注意すること。
- (2)本剤の毒性に対する感受性は、患者によって個体差があるため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）、血球数等の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4)投与終了時期あるいは本剤無効による投与中止時期を判断する場合は、国内外の学会ガイドライン等の情報を参考にすること。

〔真菌感染症の場合〕

- (1)本剤投与開始後において、原因菌が本剤の適応菌種でないことが明確になった場合、又は本剤投与で効果が認められない場合は、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。
- (2)アスペルギルス属の呼吸器真菌症のうちアスペルギローマ（慢性壊死性肺アスペルギルス症を含む）においては、発熱等の臨床症状及び炎症反応が強く、胸部 X 線等で空洞周囲に浸潤影を認め、注射用抗真菌薬投与の必要性を認めた場合に、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与すること。

〔真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合〕

- (1)本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。
- (2)本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

〔リーシュマニア症の場合〕

リーシュマニア症は治療後に再発することがあり、特に免疫不全状態の患者では再発率が高いので、治療後も定期的に観察を行うなど注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕

（解説）

- (1)本剤の有効成分であるアムホテリシン B は腎臓に対して強い毒性を有していることから、設定した。また、慢性腎炎、急性腎炎の場合、リポソーム製剤である本剤は、炎症を有する組織では毛細血管からの透過性が亢進し、組織内分布が大きくなる可能性があるため、特に毒性の発現に注意すること。
- (4)真菌感染症や真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症では、原疾患や合併症により治療方針が異なる。継続の必要性については、国内外の学会ガイドライン等の情報²⁰⁻²⁴⁾を参考として検討する。

〔真菌感染症の場合〕

- (2)国内開発時臨床試験において、本剤は安定したアスペルギローマ（狭義のアスペルギローマ）に比べ、活動性のアスペルギローマ（慢性壊死性肺アスペルギルス症）に対してより有効であることが示唆されている。

本剤のアスペルギローマに対する総合効果及び真菌学的効果

真菌症	総合効果	真菌学的効果
安定したアスペルギローマ （狭義のアスペルギローマ）	1 例/6 例（16.7%）	2 例/4 例
活動性を有するアスペルギローマ （慢性壊死性肺アスペルギルス症）	6 例/9 例（66.7%）	1 例/4 例

〔リーシュマニア症の場合〕

海外での内臓型リーシュマニア症患者を対象とした臨床試験において、フォローアップ時の再発率は、免疫能が正常の患者で 4.6%（4/87）、免疫不全状態*の患者で 88.2%（15/17）であった。また、教科書

等には AIDS 患者ではしばしば再発が認められると記載されている。（*：HIV 感染、悪性疾患の既往又は合併、慢性肝炎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患者）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
白血球輸注	白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。	機序は不明である。

（解説）

本剤と有効成分が同じ注射用アムホテリシン B 製剤を参考に設定した。「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン ペンタミジン アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン シクロスポリン ガンシクロビル タクロリムス ホスカルネットナトリウム	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH	低カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし、左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体 ジギトキシン ジゴキシン等	ジギタリスの毒性（不整脈等）を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により、多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心筋収縮力増強と不整脈が起こる可能性がある。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の毒性が増強される可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ツボクラリン バンクロニウム等	クラーレ様薬剤の麻痺作用を増強し、呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる可能性がある。
フルシトシン	フルシトシンの毒性（骨髄抑制作用）を増強させるおそれがある。	アムホテリシンBによるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により、フルシトシンの毒性が増強される可能性がある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害を発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合は十分に塩類を補給し、腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少を助長する可能性がある。
頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれるおそれがある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、アムホテリシンBの神経毒性が発症する。

(解説)

○腎機能障害性があることが知られている薬剤との併用

・シスプラチン

<参考>

動物（ラット）の併用投与毒性試験において、雌ラットに本剤5mg/kg/日を21日間反復投与し、本剤投与初日のみシスプラチン6mg/kg/日を単回静脈内投与して、相互作用について検討した結果、シスプラチンの腎臓に対する影響の増強が認められた。

・ペンタミジン

全身性真菌症の治療にアムホテリシンBを投与された後天性免疫不全症候群（エイズ）患者101例の中で、カリニ肺炎を合併した患者9名についてレトロスペクティブな調査をした結果、ペンタミジン注射を受けた4名にのみ可逆性の急性腎不全が認められたとの報告がある²⁵⁾。

・アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン

アミノグリコシド系抗生物質とバンコマイシンの併用治療を5日間以上受けた105例の患者において、腎毒性の発生要因を検討した結果、アムホテリシンBの併用がリスク要因の1つであったとの報告がある²⁶⁾。

- ・シクロスポリン

骨髄移植を受けた患者において、シクロスポリン単独及び注射用アムホテリシンB製剤とシクロスポリンの併用による腎障害の比較を行ったところ、血清クレアチニン値は、シクロスポリン単独では21例中8例で2倍の上昇、併用例では10例中5例で2倍、3例で3倍の上昇が認められたとの報告がある²⁷⁾。

<参考>

動物（ラット）の併用投与毒性試験において、雌ラットに本剤5mg/kg/日とシクロスポリン（6mg/kg/日）を21日間静脈内反復投与し、相互作用について検討した結果、本剤とシクロスポリン併用により、血漿中アムホテリシンB濃度の若干の高値が認められた。

- ・ガンシクロビル、タクロリムス

本剤と併用される可能性が高い薬剤で、両剤とも腎毒性があるため、併用により腎障害が発現、悪化するおそれがある。

- ・ホスカルネットナトリウム

アムホテリシンBとホスカルネットナトリウム水和物の併用により、早期に腎障害が発現したとの報告がある²⁸⁾。

- 副腎皮質ホルモン剤（ヒドロコルチゾン等）、ACTHとの併用

本剤と副腎皮質ホルモン剤（ヒドロコルチゾン等）やACTH（副腎皮質刺激ホルモン）を併用する場合には、低カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、患者の血清電解質（特に血清カリウム値）及び心機能を観察すること。本剤の投与時関連反応の予防あるいは治療に用いる場合にも、十分注意すること。血清カリウム値の低下が認められた場合には、カリウムの補給等を検討すること。

アムホテリシンBとヒドロコルチゾンの併用治療を受けた患者で、低カリウム血症による心肥大が発症したとの報告がある²⁹⁾。

- 三酸化ヒ素製剤との併用

本剤と三酸化ヒ素製剤を併用する場合には、QT延長が発現するおそれがあるので、患者の血清電解質（特に血清カリウム値）及び心機能を観察すること。

本剤及び三酸化ヒ素製剤で血清カリウム低下が起こることがある。また三酸化ヒ素製剤でQT延長が文献報告されている³⁰⁾。

- 強心配糖体（ジギトキシン、ジゴキシン等）との併用

本剤と強心配糖体（ジギトキシン、ジゴキシン等）を併用する場合には、本剤による低カリウム血症によりジギタリスの毒性（不整脈等）を増強するおそれがあるので、患者の血清電解質（特に血清カリウム値）及び心機能を観察すること。血清カリウム値の低下が認められた場合には、カリウムの補給等を検討すること。

- 抗不整脈剤との併用

本剤と抗不整脈剤を併用する場合には、本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので、患者の血清電解質（特に血清カリウム値）及び心機能を観察すること。血清カリウム値の低下が認められた場合には、カリウムの補給等を検討すること。

- 非脱分極性筋弛緩剤（ツボクラリン、パンクロニウム等）との併用

本剤と非脱分極性筋弛緩剤を併用する場合には、本剤による低カリウム血症により、非脱分極性筋弛緩剤の麻痺作用が増強され、呼吸抑制が起こるおそれがあるため、患者の全身状態に注意すること。

- フルシトシンとの併用

本剤とフルシトシンを併用する場合には、アムホテリシン B によるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用によりフルシトシンの毒性（骨髄抑制作用）を増強させるおそれがあるため、患者の腎機能、血球数等に注意すること。
クリプトコッカス髄膜炎に対するフルシトシンとアムホテリシン B の併用療法において、アムホテリシン B の腎機能障害作用によりフルシトシンの血中濃度が上昇し、フルシトシンの毒性（骨髄抑制、肝障害、消化器障害）が発現することが示唆されている³¹⁾。

○利尿剤（フロセミド等）との併用

本剤と利尿剤（フロセミド等）を併用する場合には、利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少が助長される可能性があるため、患者の腎機能検査を行うとともに、輸液や経口摂取により十分に塩類を補給すること。
アムホテリシン B 投与により、腎毒性の発症を見た患者（35 例）と投与されても腎毒性の見られなかった患者（60 例）を比較し、腎毒性の危険因子を解析した結果、アムホテリシン B の 1 日用量の多い患者、アムホテリシン B 投与中に利尿剤を投与した患者、血清クレアチニン値の高い患者でリスクが高かったとの報告がある³²⁾。また、食事による塩分制限と利尿剤の投与を受けていた患者 2 例にアムホテリシン B を投与したところ、腎機能の悪化が認められ、アムホテリシン B 投与の中止、利尿剤の中止及び食事からの塩分摂取量増加により腎機能が改善され、アムホテリシン B 投与の再開が可能であったとの報告がある³³⁾。

○頭部放射線療法との併用

本剤と頭部放射線療法を併用する場合には、白質脳症があらわれるおそれがあるため、患者の全身状態に注意すること。
急性リンパ性白血病の 16 歳女性、及び骨髄異形成症候群で骨髄移植を受けた 22 歳男性が、頭部放射線照射とアムホテリシン B 静注投与を受けたところ、致死的な白質脳症を発症したとの報告がある³⁴⁾。機序としては、頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、アムホテリシン B の神経毒性が発現することが示唆されている³⁵⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈国内臨床試験〉

総症例 118 例中、109 例（92.4%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は悪心 24 例（20.3%）、発熱 20 例（16.9%）、下痢・軟便 13 例（11.0%）等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加 48 例（40.7%）、BUN 増加 35 例（29.7%）、カリウム減少 33 例（28.0%）等であった。（承認時）

〈特定使用成績調査〉

総症例 556 例中、330 例（59.4%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少 198 例（35.6%）、腎機能障害 57 例（10.3%）、血中クレアチニン増加 37 例（6.7%）、肝機能異常 34 例（6.1%）等であった。（再審査終了時）

〈製造販売後臨床試験（小児：16 歳未満）〉

総症例 39 例中、36 例（92.3%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少 20 例（51.3%）、 β_2 ミクログロブリン増加 11 例（28.2%）、ALT (GPT) 増加 9 例（23.1%）、AST (GOT) 増加 9 例（23.1%）、BUN 増加 9 例（23.1%）、嘔吐 8 例（20.5%）、血中クレアチニン増加 8 例（20.5%）等であった。（再審査終了時）

〈海外臨床試験〉

総症例 835 例中、664 例（79.5%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱 361 例（43.2%）、低カリウム血症 203 例（24.3%）、悪寒 181 例（21.7%）等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加 129 例（15.4%）、BUN 増加 75 例（9.0%）、ALP 増加 55 例（6.6%）等であった。

総症例 835 例中の小児（16 歳未満）91 例では 80 例（87.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱 54 例（59.3%）、低カリウム血症 24 例（26.4%）等であった。臨床検査値の異常変動は、BUN 増加 10 例（11.0%）、血中クレアチニン増加 6 例（6.6%）等であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用^{注1)}

1) ショック、アナフィラキシー（1%未満）

観察を十分に行い、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、蕁麻疹等）があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 投与時間関連反応（頻度不明）

本剤注入に伴う重篤な症状として咽頭炎、嚥下障害、呼吸困難、チアノーゼ、心房粗動、胸痛等があらわれることがあるので、本剤注入時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、投与時間関連反応の予防あるいは治療法には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。

3) 腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害（1～5%未満）

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な腎機能検査値異常等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 肝不全、黄疸、高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障害（1～5%未満）

定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な肝機能検査値異常等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 低カリウム血症（1～5%未満）

重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6) 横紋筋融解症（1%未満）

低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（1%未満）

無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）（1%未満）

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 敗血症、肺炎等の重篤な感染症（1～5%未満）

患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状（1%未満）

観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 頻度は国内臨床試験、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。

重大な副作用（類薬）

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

アムホテリシン B で、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肺水腫

アムホテリシン B で、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用 ^{注1)}				
次のような症状又は異常があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
腎臓	血中クレアチニン増加 (10%以上)、BUN 増加	β_2 ミクログロブリン増加、尿潜血	尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少、尿円柱、乏尿	血尿
精神神経系			うつ病、幻覚 (幻視、幻聴)	不眠症、錯乱状態、不安
消化器	悪心(10%以上)、嘔吐	腹痛、食欲不振、下痢・軟便	便失禁、消化管出血、口内炎、舌苔、便秘	大腸炎、リパーゼ増加、口内乾燥、消化不良、吐血、膵炎
過敏症 ^{注2)}				アレルギー反応、血管神経性浮腫
血液		貧血、血小板減少 ^{注3)} 、白血球減少 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球減少、好塩基球増加、好酸球増加、白血球増加、単球増加	
血管障害		熱感・潮紅、高血圧		低血圧、静脈炎、点状出血
循環器		頻脈	血圧上昇、徐脈、血圧低下	
呼吸器		呼吸困難	鼻炎 (鼻漏、鼻閉)、胸水、鼻出血、咳嗽、低酸素症	頻呼吸、肺水腫、気管支痙攣
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	γ -GTP 増加、LDH 増加、ALP 増加	胆汁うっ滞、胆嚢炎、血中ビリルビン増加	肝腫大
眼障害			結膜炎	網膜炎
筋骨格系		背部痛、筋痛	関節痛	骨痛
神経系		頭痛	異常感覚、めまい、痙攣	傾眠、味覚異常、脳症
全身・投与局所	発熱 (20%以上)、悪寒 (10%以上)	胸痛、浮腫、疼痛	無力症、注射部位反応 (紅斑、腫脹、知覚異常等)、倦怠感	
代謝・栄養	低カリウム血症 (20%以上) ^{注3)} 、低マグネシウム血症 (10%以上)	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、リン脂質増加、コレステロール増加、高血糖、高カリウム血症、血中尿酸増加、トリグリセリド増加、高マグネシウム血症	高ナトリウム血症、血中尿酸減少、低蛋白血症、高カルシウム血症、血中アミラーゼ増加、コレステロール減少、脱水、高クロール血症、高リン酸塩血症、低クロール血症	低リン酸血症、アシドーシス、血液量増加症
皮膚・皮下障害		発疹、痒痒	紅斑、蕁麻疹、顔面浮腫	多汗、皮膚障害
傷害、中毒・処置合併症				処置合併症、輸血反応
感染症				膿瘍
その他			CRP 増加	

注 1) 頻度は国内臨床試験、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。

注 2) このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 3) 頻度は非重篤な症例に基づき算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計
		長期	肺アスペルギルス症	クリプトコッカス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計	
調査施設数	40	116	22	13	138	161
調査症例数	118	473	65	18	556	674
副作用等の発現症例数	109	281	35	14	330	439
副作用等の発現件数	916	526	56	30	612	1528
副作用等の発現症例率 (%)	92.4	59.4	53.8	77.8	59.4	65.1
副作用等の種類 ^{※2} 別発現症例 (件数) 率 (%) ^{注)}						
感染症および寄生虫症	9 (7.6)	1 (0.2)		2 (11.1)	3 (0.5)	12 (1.8)
アシネトバクター感染	1 (0.8)					1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症				1 (5.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺炎	1 (0.8)					1 (0.1)
感染				1 (5.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
重複感染	1 (0.8)					1 (0.1)
肺炎	2 (1.7)			1 (5.6)	1 (0.2)	3 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.8)					1 (0.1)
鼻咽頭炎	2 (1.7)					2 (0.3)
鼻炎	1 (0.8)					1 (0.1)
帯状疱疹		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.8)					1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1 (0.8)					1 (0.1)
急性リンパ性白血病	1 (0.8)					1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	3 (2.5)	17 (3.6)	4 (6.2)	1 (5.6)	22 (4.0)	25 (3.7)
貧血	1 (0.8)	17 (3.6)	3 (4.6)		20 (3.6)	21 (3.1)
汎血球減少症	1 (0.8)			2 (11.1)	2 (0.4)	3 (0.4)
白血球減少症			1 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.1)
好中球減少症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
播種性血管内凝固	1 (0.8)					1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	2 (0.3)
アナフィラキシー反応	2 (1.7)	1 (0.2)			1 (0.2)	3 (0.4)
内分泌障害	1 (0.8)					1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.8)					1 (0.1)
代謝および栄養障害	25 (21.2)	151 (31.9)	15 (23.1)	9 (50.0)	175 (31.5)	200 (29.7)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)					1 (0.1)
食欲減退	7 (5.9)	2 (0.4)	1 (1.5)		3 (0.5)	10 (1.5)
低カルシウム血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
高マグネシウム血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
低マグネシウム血症	8 (6.8)	10 (2.1)			10 (1.8)	18 (2.7)
高コレステロール血症		2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.3)
低コレステロール血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)					1 (0.1)
高カリウム血症	4 (3.4)	4 (0.8)			4 (0.7)	8 (1.2)
低カリウム血症	8 (6.8)	145 (30.7)	15 (23.1)	9 (50.0)	169 (30.4)	177 (26.3)
高ナトリウム血症	1 (0.8)					1 (0.1)
低ナトリウム血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
脱水	3 (2.5)					3 (0.4)
耐糖能障害	1 (0.8)					1 (0.1)
高血糖	2 (1.7)	1 (0.2)			1 (0.2)	3 (0.4)
高アンモニア血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
低アルブミン血症	1 (0.8)					1 (0.1)
高尿酸血症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)

※1:ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver12.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計 ※2:太字は器官別大分類
注) 器官別大分類は症例数

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}（つづき）

時期	副作用等の種類 ^{※2} 別発現症例（件数）率（%） ^注					
	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計
		長期	肺アスペルギルス症	クリプトコッカス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計	
精神障害	3 (2.5)					3 (0.4)
譫妄	1 (0.8)					1 (0.1)
抑うつ症状	1 (0.8)					1 (0.1)
幻聴	1 (0.8)					1 (0.1)
幻視	1 (0.8)					1 (0.1)
神経系障害	17 (14.4)	2 (0.4)			2 (0.4)	19 (2.8)
脳梗塞	1 (0.8)					1 (0.1)
頭痛	11 (9.3)					11 (1.6)
振戦		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
浮動性めまい	4 (3.4)	1 (0.2)			1 (0.2)	5 (0.7)
頭部不快感	1 (0.8)					1 (0.1)
灼熱感	2 (1.7)					2 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.8)					1 (0.1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1 (0.8)					1 (0.1)
眼障害	6 (5.1)					6 (0.9)
結膜浮腫	1 (0.8)					1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.8)					1 (0.1)
眼の異物感	1 (0.8)					1 (0.1)
飛蚊症	1 (0.8)					1 (0.1)
霧視	1 (0.8)					1 (0.1)
視力障害	1 (0.8)					1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.8)					1 (0.1)
難聴	1 (0.8)					1 (0.1)
心臓障害	6 (5.1)	3 (0.6)			3 (0.5)	9 (1.3)
不整脈	2 (1.7)					2 (0.3)
徐脈	1 (0.8)					1 (0.1)
頻脈	1 (0.8)					1 (0.1)
洞性徐脈		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
動悸	1 (0.8)					1 (0.1)
心不全		2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.8)					1 (0.1)
血管障害	11 (9.3)	1 (0.2)			1 (0.2)	12 (1.8)
深部静脈血栓症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
潮紅	7 (5.9)					7 (1.0)
ほてり	3 (2.5)					3 (0.4)
血管障害	2 (1.7)					2 (0.3)
出血	1 (0.8)					1 (0.1)
血管炎	1 (0.8)					1 (0.1)
高血圧	2 (1.7)					2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (15.3)	2 (0.4)	2 (3.1)		4 (0.7)	22 (3.3)
喘息	1 (0.8)					1 (0.1)
器質化肺炎	1 (0.8)					1 (0.1)
肺うっ血	1 (0.8)					1 (0.1)
胸水	2 (1.7)					2 (0.3)
呼吸困難	7 (5.9)		1 (1.5)		1 (0.2)	8 (1.2)
過換気		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
低酸素症	2 (1.7)					2 (0.3)
咳嗽	4 (3.4)					4 (0.6)
喀血	1 (0.8)					1 (0.1)
湿性咳嗽	2 (1.7)					2 (0.3)
しゃっくり		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver12.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計 ※2:太字は器官別大分類
注）器官別大分類は症例数

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧※¹（つづき）

時期	副作用等の種類※ ² 別発現症例（件数）率（%）注 ¹					
	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計
		長期	肺炎スぺルギルス症	クリプトコックス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計	
息詰まり感	1 (0.8)					1 (0.1)
鼻漏	1 (0.8)					1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.8)					1 (0.1)
鼻痛	1 (0.8)					1 (0.1)
口腔咽頭痛	2 (1.7)					2 (0.3)
呼吸不全			1 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.8)					1 (0.1)
鼻閉	1 (0.8)					1 (0.1)
胃腸障害	47 (39.8)	13 (2.7)	2 (3.1)	2 (11.1)	17 (3.1)	64 (9.5)
肛門周囲痛	1 (0.8)					1 (0.1)
胃腸出血	1 (0.8)					1 (0.1)
下痢	18 (15.3)	4 (0.8)		1 (5.6)	5 (0.9)	23 (3.4)
便秘	4 (3.4)	2 (0.4)			2 (0.4)	6 (0.9)
硬便	1 (0.8)					1 (0.1)
腹部膨満	1 (0.8)					1 (0.1)
腹痛	4 (3.4)					4 (0.6)
上腹部痛	6 (5.1)					6 (0.9)
呼気臭				1 (5.6)	1 (0.2)	1 (0.1)
便失禁	1 (0.8)					1 (0.1)
悪心	29 (24.6)	7 (1.5)	2 (3.1)		9 (1.6)	38 (5.6)
嘔吐	11 (9.3)	5 (1.1)			5 (0.9)	16 (2.4)
口の錯感覚	1 (0.8)					1 (0.1)
口の感覚鈍麻	1 (0.8)					1 (0.1)
口内炎	2 (1.7)					2 (0.3)
口腔粘膜びらん	1 (0.8)					1 (0.1)
腹水	1 (0.8)					1 (0.1)
舌苔	3 (2.5)					3 (0.4)
肝胆道系障害	7 (5.9)	42 (8.9)	7 (10.8)	2 (11.1)	51 (9.2)	58 (8.6)
胆嚢炎	1 (0.8)					1 (0.1)
胆石症	1 (0.8)					1 (0.1)
胆汁うっ滞	2 (1.7)					2 (0.3)
高ビリルビン血症		2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.3)
黄疸	1 (0.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	2 (0.3)
肝機能異常		28 (5.9)	4 (6.2)	2 (11.1)	34 (6.1)	34 (5.0)
肝脾腫大	1 (0.8)					1 (0.1)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.8)					1 (0.1)
肝嚢胞	1 (0.8)					1 (0.1)
肝障害	2 (1.7)	12 (2.5)	3 (4.6)		15 (2.7)	17 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	16 (13.6)	11 (2.3)	2 (3.1)		13 (2.3)	29 (4.3)
蕁麻疹	5 (4.2)	1 (0.2)			1 (0.2)	6 (0.9)
皮膚炎	1 (0.8)					1 (0.1)
薬疹	1 (0.8)					1 (0.1)
中毒性皮膚疹		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
紅斑	3 (2.5)					3 (0.4)
全身紅斑		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)
そう痒症	6 (5.1)	2 (0.4)			2 (0.4)	8 (1.2)
発疹	6 (5.1)	6 (1.3)	1 (1.5)		7 (1.3)	13 (1.9)
冷汗			1 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.1)
発汗障害	1 (0.8)					1 (0.1)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver12.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計 ※2:太字は器官別大分類注）器官別大分類は症例数

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧※1（つづき）

時期	副作用等の種類※2別発現症例（件数）率（%）注						
	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計	
		長期	肺アスペルギルス症	クリプトコッカス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計		
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.5)	5 (1.1)			5 (0.9)	15 (2.2)	
関節痛	4 (3.4)					4 (0.6)	
筋肉痛	1 (0.8)					1 (0.1)	
背部痛	6 (5.1)	5 (1.1)			5 (0.9)	11 (1.6)	
側腹部痛	2 (1.7)					2 (0.3)	
四肢痛	2 (1.7)					2 (0.3)	
腎および尿路障害	8 (6.8)	72 (15.2)	7 (10.8)	6 (33.3)	85 (15.3)	93 (13.8)	
腎障害	2 (1.7)	18 (3.8)	3 (4.6)		21 (3.8)	23 (3.4)	
乏尿		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	
腎不全		4 (0.8)			4 (0.7)	4 (0.6)	
急性腎不全	1 (0.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	2 (0.3)	
腎機能障害	2 (1.7)	49 (10.4)	3 (4.6)	6 (33.3)	58 (10.4)	60 (8.9)	
蛋白尿	1 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.5)		2 (0.4)	3 (0.4)	
排尿困難	1 (0.8)					1 (0.1)	
頻尿	1 (0.8)					1 (0.1)	
尿失禁	1 (0.8)					1 (0.1)	
全身障害および投与局所様態	38 (32.2)	13 (2.7)	1 (1.5)		14 (2.5)	52 (7.7)	
注入部位紅斑	2 (1.7)					2 (0.3)	
注入部位腫脹	1 (0.8)					1 (0.1)	
注入部位知覚消失	1 (0.8)					1 (0.1)	
発熱	26 (22.0)	6 (1.3)			6 (1.1)	32 (4.7)	
無力症	1 (0.8)					1 (0.1)	
倦怠感	1 (0.8)	2 (0.4)			2 (0.4)	3 (0.4)	
多臓器不全	1 (0.8)					1 (0.1)	
顔面浮腫	1 (0.8)					1 (0.1)	
浮腫	8 (6.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	9 (1.3)	
末梢性浮腫	2 (1.7)					2 (0.3)	
胸部不快感	4 (3.4)	1 (0.2)			1 (0.2)	5 (0.7)	
胸痛	3 (2.5)	1 (0.2)	1 (1.5)		2 (0.4)	5 (0.7)	
疼痛	1 (0.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	2 (0.3)	
悪寒	4 (3.4)	3 (0.6)			3 (0.5)	7 (1.0)	
異常感			1 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.1)	
冷感	2 (1.7)					2 (0.3)	
熱感	1 (0.8)					1 (0.1)	
口渇	2 (1.7)					2 (0.3)	
臨床検査	99 (83.9)	89 (18.8)	11 (16.9)	5 (27.8)	105 (18.9)	204 (30.3)	
血圧低下	3 (2.5)	1 (0.2)			1 (0.2)	4 (0.6)	
血圧上昇	10 (8.5)					10 (1.5)	
心拍数増加	1 (0.8)					1 (0.1)	
血中乳酸脱水素酵素減少	2 (1.7)					2 (0.3)	
血中乳酸脱水素酵素増加	13 (11.0)	3 (0.6)			3 (0.5)	16 (2.4)	
血中アルカリホスファターゼ 増加	15 (12.7)	5 (1.1)			5 (0.9)	20 (3.0)	
血中アミラーゼ増加	1 (0.8)					1 (0.1)	
便潜血陽性	1 (0.8)					1 (0.1)	
芽球細胞陽性	1 (0.8)					1 (0.1)	
血小板数減少	11 (9.3)	6 (1.3)		2 (11.1)	8 (1.4)	19 (2.8)	
血小板数増加	1 (0.8)					1 (0.1)	
ヘマトクリット減少	1 (0.8)					1 (0.1)	
ヘモグロビン減少		2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.3)	
赤血球数減少		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	

※1:ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver12.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計 ※2:太字は器官別大分類
注) 器官別大分類は症例数

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}（つづき）

時期	副作用等の種類 ^{※2} 別発現症例（件数）率（%） ^注					
	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計
		長期	肺アスペルギルス症	クリプトコッカス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計	
好塩基球数増加	6 (5.1)					6 (0.9)
白血球百分率数異常	1 (0.8)					1 (0.1)
好酸球数減少	1 (0.8)					1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.8)					1 (0.1)
リンパ球数減少	6 (5.1)					6 (0.9)
リンパ球数増加	1 (0.8)					1 (0.1)
単球数減少	2 (1.7)					2 (0.3)
単球数増加	9 (7.6)					9 (1.3)
好中球数減少	5 (4.2)					5 (0.7)
白血球数減少	3 (2.5)	8 (1.7)	1 (1.5)		9 (1.6)	12 (1.8)
白血球数増加	3 (2.5)					3 (0.4)
好塩基球百分率減少	1 (0.8)					1 (0.1)
好塩基球百分率増加	4 (3.4)					4 (0.6)
好酸球百分率減少	1 (0.8)					1 (0.1)
好酸球百分率増加	3 (2.5)	1 (0.2)			1 (0.2)	4 (0.6)
好中球百分率減少	3 (2.5)	1 (0.2)			1 (0.2)e	4 (0.6)
好中球百分率増加	1 (0.8)					1 (0.1)
単球百分率増加	6 (5.1)					6 (0.9)
リンパ球百分率減少	2 (1.7)					2 (0.3)
リンパ球百分率増加	1 (0.8)					1 (0.1)
リンパ球形態異常	1 (0.8)					1 (0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19 (16.1)	15 (3.2)	2 (3.1)		17 (3.1)	36 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (20.3)	11 (2.3)	1 (1.5)		12 (2.2)	36 (5.3)
血中ビリルビン増加	14 (11.9)	5 (1.1)			5 (0.9)	19 (2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (16.9)	1 (0.2)			1 (0.2)	21 (3.1)
尿中ウロビリリン陽性	2 (1.7)					2 (0.3)
血中コレステロール減少	3 (2.5)	1 (0.2)			1 (0.2)	4 (0.6)
血中コレステロール増加	21 (17.8)	3 (0.6)			3 (0.5)	24 (3.6)
脂質減少	2 (1.7)					2 (0.3)
脂質増加	24 (20.3)					24 (3.6)
血中トリグリセリド増加	17 (14.4)	3 (0.6)			3 (0.5)	20 (3.0)
酸素飽和度低下	1 (0.8)					1 (0.1)
血中尿酸減少	7 (5.9)					7 (1.0)
血中尿酸増加	20 (16.9)					20 (3.0)
β ₂ ミクログロブリン増加	28 (23.7)					28 (4.2)
血中アルブミン減少	1 (0.8)					1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	12 (10.2)					12 (1.8)
総蛋白減少	3 (2.5)					3 (0.4)
血中クレアチニン減少	1 (0.8)					1 (0.1)
血中クレアチニン増加	56 (47.5)	34 (7.2)	3 (4.6)	1 (5.6)	38 (6.8)	94 (13.9)
血中尿素増加	42 (35.6)	20 (4.2)	1 (1.5)		21 (3.8)	63 (9.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.8)	1 (0.2)			1 (0.2)	2 (0.3)
尿中血陽性	10 (8.5)	2 (0.4)			2 (0.4)	12 (1.8)
尿中赤血球陽性	6 (5.1)					6 (0.9)
尿円柱	15 (12.7)					15 (2.2)
尿中白血球陽性	4 (3.4)					4 (0.6)
尿沈渣陽性	2 (1.7)					2 (0.3)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver12.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計 ※2:太字は器官別大分類
注）器官別大分類は症例数

真菌感染症：再審査終了時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧※¹（つづき）

時期	副作用等の種類※ ² 別発現症例（件数）率（%）注 ¹						
	承認時迄 の状況	特定使用成績調査				合計	
		長期	肺アスペルギルス症	クリプトコッカス 髄膜炎	特定使用成績 調査の累計		
尿中蛋白陽性	4 (3.4)	1 (0.2)			1 (0.2)	5 (0.7)	
尿量減少	3 (2.5)					3 (0.4)	
尿量増加				1 (5.6)	1 (0.2)	1 (0.1)	
血中カルシウム減少	2 (1.7)					2 (0.3)	
血中カルシウム増加	2 (1.7)					2 (0.3)	
血中クロール減少		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	
血中クロール増加	2 (1.7)					2 (0.3)	
血中マグネシウム減少	13 (11.0)	3 (0.6)			3 (0.5)	16 (2.4)	
血中マグネシウム増加	5 (4.2)					5 (0.7)	
血中カリウム減少	50 (42.4)	27 (5.7)	6 (9.2)	2 (11.1)	35 (6.3)	85 (12.6)	
血中カリウム増加	9 (7.6)	1 (0.2)			1 (0.2)	10 (1.5)	
血中ナトリウム減少	2 (1.7)	1 (0.2)			1 (0.2)	3 (0.4)	
血中ナトリウム増加	3 (2.5)					3 (0.4)	
血清フェリチン増加		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	
血中リン増加		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	
体温上昇	2 (1.7)					2 (0.3)	
体重増加	2 (1.7)	1 (0.2)			1 (0.2)	3 (0.4)	
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	
血小板輸血不応状態		1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.1)	

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver12.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計 ※2:太字は器官別大分類
注）器官別大分類は症例数

製造販売後臨床試験（小児深在性真菌症）における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧※1

調査施設数	25
調査症例数	39
副作用等の発現症例数	36
副作用等の発現件数	225
副作用等の発現症例率 (%)	92.3
副作用等の種類※2別発現症例 (件数) 率 (%) 注)	
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)
貧血	1 (2.6)
代謝および栄養障害	11 (28.2)
高マグネシウム血症	1 (2.6)
低カリウム血症	10 (25.6)
低マグネシウム血症	1 (2.6)
食欲減退	4 (10.3)
神経系障害	6 (15.4)
痙攣	1 (2.6)
頭痛	4 (10.3)
振戦	2 (5.1)
眼障害	2 (5.1)
結膜炎	1 (2.6)
羞明	1 (2.6)
心臓障害	7 (18.0)
不整脈	3 (7.7)
動悸	1 (2.6)
洞性頻脈	1 (2.6)
頻脈	2 (5.1)
心室性期外収縮	1 (2.6)
血管障害	4 (10.3)
潮紅	4 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (20.5)
急性呼吸窮迫症候群	2 (5.1)
咳嗽	1 (2.6)
呼吸困難	3 (7.7)
呼吸不全	2 (5.1)
鼻漏	1 (2.6)
口腔咽頭痛	1 (2.6)
胃腸障害	12 (30.8)
腹部膨満	1 (2.6)
腹痛	1 (2.6)
腹水	1 (2.6)
胃腸出血	1 (2.6)
悪心	5 (12.8)
嘔吐	10 (25.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (10.3)
皮膚疼痛	1 (2.6)
そう痒症	1 (2.6)
発疹	1 (2.6)
蕁麻疹	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.1)
筋力低下	1 (2.6)
筋骨格痛	1 (2.6)
腎および尿路障害	4 (10.3)
蛋白尿	2 (5.1)
腎不全	1 (2.6)
腎機能障害	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態	12 (30.8)
悪寒	1 (2.6)
熱感	3 (7.7)

副作用等の種類※2別発現症例 (件数) 率 (%) 注)	
低体温	1 (2.6)
倦怠感	4 (10.3)
浮腫	4 (10.3)
末梢性浮腫	2 (5.1)
発熱	3 (7.7)
臨床検査	33 (84.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (23.1)
β ₂ ミクログロブリン増加	11 (28.2)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1 (2.6)
血中アマラーゼ増加	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	2 (5.1)
血中コレステロール増加	4 (10.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.1)
血中クレアチニン増加	8 (20.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (7.7)
血中マグネシウム減少	3 (7.7)
血中マグネシウム増加	5 (12.8)
血中カリウム減少	10 (25.6)
血中カリウム増加	1 (2.6)
血圧低下	2 (5.1)
血圧上昇	2 (5.1)
血中ナトリウム減少	1 (2.6)
血中ナトリウム増加	1 (2.6)
血中トリグリセリド増加	3 (7.7)
血中尿素増加	9 (23.1)
C-反応性蛋白増加	2 (5.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (12.8)
尿中血陽性	4 (10.3)
脂質増加	4 (10.3)
好中球数減少	1 (2.6)
血小板数減少	1 (2.6)
総蛋白減少	1 (2.6)
尿中赤血球陽性	1 (2.6)
尿円柱	3 (7.7)
体重増加	1 (2.6)
白血球数減少	1 (2.6)
白血球数増加	1 (2.6)
尿中白血球陽性	1 (2.6)
好塩基球百分率増加	1 (2.6)
好酸球百分率増加	1 (2.6)
単球百分率減少	2 (5.1)
単球百分率増加	1 (2.6)
リンパ球百分率減少	1 (2.6)
リンパ球百分率増加	1 (2.6)
尿中移行上皮細胞陽性	3 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.7)
尿量減少	2 (5.1)
後骨髄球百分率増加	1 (2.6)
骨髄球存在	1 (2.6)

※1:ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver12.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計 ※2:太字は器官別大分類注) 器官別大分類は症例数

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}

	海外合計		小児（16歳未満）		成人（16歳以上）	
調査例数	835		91		744	
副作用発現例数（%）	664	(79.5%)	80	(87.9%)	584	(78.5%)
副作用の種類 ^{※2}	発現例数（%）					
胃腸障害	227	(27.2%)	25	(27.5%)	202	(27.2%)
悪心	145	(17.4%)	10	(11.0%)	135	(18.1%)
胃炎 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胃腸出血 NOS	4	(0.5%)	1	(1.1%)	3	(0.4%)
胃腸障害 NOS	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
下痢 NOS	42	(5.0%)	4	(4.4%)	38	(5.1%)
口腔内出血	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
口内炎	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
口内乾燥	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
歯肉炎	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
消化不良	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
食道炎 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
大腸炎 NOS	6	(0.7%)	0	(0%)	6	(0.8%)
吐血	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
腹痛 NOS	21	(2.5%)	7	(7.7%)	14	(1.9%)
腹部膨満	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
腹膜炎	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
糞腫	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
便失禁	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
便秘	8	(1.0%)	1	(1.1%)	7	(0.9%)
流涎過多	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
嘔吐 NOS	110	(13.2%)	8	(8.8%)	102	(13.7%)
嚥下障害	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
痔炎 NOS	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
感染症および寄生虫	218	(26.1%)	41	(45.1%)	177	(23.8%)
カンジダ感染 NOS	5	(0.6%)	1	(1.1%)	4	(0.5%)
クリプトコッカス症	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
クロストリジウム性大腸炎	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胃腸炎 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
咽頭炎	8	(1.0%)	5	(5.5%)	3	(0.4%)
感染 NOS	71	(8.5%)	14	(15.4%)	57	(7.7%)
呼吸器モニリア症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
口腔カンジダ症	6	(0.7%)	1	(1.1%)	5	(0.7%)
歯膿瘍	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
真菌感染 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
腎膿瘍 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
髄膜炎	3	(0.4%)	1	(1.1%)	2	(0.3%)
带状疱疹	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
単純ヘルペス	22	(2.6%)	1	(1.1%)	21	(2.8%)
中耳炎 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
尿路感染 NOS	13	(1.6%)	1	(1.1%)	12	(1.6%)
膿瘍 NOS	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
敗血症 NOS	75	(9.0%)	17	(18.7%)	58	(7.8%)
肺炎 NOS	45	(5.4%)	7	(7.7%)	38	(5.1%)
皮膚真菌感染 NOS	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
副鼻腔炎 NOS	10	(1.2%)	2	(2.2%)	8	(1.1%)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

※2:太字は器官別大分類、NOS ; Not Otherwise Specified（他に特定されない）の略

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}（つづき）

副作用の種類 ^{※2}	海外合計		小児（16歳未満）		成人（16歳以上）	
	発現例数（%）					
蜂巣炎	13	(1.6%)	4	(4.4%)	9	(1.2%)
毛包炎	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
膣カンジダ症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
膣炎	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
肝胆道系障害	83	(9.9%)	6	(6.6%)	77	(10.3%)
黄疸 NOS	11	(1.3%)	0	(0%)	11	(1.5%)
肝機能異常 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
肝細胞障害	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
肝腫大	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
肝不全	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
肝脾腫大 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
高ビリルビン血症	63	(7.5%)	6	(6.6%)	57	(7.7%)
脂肪肝	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
静脈閉塞性肝疾患	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胆汁うっ滞性肝炎	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
胆石症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胆嚢炎 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
眼障害	15	(1.8%)	1	(1.1%)	14	(1.9%)
眼乾燥 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
眼瞼下垂	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
結膜炎	5	(0.6%)	1	(1.1%)	4	(0.5%)
視覚障害 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
複視	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
網膜炎 NOS	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
網膜出血	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
網膜障害	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	40	(4.8%)	4	(4.4%)	36	(4.8%)
関節炎 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
関節痛	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
筋痛	14	(1.7%)	3	(3.3%)	11	(1.5%)
筋痙攣	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
頸部痛	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
背部痛	24	(2.9%)	2	(2.2%)	22	(3.0%)
血液およびリンパ系障害	52	(6.2%)	3	(3.3%)	49	(6.6%)
凝血異常	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
血小板減少症	16	(1.9%)	1	(1.1%)	15	(2.0%)
白血球減少症 NOS	17	(2.0%)	2	(2.2%)	15	(2.0%)
汎血球減少症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
貧血 NOS	41	(4.9%)	2	(2.2%)	39	(5.2%)
血管障害	89	(10.7%)	18	(19.8%)	71	(9.5%)
ショック	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
起立性低血圧	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
血管拡張	30	(3.6%)	8	(8.8%)	22	(3.0%)
高血圧 NOS	17	(2.0%)	5	(5.5%)	12	(1.6%)
出血 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
静脈炎 NOS	12	(1.4%)	0	(0%)	12	(1.6%)
潮紅	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

※2:太字は器官別大分類、NOS；Not Otherwise Specified（他に特定されない）の略

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}（つづき）

	海外合計		小児（16歳未満）		成人（16歳以上）	
副作用の種類 ^{※2}	発現例数（%）					
低血圧 NOS	24	(2.9%)	8	(8.8%)	16	(2.2%)
点状出血	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
末梢血管障害 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74	(8.9%)	11	(12.1%)	63	(8.5%)
しゃっくり	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
過換気	10	(1.2%)	2	(2.2%)	8	(1.1%)
咳嗽	10	(1.2%)	1	(1.1%)	9	(1.2%)
気管支痙攣 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
胸水	4	(0.5%)	1	(1.1%)	3	(0.4%)
呼吸困難	40	(4.8%)	7	(7.7%)	33	(4.4%)
呼吸障害 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
呼吸性アルカローシス	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
呼吸不全	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
喉頭痙攣	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
低換気	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
低酸素症	8	(1.0%)	1	(1.1%)	7	(0.9%)
肺出血	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
肺障害 NOS	3	(0.4%)	1	(1.1%)	2	(0.3%)
肺水腫 NOS	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
鼻炎 NOS	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
鼻出血	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
無気肺	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
無呼吸	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
喀血	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
喘息 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
耳および迷路障害	4	(0.5%)	1	(1.1%)	3	(0.4%)
回転性眩暈	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
耳痛	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
聴覚障害	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	19	(2.3%)	3	(3.3%)	16	(2.2%)
処置合併症	9	(1.1%)	2	(2.2%)	7	(0.9%)
低体温	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
輸血反応	9	(1.1%)	1	(1.1%)	8	(1.1%)
心臓障害	26	(3.1%)	5	(5.5%)	21	(2.8%)
うっ血性心不全	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
チアノーゼ NOS	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
期外収縮 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
狭心症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
徐脈 NOS	3	(0.4%)	1	(1.1%)	2	(0.3%)
心拡大 NOS	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
心停止	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
心不全 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
心房細動	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
心房粗動	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
動悸	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
頻脈 NOS	15	(1.8%)	2	(2.2%)	13	(1.7%)
不整脈 NOS	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver.6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

※2:太字は器官別大分類、NOS；Not Otherwise Specified（他に特定されない）の略

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧※¹（つづき）

副作用の種類※ ²	海外合計		小児（16歳未満）		成人（16歳以上）	
	発現例数（%）					
神経系障害	87	(10.4%)	5	(5.5%)	82	(11.0%)
ニューロパシー-NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
筋緊張亢進	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
筋無力症候群	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
傾眠	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
昏睡	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
錯感覚	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
失神	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
振戦	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
頭蓋内出血 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
頭痛	58	(6.9%)	3	(3.3%)	55	(7.4%)
脳炎 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
脳症	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
浮動性めまい	7	(0.8%)	0	(0%)	7	(0.9%)
味覚異常	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
痙攣 NOS	5	(0.6%)	3	(3.3%)	2	(0.3%)
腎および尿路障害	46	(5.5%)	2	(2.2%)	44	(5.9%)
アルブミン尿	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
急性腎不全	10	(1.2%)	1	(1.1%)	9	(1.2%)
血尿	7	(0.8%)	1	(1.1%)	6	(0.8%)
腎炎 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
腎機能障害 NOS	6	(0.7%)	0	(0%)	6	(0.8%)
腎尿細管障害 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
腎不全 NOS	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
多尿	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
中毒性ネフロパシー	7	(0.8%)	0	(0%)	7	(0.9%)
尿失禁	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
頻尿	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
乏尿	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
生殖系および乳房障害	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
陰嚢浮腫	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
精神障害	26	(3.1%)	3	(3.3%)	23	(3.1%)
うつ病	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
激越	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
幻覚 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
錯乱状態	6	(0.7%)	2	(2.2%)	4	(0.5%)
思考異常	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
神経過敏	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
神経症 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
不安	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
不眠症	7	(0.8%)	0	(0%)	7	(0.9%)
全身障害および投与局所様態	421	(50.4%)	60	(65.9%)	361	(48.5%)
インフルエンザ様疾患	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
悪寒	181	(21.7%)	17	(18.7%)	164	(22.0%)
胸痛	27	(3.2%)	4	(4.4%)	23	(3.1%)
倦怠感	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
粘膜の炎症 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
発熱	361	(43.2%)	54	(59.3%)	307	(41.3%)
浮腫 NOS	11	(1.3%)	1	(1.1%)	10	(1.3%)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

※2:太字は器官別大分類、NOS；Not Otherwise Specified（他に特定されない）の略

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{※1}（つづき）

副作用の種類 ^{※2}	海外合計		小児（16歳未満）		成人（16歳以上）	
	発現例数（%）					
末梢性浮腫	10	(1.2%)	0	(0%)	10	(1.3%)
無力症	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
疼痛 NOS	11	(1.3%)	1	(1.1%)	10	(1.3%)
代謝および栄養障害	281	(33.7%)	33	(36.3%)	248	(33.3%)
アシドーシス NOS	9	(1.1%)	0	(0%)	9	(1.2%)
アルカローシス NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
悪液質	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
血液量増加症	8	(1.0%)	1	(1.1%)	7	(0.9%)
高カリウム血症	7	(0.8%)	0	(0%)	7	(0.9%)
高カルシウム血症	3	(0.4%)	1	(1.1%)	2	(0.3%)
高クロール血症	8	(1.0%)	0	(0%)	8	(1.1%)
高コレステロール血症	2	(0.2%)	2	(2.2%)	0	(0%)
高ナトリウム血症	3	(0.4%)	2	(2.2%)	1	(0.1%)
高マグネシウム血症	4	(0.5%)	3	(3.3%)	1	(0.1%)
高リン酸塩血症	10	(1.2%)	1	(1.1%)	9	(1.2%)
高血糖 NOS	17	(2.0%)	3	(3.3%)	14	(1.9%)
高尿酸血症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
食欲不振	5	(0.6%)	0	(0%)	5	(0.7%)
低カリウム血症	203	(24.3%)	24	(26.4%)	179	(24.1%)
低カルシウム血症	32	(3.8%)	3	(3.3%)	29	(3.9%)
低クロール血症	3	(0.4%)	0	(0%)	3	(0.4%)
低ナトリウム血症	20	(2.4%)	2	(2.2%)	18	(2.4%)
低マグネシウム血症	120	(14.4%)	7	(7.7%)	113	(15.2%)
低リン酸血症	12	(1.4%)	2	(2.2%)	10	(1.3%)
低蛋白血症	4	(0.5%)	1	(1.1%)	3	(0.4%)
糖尿病 NOS	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
内分泌障害	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
ADH 不適合分泌	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
皮膚および皮下組織障害	83	(9.9%)	12	(13.2%)	71	(9.5%)
そう痒症	25	(3.0%)	3	(3.3%)	22	(3.0%)
顔面浮腫	2	(0.2%)	1	(1.1%)	1	(0.1%)
血管神経性浮腫	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
紅斑性皮疹	4	(0.5%)	0	(0%)	4	(0.5%)
紫斑 NOS	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
脂漏	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
多汗	13	(1.6%)	1	(1.1%)	12	(1.6%)
脱毛症	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
剥脱性皮膚炎 NOS	1	(0.1%)	1	(1.1%)	0	(0%)
発疹 NOS	43	(5.1%)	5	(5.5%)	38	(5.1%)
斑状丘疹状皮疹	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
斑状出血	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
皮膚乾燥	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
皮膚小結節	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
皮膚障害 NOS	4	(0.5%)	2	(2.2%)	2	(0.3%)
皮膚潰瘍	1	(0.1%)	0	(0%)	1	(0.1%)
皮膚変色	2	(0.2%)	0	(0%)	2	(0.3%)
蕁麻疹 NOS	3	(0.4%)	2	(2.2%)	1	(0.1%)

※1:ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver6.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

※2:太字は器官別大分類、NOS；Not Otherwise Specified（他に特定されない）の略

海外臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）一覧^{*1}（つづき）

	海外合計	小児（16歳未満）	成人（16歳以上）
副作用の種類 ^{*2}	発現例数（%）		
免疫系障害	5 (0.6%)	1 (1.1%)	4 (0.5%)
4型過敏症	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
アナフィラキシー反応	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
過敏症 NOS	4 (0.5%)	1 (1.1%)	3 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
癌 NOS	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
臨床検査	236 (28.3%)	17 (18.7%)	219 (29.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (4.4%)	2 (2.2%)	35 (4.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (5.1%)	3 (3.3%)	40 (5.4%)
プロトロンビン量減少	2 (0.2%)	0 (0%)	2 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
肝機能検査値異常	39 (4.7%)	4 (4.4%)	35 (4.7%)
血中アミラーゼ増加	4 (0.5%)	0 (0%)	4 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	55 (6.6%)	0 (0%)	55 (7.4%)
血中クレアチニン増加	129 (15.4%)	6 (6.6%)	123 (16.5%)
血中トロンボプラスチン減少	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
血中重炭酸塩減少	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (0.8%)	0 (0%)	7 (0.9%)
血中尿素増加	75 (9.0%)	10 (11.0%)	65 (8.7%)
酵素異常 NOS	4 (0.5%)	1 (1.1%)	3 (0.4%)
臨床検査異常 NOS	3 (0.4%)	0 (0%)	3 (0.4%)

※1: ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver6.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

※2: 太字は器官別大分類、NOS ; Not Otherwise Specified (他に特定されない) の略

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」、
「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられるが〔「薬物動態」の項参照〕、本剤投与により腎機能が低下するおそれがあるため〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕、特に肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い高齢者では、観察を十分行うことが必要である。
また、一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、投与量を減量するなど注意すること。

(解説)

「Ⅶ-6. 排泄」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットの周産期の投与により母動物の状態悪化に起因する死産率の高値が認められている。〕
(2) 本剤投与中は授乳を避けるか、あるいは授乳中の薬剤投与を避けること。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。〕

(解説)

「IX-2-(3) 生殖発生毒性試験」及び「VII-4-(3) 乳汁への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(解説)

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

シンクロン LX システム無機リン試薬 (PHOSm 試薬) による無機リン検査で偽高値を呈するとの報告³⁶⁾がある。

(解説)

アムビゾーム投与中に、上記特定の検査機器の専用試薬を用いて血清無機リン値を測定すると、干渉を起こして偽高値を呈することが報告³⁶⁾されていることから記載しました。

13. 過量投与

本剤の過量投与による毒性は明らかではない (但し、米国臨床試験では小児患者では 10mg/kg、成人患者では 15mg/kg までの忍容性は確認されている)。過量投与した場合は直ちに投与を中止し対症療法を開始、腎機能、肝機能、電解質、血液学的状態に注意して観察する。血液透析や腹膜透析では、本剤は体内から除去されないと思われる。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。

(2) 調製時

溶解液又は希釈液として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと (濁りを生じることがある)。

(3) 溶解後

注射用水で溶解後、薬液は 2~8℃で最長 24 時間まで保存できる (禁凍結)。薬液を 5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6 時間以内に投与開始すること。なお、希釈後の薬液は 0.2~2mg (力価) /mL の濃度において安定性が確認されている。

(4) 沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。

(5) 投与时

- 1) 本剤を投与する場合は 1~2 時間以上かけて点滴静注すること。
- 2) 本剤の点滴投与时にインラインフィルターを使用しないこと (目詰まりを生じることがある)。
- 3) 他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは 5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。

(6) その他

可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(解説)

(2) リポソーム製剤である本剤は、生理食塩液と配合すると薬液に濁りが生じてリポソームの分散性が低下することが確認されている。電解質が含まれる輸液で溶解又は希釈すると、生理食塩液と同様にリポソームの分散性が低下するので、溶解の際は注射用水を、希釈の際は 5%ブドウ糖注射液を、必ず使用すること。

(「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照)

(5)-3) リポソーム製剤である本剤を他の薬物や輸液と混合した場合、リポソームの分散性が低下することが懸念される。そのため、他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは

5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。置換が難しい場合は、別のラインを使って投与すること。

- (6)本剤は脂質を構成成分とするリポソーム製剤であるため、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP の製剤中への溶出が認められた。実験結果から体重 60kg の患者に本剤用量 5mg/kg で点滴投与した場合に投与液中に溶出する DEHP 量を計算したところ、暴露量は 27~60 μ g (体重 60kg の場合 0.45~1.0 μ g/kg) となり、本邦において設定されている DEHP に対する耐容一日摂取量 (40~140 μ g/kg/day) よりも低い値 (体重 60kg の場合 0.45~1.0 μ g/kg) であった。しかし、暴露を避けることが望ましいため、できるだけ DEHP を含まない輸液セット等を使用するよう設定している。

15. その他の注意

- (1)ラットの 1 ヶ月間静脈内投与及び 6 ヶ月間静脈内投与では 3mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの 1 ヶ月間静脈内投与では 4mg/kg/日、3 ヶ月間静脈内投与では 2.5mg/kg/日、9 ヶ月間静脈内投与では 1.5mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。
- (2)国内臨床試験において、総投与日数 303 日を超える使用経験はない。

(解説)

- (1)リポソーム構成成分として、本剤 1 バイアル中には、水素添加大豆リン脂質 213mg、ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 84mg、コレステロール 52mg、トコフェロール 0.64mg が含まれ、動物実験において、コレステロールやリン脂質の上昇が認められたため記載した。
なお、ヒトでのコレステロールやリン脂質上昇については、「その他の副作用」の「代謝・栄養」の項に記載している。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状・行動観察

本剤は 3mg/kg(i.v.)bolus 以上の用量で排尿回数を増加させた以外に、特記すべき症状を示さなかった。

2) 中枢神経系

本剤は 10mg/kg(i.v.)bolus の用量までマウス自発運動量、マウスチオペンタール誘発睡眠、マウスペンチレンテトラゾール誘発痙攣、マウス電撃痙攣、マウス痛覚及びウサギ体温に対して影響を与えなかった。

3) 呼吸・循環器系

呼吸・循環器系への影響は麻酔イヌを用いて検討した。本剤は静脈内(i.v.)bolus 投与において、0.3mg/kg 以上で血圧下降、呼吸数の増加、大腿動脈血流量の減少、心拍数の増加傾向あるいは減少を示した。他方、臨床投与形態に即した i.v. infusion では、これら作用は、作用発現量として 1/10 程度に減弱し、3mg/kg では心拍数の増加のみが認められた。これらの作用はいずれの投与においても、投与開始直後に発現し、bolus 投与では投与終了後 60 分以内、infusion 投与では投与開始後 30 分までにほぼ元のレベルに回復した。なお、モルモット摘出心房を用いた心臓への直接作用の評価において、本剤は 10⁻⁴g/mL の高濃度においても心拍数及び収縮力に影響を与えなかった。

4) 平滑筋

本剤はラット摘出血管に対して 10⁻⁴g/mL の濃度まで KCl 収縮及びノルアドレナリン収縮に影響を与えなかった。モルモット摘出回腸に対しても 10⁻⁴g/mL までアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮反応に対して影響を与えなかった。

5) 消化器系

本剤は 10mg/kg の用量まで、マウス胃腸管輸送能及びラット胆汁分泌に対して影響を与えなかった。

6) 泌尿器系

本剤は生理食塩液負荷ラットにおいて 3 あるいは 10mg/kg の用量で、尿中電解質 (Na⁺、K⁺及び Cl⁻) 排泄の増加傾向あるいは増加及び尿量の増加を示したが、いずれの作用もビーグル (5% dextrose) と比較して 20~35% の軽度の変化であった。また、本剤の腎機能に及ぼす影響を麻酔イヌを用いて検討した。その結果、腎血流量、糸球体濾過量及び濾過率に対し、本剤は 10mg/kg (i.v. infusion) まで影響を与えなかった。

7) 血液系

本剤は 10mg/kg の用量までウサギ血液凝固系に影響を与えなかった。また、ウサギ血小板凝集及びラット溶血試験においても最大適用濃度 (3×10⁻⁵g/mL あるいは 10⁻⁴g/mL) で影響を与えなかった。

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果
一般症状・行動	マウス ♂ ICR 4 匹/群	i.v.	Irwin の多次元 行動観察法 比較対照：5% dextrose	0.3mg/kg 1mg/kg	作用なし
				3mg/kg	排尿回数の増加 (投与後 60~120 分、3/4 例)
				10mg/kg 30mg/kg	排尿回数の増加 (投与後 60~120 分、4/4 例)

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果	
中枢神経系	自発運動量	マウス ♂ ICR 10匹/群	i.v.	SCANET 装置 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	麻酔作用 (協力、拮抗)	マウス ♂ ICR 10匹/群	i.v.	チオペンタール Na (45mg/kg i.p.) 睡眠 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	痙攣作用 (協力、拮抗)	マウス ♂ ICR 10匹/群	i.v.	ペンチレンテトラゾール 痙攣 (協力：60mg/kg s.c、 拮抗：110mg/kg s.c.) 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
		マウス ♂ ICR 10匹/群	i.v.	電撃痙攣 (協力：10mA、 拮抗：16mA) 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	鎮痛作用	マウス ♂ ICR 10匹/群	i.v.	尾根部圧刺激法 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	体温	ウサギ ♂ 日本白色 4羽/群	i.v.infusion 容量：2mL/kg (低 用量) 2.5mL/kg (高 用量) 速度：0.1mL/kg/min	正常体温 (直腸温) 比較対照： 5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
呼吸・ 循環器系	1)呼吸運動 2)血圧 3)心拍数 4)血流量 (大腿動脈) 5)心電図	イヌ ♂♀ ビーグル 4頭 (♂♀各 2頭) /群	i.v. 容量：2.5mL/kg 速度：5mL/min	ペントバルビタール Na 麻酔 比較対照： 5% dextrose	0.1mg/kg	・心拍数：増加傾向 ・他のパラメーター：作用なし
					0.3mg/kg	・血圧 (収縮期、平均)：下降 (約 20~30mmHg) 投与後 5分まで に回復 ・血圧 (拡張期)：下降傾向 ・呼吸回数：増加傾向 ・心拍数：増加傾向 ・血流量：減少傾向 ・心電図：作用なし
		イヌ ♂♀ ビーグル 2頭 (♂♀各 1頭) /群	i.v. 容量：2.5mL/kg 速度：5mL/min	ペントバルビタール Na 麻酔 比較対照： 5% dextrose	1mg/kg	・血圧 (収縮期、拡張期、平均)： 下降 (約 60~90mmHg) 投与後 15分までに回復 ・呼吸回数：増加 (約 3倍) 投与後 30分までに回復 ・血流量：減少 (約 50~70%) 投与後 15分までに回復 ・心拍数：増加傾向 ・心電図：作用なし
					3mg/kg	・血圧 (収縮期、拡張期、平均)： 下降 (約 70~110mmHg) 投与後 15分までに回復 ・呼吸回数：増加 (約 3倍) 投与後 30分までに回復 ・血流量：減少 (約 80%) 投与後 30分までに回復 ・心拍数：増加傾向 (1/2例) ・心電図：作用なし
				10mg/kg	・血圧 (収縮期、拡張期、平均)： 下降 (約 90~140mmHg) 投与後 15分までに回復 ・呼吸回数：増加 (約 4倍) 投与後 60分までに回復 ・血流量：減少 (約 80%) 投与後 30分までに回復 ・心拍数：減少 (約 50beats/min) 投与後 10分までに回復 ・心電図： QRS 時間の延長傾向 (1/2例)	

試験項目		動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果
		イヌ ♂♀ ビーグル 4頭 (♂♀各 2頭) / 群	i.v. infusion 容量：2mL/kg (比 較対照群、投 与量 10mg/kg においては 2.5mL/kg) 速度： 0.04mL/kg/min	ペントバルビタール Na 麻 酔 比較対照：5% dextrose	0.3mg/kg	・全パラメーター：作用なし
					1mg/kg	・心拍数：増加傾向 (約 30beats/min) ・血流量：減少傾向 (約 20%) ・他のパラメーター：作用なし
					3mg/kg	・心拍数：増加 (40beats/min) 投与開始後 30 分までに回復 ・血圧 (収縮期、拡張期、平均)： 下降傾向 (約 20~30mmHg) ・呼吸回数：増加傾向 (1.4 倍) ・血流量：減少傾向 (約 30%) ・心電図：作用なし
					10mg/kg	・心拍数：増加 (約 50beats/min) 投与開始後 5 分までに回復 ・血圧 (収縮期、拡張期、平均)： 下降 (約 50~60mmHg) 投与開始後 30 分までに回復 ・血流量：減少 (約 60%) 投与終了後 5 分までに回復 ・呼吸回数：増加傾向 (約 2 倍) ・心電図：作用なし
摘出心房	モルモット ♂ Hartley 3 標本 / 群	in vitro	収縮力 (右心房、電気駆 動左心房)	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし	
				心拍数 (右心房)	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸	モルモット ♂ Hartley 3 標本 / 群	in vitro	アセチルコリン (10 ⁻⁷ g/mL) 収縮 ヒスタミン (2×10 ⁻⁷ g/mL) 収縮 塩化バリウム (3×10 ⁻⁴ g/mL) 収縮	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	単独及び収縮薬との相互作用なし
	摘出血管 (胸部大動脈 条片)	ラット ♂ SD 3~5 標本 / 群	in vitro	KCl (40 mM) 収縮、下降法 比較対照：5% dextrose ノルアドレナリン (10 ⁻¹⁰ ~3×10 ⁻⁶ g/mL) 収縮	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL 10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	弛緩作用なし 単独及び収縮薬との相互作用なし
消化器系	胃腸管内 輸送能	マウス ♂ ICR 10 匹 / 群	i.v.	炭素末小腸内移行 比較対照：5% dextrose	1mg/kg 3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	胆汁分泌	ラット ♂ SD 10 匹 / 群	i.v.	胆管カニューレ 胆汁分泌量 胆汁残渣濃度 比較対照：5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
泌尿器系	尿量及び尿中 電解質排泄	ラット ♂ SD 10 匹 / 群	i.v.	生理食塩液 (25mL/kg p.o.) 負荷 5 時間の蓄尿 比較対照： 5% dextrose	1mg/kg	作用なし
					3mg/kg	・尿中 K ⁺ 排泄の増加 (22%)
					10mg/kg	・尿量の増加 (35%) ・尿中 Na ⁺ 排泄の増加傾向 (22%) ・尿中 K ⁺ 排泄の増加 (33%) ・尿中 Cl ⁻ 排泄の増加 (26%)

試験項目	動物	投与経路	実験方法	投与量 (単回投与)	結果	
腎機能	イヌ ♂♀ ビーグル 5頭 (♂2、 ♀3頭) / 群	iv. infusion 容量: 2mL/kg (低 用量) 2.5mL/kg (高 用量) 速度: 0.1mL/kg/min	ペントバルビタール Na 麻 酔 腎血流量・糸球体濾過 量・糸球体濾過率・尿 量・尿中電解質排泄率 比較対照: 5% dextrose	3mg/kg 10mg/kg	作用なし	
血液系	血液凝固系	ウサギ ♂ 日本白色 4羽 / 群	i.v. infusion 容量: 2mL/kg (低 用量) 2.5mL/kg (高 用量) 速度: 0.1mL/kg/min 比較対照: 5% dextrose	ex vivo Ca 再加時間・活性化部分 トロンボプラスチン時 間・プロトロンビン時 間・トロンビン時間	3mg/kg 10mg/kg	作用なし
	血小板凝集	ウサギ ♂ 日本白色 4試験 / 群	<i>in vitro</i>	ADP、コラーゲン による凝集 比較対照: 5% dextrose	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL	単独及び凝集剤との相互作用なし
	溶血作用	ラット ♂ SD 3匹 / 群	<i>in vitro</i>	洗浄赤血球 肉眼的観察、吸光度 比較対照: 5% dextrose	10 ⁻⁵ g/mL 3×10 ⁻⁵ g/mL 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

	投与経路	概略の致死量	一般状態等
ラット	静脈内投与	雄: 80mg/kg 雌: 20~40mg/kg	雄 40mg/kg 以上投与群、雌 20mg/kg 以上投与群で自発運動減少等を認めたが、生存動物ではこれらの症状は投与後 2 日以内に消失した。剖検では、死亡例で肝臓の退色等を認めたが、生存例では特に異常を認めなかった。病理組織学的検査では、死亡例で肝臓の肝細胞壊死等を認め、生存例では膀胱の移行上皮細胞過形成等を認めた。
イヌ		雄: >40mg/kg 雌: >40mg/kg	bolus 投与では 1mg/kg の投与量から、興奮、脱力、自発運動減少、可視粘膜充血・潮紅、口腔粘膜蒼白、呼吸促迫、嘔吐などの症状が投与中あるいは投与直後から見られたが、ほとんどが投与後 30 分以内に消失した。1mg/kg 投与群から肝臓、4mg/kg 投与群から腎臓、40mg/kg 投与群で脾臓に軽度な変化が見られた。 infusion 投与では 4mg/kg 投与群でも症状に異常は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 ヶ月	静脈内	1, 3, 9, 20	< 1	≥1mg/kg: 腎臓・肝臓の組織変化、網内系組織の泡沫細胞浸潤、膀胱移行上皮過形成 ≥9mg/kg: 腎臓・肝臓の機能変化、体重増加抑制 20mg/kg: 血小板数減少、♀死亡 / 切迫殺
ラット	1 ヶ月	静脈内	0.1, 0.3, 1, 9	0.3	≥1mg/kg: 血小板数減少、腎臓の機能変化、膀胱移行上皮過形成、網内系組織の泡沫細胞浸潤 9mg/kg: 腎臓の組織変化、肝臓の機能変化 / 組織変化、体重増加抑制 いずれの変化も回復性あり

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 ヶ月	静脈内	0.03, 0.3, 3	0.03	≧0.3mg/kg: 網内系組織の泡沫細胞浸潤 3mg/kg: 腎臓・肝臓の機能変化、膀胱移行上皮過形成 いずれの変化も回復性あり
イヌ	1 ヶ月	静脈内	0.25, 1, 4, 8, 16	0.25	≧1mg/kg: 腎臓の機能変化/組織変化、網内系組織の泡沫細胞浸潤 ≧4mg/kg: 体重増加抑制、摂餌低下 ≧8mg/kg: 切迫殺
イヌ	3 ヶ月	静脈内	0.1, 0.5, 2.5	0.1	≧0.5mg/kg: 腎臓の機能変化/組織変化、網内系組織の泡沫細胞浸潤、膀胱移行上皮過形成 2.5mg/kg: 肝臓の機能変化、体重低値傾向 いずれの変化も回復性あり
イヌ	9 ヶ月	静脈内	0.03, 0.3, 1.5	0.03	≧0.3mg/kg: 腎臓の機能変化/組織変化、網内系組織の泡沫細胞浸潤 1.5mg/kg: 肝臓の機能変化、膀胱移行上皮過形成、体重低値傾向、 いずれの変化も回復性あり

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

動物種	投与期間	投与経路・投与量	無毒性量	主な毒性
ラット	雄： 交配前 28 日 ～交配終了 雌： 交配前 14 日 ～妊娠 6 日	静脈内 5、10、15mg/kg (各群 20 匹)	一般毒性： 雄 5mg/kg 未満 雌 5mg/kg 未満 生殖：雄 15mg/kg 雌 5mg/kg 次世代：10mg/kg	雄親動物： 5mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量低値 雌親動物： 5mg/kg 以上で摂餌量低値 10mg/kg 以上で体重増加抑制、発情休止期の延長、黄体数低下、着床数低下 15mg/kg で死亡例（腹臥、耳介蒼白、肝臓多発性退色巣）、鎮静、自発運動減少、立毛、尿道口周囲濡れ F ₁ 胎児： 15mg/kg で生存胚数低下

2) 胎児の器官形成期投与試験

動物種	投与期間	投与経路・投与量	無毒性量	主な毒性
ラット	妊娠 6～15 日	静脈内 5、10、15mg/kg (各群 23～25 匹)	一般毒性：5mg/kg 生殖：15mg/kg 次世代：15mg/kg	母動物 (F ₀)： 10mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量低値、尿道口周囲濡れ、肝臓白色巣 15mg/kg で死亡例 F ₁ 胎児： 胚・胎児致死作用及び催奇形作用は認められず
ウサギ	妊娠 6～18 日	静脈内 3、7、16mg/kg (各群 17～18 匹)	一般毒性：3mg/kg 生殖：3mg/kg 次世代：16mg/kg	母動物 (F ₀)： 7mg/kg 以上で流早産、体重増加抑制、摂餌量低値 F ₁ 胎児： 胚・胎児致死作用及び催奇形作用は認められず

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

動物種	投与期間	投与経路・投与量	無毒性量	主な毒性
ラット	妊娠 6 日～ 分娩後 21 日	静脈内 1、2.5、5mg/kg (各群 21～22 匹)	一般毒性：1mg/kg 生殖：1mg/kg 次世代：1mg/kg	母動物 (F ₀)： 2.5mg/kg 以上で死亡例 2.5mg/kg 以上で全児死産、出産率低下、胎盤摂食不良、児の回収不良、授乳不良 5mg/kg で体重増加抑制、摂餌量低値 F ₁ 児： 2.5mg/kg 以上で出生児数低下、死産率増加、出生率低下 F ₂ 胎児： 胚・胎児致死作用及び催奇形作用は認められず
ラット	妊娠 6～15 日	静脈内 5 mg/kg (各群 21～22 匹)	—	母動物 (F ₀)：体重増加抑制、摂餌量低値、分娩・哺育に影響は認められず F ₁ 児：出生児数、死産率、出生率に影響は認められず

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット全身性アナフィラキシー反応は陰性であった。モルモット受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) では、静脈内投与した群は陰性であったが、本剤を FCA (Freund's complete adjuvant) とともに皮下投与して感作した群の 5 例中 1 例の血清で陽性反応が認められた。マウスラット PCA 反応は陰性であった。

2) 遺伝毒性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験のいずれの結果も陰性であった。

3) 血管刺激性

本剤 2.0mg/mL 溶液をウサギの耳介後静脈に 1 日 2 回 8 日間投与し、血管刺激性を検討した結果、刺激性は認められなかった。

4) 併用投与毒性試験

シスプラチン、塩酸ドキシソルビシン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、フロセミド及びタクロリムス、シクロスポリンを選択し本剤の臨床試験における最大投与量 (5mg/kg) とこれら薬剤のそれぞれの臨床用量あるいは最大耐用量を雌ラットに併用静脈内投与し、その相互作用について検討した。

その結果、本剤とシスプラチンの併用投与により、シスプラチンの腎臓に対する影響が増強した。また、塩酸ドキシソルビシンあるいはシクロスポリン併用により、血漿中アムホテリシン B 濃度の若干の高値が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アムピゾーム点滴静注用 50mg 毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アムホテリシン B 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：アムピゾーム点滴静注用 50mg 3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、25℃以下に保存する。

本剤は毒薬に指定されているため、他の物と区別して貯蔵し、その場所にかぎを施すこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「IV-3. 注射剤の調製法」、「IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」、「VIII-14. 適用上の注意」及び「XIII. 備考」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アムピゾーム点滴静注用 50mg：1バイアル（フィルター1個添付）

7. 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：注射用アムホテリシン B 製剤（ファンギゾン）

同効薬：ミカファンギンナトリウム（ファンガード）、フルコナゾール（ジフルカン）、ミコナゾール（フロリード F）、ボリコナゾール（ブイフェンド）、イトラコナゾール（イトリゾール注 1%）等

9. 国際誕生年月日

1990年12月13日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：

アムピゾーム点滴静注用 50mg：2006年4月20日

承認番号：

アムピゾーム点滴静注用 50mg：21800AMY10095

11. 薬価基準収載年月日

アムピゾーム点滴静注用 50mg：2006年6月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量追加

2009年6月17日

- ・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

真菌感染症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症

- ・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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2011年12月21日

薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

再審査期間：4年 2006年4月20日～2010年4月19日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アムビゾーム点滴静注 用 50mg	117265201	6173400D2023	620003487

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 仲 弥 : Med. Mycol. J., 53: 225, 2012
- 2) Hospenthal, DR. : MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRINCIPLES, 6th Edition: 2988, 2005
- 3) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 (小児領域改訂版) ,協和企画:68 , 2014.
- 4) Johnson, PC. et al. : Annals of Internal Medicine., 137: E-105, 2002
- 5) 社内資料 : 内臓型リーシュマニア症における有効性
- 6) Walsh, TJ. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 42: 2391, 1998
- 7) Prentice, HG. et al. : Br. J. Haematol., 98: 711, 1997
- 8) Walsh, TJ. et al. : N. Engl. J. Med., 340: 764, 1999
- 9) Walsh, TJ. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 45: 3487, 2001
- 10) Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 53: 311, 2004
- 11) Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 57: 724, 2006
- 12) 馬庭 貴司ら : 日薬理誌, 129: 129, 2007
- 13) 竹本 浩司ら : 臨床と微生物, 34: 759, 2007
- 14) Takemoto, K. et al. : Microbiol Immunol., 50: 579, 2006
- 15) Takemoto, K. et al. : Chemotherapy, 52: 271, 2006
- 16) Bekersky, I. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 46: 834, 2002
- 17) Juliano, RL. : Adv drug Deliv. Rev., 2:31, 1988
- 18) Chow, DD. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 248: 506, 1989
- 19) Wright, DG. et al. : N. Engl. J. Med., 304: 1185, 1981
- 20) Sobel, JD. : Clin Infect Dis. , 30: 652, 2000
- 21) Disumukes, WE. : Clin Infect Dis., 30: 653, 2000
- 22) Ascioğlu, S. et al. : Clin Infect Dis., 34: 7, 2002
- 23) Tamura, K. : Clin Infect Dis., 39: S59, 2004
- 24) Hughes, WT. et al. : Clin Infect Dis., 34: 730, 2002
- 25) Antoniskis, D. et al. : Antimicrob Agents Chemother., 34: 470, 1990
- 26) Pauly, DJ. et al. : Pharmacotherapy., 10: 378, 1990
- 27) Kennedy, MS. et al. : Transplantation., 35: 211, 1983
- 28) Zaman, MM. et al. : Clin Infect Dis., 22: 378, 1996
- 29) Chung, DK. et al. : Am Rev Respir Dis., 103: 831, 1971
- 30) Ohnishi, K. et al. : Leukemia, 16: 617, 2002
- 31) Dismukes, WE. et al. : N Engl J Med., 317: 334, 1987
- 32) Fisher, MA. et al. : Am J Med., 87: 547, 1989
- 33) Heidemann, HTH. et al. : Am J Med., 75: 476, 1983
- 34) Walker, RW. et al. : Neurology, 42: 2005, 1992
- 35) Devinsky, O. et al. : Arch Neurol, 44: 414, 1987
- 36) Jensen, GM. et al. : Clinica Chimica Acta, 411: 1900, 2010
- 37) Sunakawa, K., et al. : J. Infect. Chemother., 18: 456, 2012
- 38) Ohata, Y., et al. : Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 30: 400, 2015
- 39) Yoshida, M., et al. : J. Infect. Chemother., 27: 277, 2021

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は1990年にアイルランドで承認されたのをはじめとして、英国、米国などで承認・市販されている。

主な外国での効能・効果、用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	米国添付文書（2012年5月）															
会社名	Gilead Sciences, Inc., Astellas Pharma US, Inc.															
販売名	AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection															
剤形・規格	Vials of AmBisome containing 50 mg of amphotericin B, USP, intercalated into a liposomal membrane															
承認年月	1997年															
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE AmBisome is indicated for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empirical therapy for presumed fungal infection in febrile, neutropenic patients. • Treatment of Cryptococcal Meningitis in HIV infected patients. • Treatment of patients with <i>Aspergillus</i> species, <i>Candida</i> species and/or <i>Cryptococcus</i> species infections (see above for the treatment of Cryptococcal Meningitis) refractory to amphotericin B deoxycholate, or in patients where renal impairment or unacceptable toxicity precludes the use of amphotericin B deoxycholate. • Treatment of visceral leishmaniasis. In immunocompromised patients with visceral leishmaniasis treated with AmBisome, relapse rates were high following initial clearance of parasites. 															
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION AmBisome should be administered by intravenous infusion, using a controlled infusion device, over a period of approximately 120 minutes. The recommended initial dose of AmBisome for each indication for adult and pediatric patients is as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indication</th> <th>Dose (mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Empirical therapy</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Systemic fungal infections: <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i></td> <td>3-5</td> </tr> <tr> <td>Cryptococcal meningitis in HIV infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES)</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Doses recommended for visceral leishmaniasis are presented below:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Visceral Leishmaniasis</th> <th>Dose (mg/kg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunocompetent patients</td> <td>3 (days 1-5) and 3 on days 14, 21</td> </tr> <tr> <td>Immunocompromised patients</td> <td>4 (days 1-5) and 4 on days 10, 17, 24, 31, 38</td> </tr> </tbody> </table>		Indication	Dose (mg/kg/day)	Empirical therapy	3	Systemic fungal infections: <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3-5	Cryptococcal meningitis in HIV infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES)	6	Visceral Leishmaniasis	Dose (mg/kg/day)	Immunocompetent patients	3 (days 1-5) and 3 on days 14, 21	Immunocompromised patients	4 (days 1-5) and 4 on days 10, 17, 24, 31, 38
Indication	Dose (mg/kg/day)															
Empirical therapy	3															
Systemic fungal infections: <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3-5															
Cryptococcal meningitis in HIV infected patients (see DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES)	6															
Visceral Leishmaniasis	Dose (mg/kg/day)															
Immunocompetent patients	3 (days 1-5) and 3 on days 14, 21															
Immunocompromised patients	4 (days 1-5) and 4 on days 10, 17, 24, 31, 38															

(抜粋)

出典	英国添付文書（2015年2月）	
会社名	Gilead Sciences Ltd.	
販売名	AmBisome 50 mg Powder for solution for infusion	
剤形・規格 (抜粋)	Each vial contains 50 mg of amphotericin (50,000 units) encapsulated in liposomes. After reconstitution, the concentrate contains 4 mg/mL amphotericin B.	
承認年月	1998年	
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications AmBisome is indicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the treatment of severe systemic and/or deep mycoses • the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients including both adults and children. 	

	<p>・ the empirical treatment of presumed fungal infections in febrile neutropenic patients, where the fever has failed to respond to broad spectrum antibiotics and appropriate investigations have failed to define a bacterial or viral cause. Infections successfully treated with AmBisome include: disseminated candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, chronic mycetoma, cryptococcal meningitis and visceral leishmaniasis. This drug should not be used to treat the common clinically inapparent forms of fungal disease which show only positive skin or serologic tests.</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration AmBisome should be administered by intravenous infusion over a 30 - 60 minute period. For doses greater than 5mg/kg/day, intravenous infusion over a 2 hour period is recommended (see section 4.4). The recommended concentration for intravenous infusion is 0.20 mg/ml to 2.00 mg/ml amphotericin B as AmBisome.</p> <p>Adult Patients Treatment of mycoses: Therapy is usually instituted at a daily dose of 1.0 mg/kg of body weight, and increased stepwise to 3.0 mg/kg, as required. Data are presently insufficient to define total dosage requirements and duration of treatment necessary for resolution of mycoses. However, a cumulative dose of 1.0 - 3.0 g of amphotericin B as AmBisome over 3 - 4 weeks has been typical. Dosage of amphotericin B as AmBisome must be adjusted to the specific requirements of each patient.</p> <p>Treatment of visceral leishmaniasis: A total dose of 21.0 - 30.0 mg/kg of body weight given over 10-21 days may be used in the treatment of visceral leishmaniasis. Particulars as to the optimal dosage and the eventual development of resistance are as yet incomplete. The product should be administered under strict medical supervision.</p> <p>Empirical treatment of febrile neutropenia: The recommended daily dose is 3 mg/kg body weight per day. Treatment should be continued until the recorded temperature is normalised for 3 consecutive days. In any event, treatment should be discontinued after a maximum of 42 days.</p> <p style="text-align: right;">(抜粋)</p>

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<p>■効能・効果、用法・用量</p> <p>1. 真菌感染症</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> <p>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。</p> <p>3. リーシュマニア症</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
FDA : PregnancyCategory	B (2012年5月)	B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.
オーストラリア の分類	B2 (2014年9月)	B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットの周産期の投与により母動物の状態悪化に起因する死産率の高値が認められている。〕
- (2)本剤投与中は授乳を避けるか、あるいは授乳中の薬剤投与を避けること。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。〕

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2012年5月)	Pediatric Use Pediatric patients, age 1 month to 16 years, with presumed fungal infection (empirical therapy), confirmed systemic fungal infections or with visceral leishmaniasis have been successfully treated with AmBisome. In studies which included 302 pediatric patients administered AmBisome, there was no evidence of any differences in efficacy or safety of AmBisome compared to adults. Since pediatric patients have received AmBisome at doses comparable to those used in adults on a per kilogram body weight basis, no dosage adjustment is required in this population. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of one month have not been established. (See DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES - Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients and DOSAGE AND ADMINISTRATION).
英国添付文書 (2015年2月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric Patients: Both systemic fungal infections in children and presumed fungal infections in children with febrile neutropenia have been successfully treated with AmBisome, without reports of unusual adverse events. AmBisome has been studied in paediatric patients aged one month to 18 years old. Doses used in these clinical studies were the same as those used in adults on a mg/kg body weight basis. AmBisome is not recommended for use in children below 1 month old due to lack of data on safety and efficacy.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

7. 小児等への投与

国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

XIII. 備考

その他の関連資料

アムビゾム 点滴静注用50mg 調製法等の注意

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、電子添文をご参照ください。

I. 注射液調製に関する注意

溶解には、注射用水(12mL)のみを使用して下さい。希釈には5%ブドウ糖注射液以外は使用しないで下さい。

注射液の調製法
本品1バイアル(50mg(力価))中に注射用水12mLを加えて、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用すること。(詳しい調製方法は図参照)
このアムホテリシンB 4mg(力価)/mLの薬液を必要量シリンジに採取し、添付

のフィルター(孔径5 μ m)を取り付け、フィルターを過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液(2.5mg/kg/日未満投与の場合100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合250mLが望ましい)で希釈して使用する。希釈にあたっては、必ず5%ブドウ糖注射液を使用すること。「使用上の注意」の項参照)

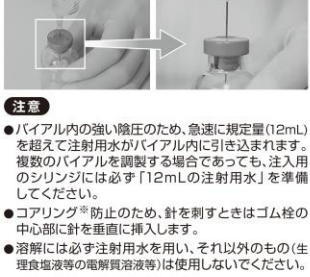
1 使用する物品の用意

調製にあたって使用する物品は右のとおりです。用法・用量にしたがって事前に確認してください。患者さんの体重に合わせて必要なバイアルを準備してください。



2 バイアルに注射用水を12mL注入

シリンジに12mLの注射用水を採取し、1バイアルずつ注入してください。

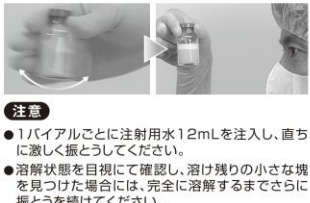


- 注意**
- バイアル内の強い陰圧のため、急速に規定量(12mL)を超えて注射用水がバイアル内に引き込まれます。複数のバイアルを調製する場合であっても、注入用のシリンジには必ず「12mLの注射用水」を準備してください。
 - コアリング®防止のため、針を刺すときはゴム栓の中心部に針を垂直に挿入します。
 - 溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの(生理食塩液等の電解質溶液等)は使用しないでください。

*バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入を起こす現象。

3 直ちにバイアルを振とうし、完全に溶解する

本剤は溶けにくいので、注射用水注入後は直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜてください。



- 注意**
- 1バイアルごとに注射用水12mLを注入し、直ちに激しく振とうしてください。
 - 溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を見つけた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けてください。

4 溶解状態を確認

完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液[4mg(力価)/mL]で泡立ちやすい状態になります。



(このときの薬液量は12.5mLになります。)

泡が残っている部分 不完全な溶解
完全に溶解

5 薬液をシリンジに採取する

採取前に、バイアル内に十分な空気を入れて復圧する(復圧操作例は下記注意参照)。復圧後、溶解した本剤をシリンジに採取します。



空気が入ってバイアル内を復圧
バイアル内を復圧後に薬液を採取
採取する薬液量を裏面に記載しています。

- 注意**
- 復圧操作一例: 採液用シリンジのプランジャーを十分に(目安: 約20mL)引いた後バイアルに針刺しをすると、約10mLの空気が吸引されバイアル内を復圧できます。
 - 針を刺すときはゴム栓の中心部に針を垂直に挿入します。

6 シリンジにフィルターを必ず取り付ける

必ず添付のフィルター(孔径5 μ m)をシリンジに取り付けてください。注射針をはずしてフィルターを開封し、シリンジに取り付けます。注射針をフィルターにねじ込み、ロックします。



注射針をはずす
フィルターを開封
フィルターを取り付ける
注射針をフィルターにねじ込み、ロックする

- 注意**
- 本フィルターは除菌フィルターではありません。
 - フィルターは汚染を避けるため、使用前直前に開封し、速やかに使用します。フィルターあるいはシリンジの結合部分(先端部分)を直接触らないように注意してください。
 - 添付のフィルター(孔径5 μ m)以外のものを用いしないでください。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用してください。

7 5%ブドウ糖注射液に希釈する

採取した溶解薬液をフィルターを過しながら5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とします。使用前に、希釈液が半透明であることを確かめてください。



- 参考**
- 2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
 - 2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
- (希釈液の薬液は、0.2~2mg(力価)/mLの濃度において安定性が確認されています。)

- 注意**
- 希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものを用いしないでください。

注) 添付フィルターは、アムビゾム注射液の調製以外に使用しないこと。

適用上の注意 (5)投与時 1)本剤を投与する場合は1~2時間以上かけて点滴静注すること。
2)本剤の高濃度投与時にインラインフィルターを使用しないこと(目詰まりを生じることがある)。
3)他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。
(6)その他 可塑剤としてDEHP(Di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>