

衛研発第 3240 号

平成 14 年 8 月 8 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

審査結果

平成 14 年 8 月 8 日

- [販 売 名] ファンガード、ファンガード点滴用 50mg、ファンガード点滴用 75mg
- [一 般 名] ミカファンギンナトリウム
- [申 請 者] 藤沢薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 6 月 25 日 (製造承認申請)
- [審 査 結 果] (1) 有効性について、国内及び海外臨床試験の結果から、アスペルギルス症及びカンジダ症に対する有効性が認められる。
(2) 安全性について、臨床試験における症例数 (特に 150mg 以上の用量) が少ないことから、市販後にさらなる検討が必要ではあるものの、提出された資料から大きな問題はないと判断する。
(3) 本薬は、既存の抗真菌薬とは異なる作用機序を有する。
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで、下記の条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。
- [効 能 ・ 効 果] アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症
- [用 法 ・ 用 量] アスペルギルス症：
通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150mg (力価) を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1 日 300mg (力価) を上限とする。
カンジダ症：
通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50mg (力価) を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 300mg (力価) を上限とする。
点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg (力価) 以下では 30 分以上、75mg (力価) を超えて投与する場合は 1 時間以上かけて行う。
溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。〔溶液が等張とならないため。〕
- [承 認 条 件] 本薬の安全性 (特に 150mg/日を超える用量投与時の安全性) について、十分な市販後調査を実施すること。

審査報告(1)

平成 14 年 7 月 1 日

1. 申請品目

- [販売名] 原体：ファンガード
製剤：ファンガード点滴用 25mg
ファンガード点滴用 50mg
ファンガード点滴用 75mg
- [一般名] ミカファンギンナトリウム
- [申請者] 藤沢薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 6 月 25 日(製造承認申請)
- [剤型・含量] ファンガード点滴用 25mg： 1 バイアル 中にミカファンギンナトリウム 25mg(力価)を含有する注射用製剤
ファンガード点滴用 50mg： 1 バイアル 中にミカファンギンナトリウム 50mg(力価)を含有する注射用製剤
ファンガード点滴用 75mg： 1 バイアル 中にミカファンギンナトリウム 75mg(力価)を含有する注射用製剤
- [申請時効能・効果] アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症
- [申請時用法・用量] アスペルギルス症：
通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150mg(力価)を 1 日 1 回点滴静注する。
カンジダ症：
通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50mg(力価)を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には 1 日 150mg(力価)まで増量できる。
点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg(力価)以下では 30 分以上、75mg(力価)を超えて投与する場合は 1 時間以上かけて行う。
溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。[溶液が等張とならないため。]

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ミカファンギンナトリウム(以下、本薬)は、藤沢薬品工業(株)により創製されたキャンデイン系抗真菌薬であり、糸状菌 *Coleophoma empetri* の培養液中に産生される echinocandin B

類似のリポペプチド様構造物質を原料として合成された。

深在性真菌症は、カンジダ属、アスペルギルス属及びクリプトコッカス属などが主要病原菌となって内臓、中枢神経系、皮下組織、筋肉、骨などが侵襲される日和見感染症である。深在性真菌症は、多くの場合、重篤で急速に悪化する予後不良の疾患であり、その診断と治療は一般に困難であるとされている。本邦で全身投与に使用されている抗真菌薬としては、ポリエンマクロライド系のアムホテリシン B (AMPH-B) とナイスタチン、ピリミジン誘導体のフルシトシン (5-FC)、イミダゾール系のミコナゾール (MCZ)、トリアゾール系のフルコナゾール (FLCZ) とイトラコナゾール (ITCZ) 等がある。薬剤の疾患部位への移行を考慮すると注射剤が有益であるが、この中で注射剤が承認されているのは AMPH-B、MCZ 及び FLCZ の 3 剤のみである。AMPH-B は広い抗菌スペクトルを有するがその副作用頻度の高さから必ずしも使用しやすい薬剤ではないこと、アゾール系抗真菌薬の汎用によってアゾール系薬剤耐性株が増加傾向にあること等から、深在性真菌症治療の現状は決して満足できるものではなく、新規の抗真菌薬の開発が望まれている。

本薬は、既存薬と異なり、真菌特異的な細胞壁の主要な構成成分である 1,3-β-D-glucan の合成を阻害する新規作用機序を有する抗真菌薬である。キャンディン系抗真菌薬においては、国内では承認された薬剤はないが、米国では Caspofungin acetate (Cancidas® : Merck 社) が承認されている。

本薬は、米国を中心に南米、南アフリカ共和国及び欧州において深在性真菌症を対象疾患として海外臨床開発が行われているものの、現時点では、まだいずれの国においても未承認である(現在、米国において申請中)。なお、米国では開発当初より、成人に加え小児患者も対象に加えた臨床試験が実施されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

ミカファンギンナトリウムは、土壌より分離された の培養液から
得られた 6 つのアミノ酸からなる環状ペプチド構造を有する発酵産物の を
に変換したものである。化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析 (について実施) により確認されている。
本薬は pH の範囲において、 mg/mL 以上溶解することが確認されているが、高濃度下では によるものと考えられる が認められている。また、本薬は塩基性溶液中では不安定であることから、塩基性領域における分配係数の測定は行われていないが、pKa 測定結果から 性領域では解離型となり、pH ではほとんどが非解離型であると考えられている (なお、pH 7 における 1-オクタノール/水系の分配係数は 0.39 である)。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には、局外規第四部 (案) として、性状 (外観、溶解性、吸湿性)、確認試験 (UV、IR、¹³C-NMR、炎色反応)、力価 (円筒平板法、液体クロマトグラフ法)、pH、旋光度、エンドトキシン、水分、重金属、貯法が設定され、局外規第四部 (案) 以外として、純度試験 (ヒ素、類縁物質、残留溶媒)、強熱残分、 が設定されていた。

製剤は、原薬及び乳糖を注射用水に溶解し、無水クエン酸及び水酸化ナトリウムを加えて pH を調整し、ろ過滅菌したものをバイアルに充てんし、凍結乾燥したものである。製剤の規格及び試験方法として、申請時には、局外規第四部 (案) として力価 (円筒平板法、液体クロマトグラ

フ法)、pH、無菌試験、エンドトキシン、水分、貯法が、局外規第四部(案)以外として性状、確認試験()、純度試験()、含量均一性試験、不溶性異物検査及び不溶性微粒子試験が設定されていた。

医薬品医療機器審査センター(以下 審査センター)は、原薬の吸湿性についてどのように判断するのか説明を求めた。申請者は「吸湿性試験法に関する研究(第3法)」(医薬品研究 22(1): 173-176, 1991)に従うと回答し、さらに本品の規格及び試験方法のうち、試験結果が湿度により影響を受けると考えられる試験項目については、試料の取り扱いを相対湿度 10%以下の空気中で行うよう規定したと説明したことから、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、原薬の類縁物質に関して、類縁物質 4 は 副生成物であることから、品質の恒常性を確保する上で、規格設定する必要がないか説明を求めた。これに対し、申請者は、類縁物質 4 は 副生成物ではないこと、開発段階で使用されたすべてのロット中の混入量は であり、類縁物質が生成する については十分な再現性が得られていると考えられること、保存中に増加するものではないことから、類縁物質 4 の混入量は安全性が確保できる低い値でコントロールできていると考え、規格を設定する必要はないと回答した。

さらに、類縁物質の規格設定根拠の考え方、特に 由来する に最大で 倍のばらつきがあることを理由に、個々の類縁物質のばらつきを一律に 倍としたことの妥当性について説明を求めるとともに、その他の類縁物質の限度値についても規格設定する必要がないか照会しているところである。

標準品に関して、標準ミカファンギンの調製法について説明を求めたところ、適切な回答がなされたことから、これを了承した。

八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験(5 / /27 カ月)、加速試験(25 /60%RH/ /6 カ月)及び苛酷試験(熱: 、湿度: 、光:)が実施された。苛酷試験における熱に対しては旋光度の変化及び類縁物質の増加を認め、高湿度条件下では旋光度の変化、水分量の増加及び類縁物質のわずかな増加を認めた。また、光に対して着色変化(外観及び溶状)及び類縁物質の増加を認めたことから、遮光保存が必要とされた。長期保存試験においては類縁物質のわずかな増加、加速試験においては類縁物質の増加及び力価のわずかな低下が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、その他の試験項目にほとんど変化は認められなかった。以上より、貯蔵方法及び有効期間を暫定的に「遮光した気密容器に入れ、5 以下で保存する。有効期間: 2 年間」と設定し、審査センターはこれを了承した。

製剤については、長期保存試験(25 /60%RH/無色ガラスバイアル - 遮光シュリンク包装/27 カ月)、加速試験(40 /75%RH/無色ガラスバイアル - 遮光シュリンク包装/6 カ月)及び苛酷試験(熱: /無色ガラスバイアル - 遮光シュリンク包装/3 カ月、光: 室温/キセノンランプ照射下/無色ガラスバイアル(未包装)あるいは無色ガラスバイアル - 遮光シュリンク包装/40 時間)が実施された。苛酷試験において熱に対しては類縁物質の増加を認め、光に対しては、未

包装では着色変化及び類縁物質の増加を認めましたが、遮光シュリンク包装ではほとんど変化を認めなかった。長期保存試験及び加速試験において、類縁物質のわずかな増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、その他の試験項目にほとんど変化は認められなかった。以上より、貯蔵方法及び有効期間を暫定的に「遮光した密封容器に入れて保存する。有効期間：2年間」と設定し、審査センターはこれを了承した。

また、実際に使用される溶解液である生理食塩液及びブドウ糖注射液（5w/v%）に溶解したときの安定性が検討された。無色ガラスバイアル - 遮光シュリンク包装（室温/室内散光下）では、いずれの濃度（5～15mg/mL）においても、48時間保存においてほとんど変化を認めず、安定であった。また、プラスチック容器（遮光袋なし）では、24時間保存において、光分解物の増加が認められ、濃度が薄いほど（0.25～3.0mg/mL）分解物の増加が多かったが、遮光袋ありの場合には変化は認められず、遮光保存した場合には24時間安定であった。

さらに、本品と輸液、補液又は各種薬剤との配合変化についての検討がなされ、配合直後に濁り・沈殿が認められたものが14処方、配合直後より著しい力価の低下が認められたものが5処方（これら19処方は配合禁忌）、配合直後より力価が低下するため、配合後速やかに使用する必要のあるものが2処方、配合24時間後に力価が低下するため配合後6時間までは可能とするものが3処方あった（これら5処方は配合注意）。

審査センターは、配合直後に沈殿が生じた理由について説明するよう求めたところ、申請者は、沈殿が生じた薬剤等の主成分は、ほとんどが塩酸や硫酸等との「塩」であり、形成された沈殿物は薬剤等の主成分のフリー体とミカファンギンの複合体（薬剤等とミカファンギンのスルホン基を介した有機塩）であると考えられると回答した。また、審査センターは、本品が塩基性溶液中で不安定であり分解することから（口項参照）、配合直後に著しく力価が低下したのものについては、配合により塩基性を示したことが原因であるか説明を求めた。これに対し、申請者は、配合直後に著しく力価が低下した5処方における、配合後のpHはいずれも塩基性を示したと回答し、さらに、添付文書の適用上の注意の配合禁忌の項にも、本薬は塩基性溶液中で不安定であるため、これらの製剤と配合すると力価の低下が生じることから配合しないことと記載し、注意喚起されることとなった。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与毒性はラット（62.5、125、250mg/kg、雌雄）及びイヌ（100、200mg/kg、雌雄）を用いて検討されており、静脈内投与による概略の致死量は、ラット雄125mg/kg、雌250mg/kg、イヌでは雌雄とも200mg/kgを超えるものと判断されている。

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラットにおいては、4週間（3.2、10、32mg/kg/日）、13週間（1.25、2.5、5、10mg/kg/日）、26週間（1、3.2、10、32mg/kg/日）の反復静脈内投与試験が実施されており、主な所見として肝毒性所見（GOT・GPT上昇、肝臓単細胞壊死、肝細胞質の好酸性小体、変異細胞巢の増加等）、血液学的パラメータの変動（赤血球数減少、網赤血球率上昇等）、脾臓における変化（脾臓重量増加、髄外造血亢進等）、尿路系上皮の空胞化、投与部位の障害等が観察されている。これらの所見の回復性を検討するため、4週間静脈内投与（32mg/kg/日）の後、2及び4週間の休薬を行う試験、並びに13週間静脈内投与（32mg/kg/日）の後、4及び13週間の休薬を行う試験が実施され、肝臓の変異細胞巢以外の所見は回復性を示すことが明らかになっている。なお、変異細胞巢についても、最終的には消失

するものと推察されている。また、持続投与による4週間反復静脈内投与試験(10、32mg/kg/日、1時間投与)が実施され、急速投与と同様の所見が認められたが、投与部位の障害は急速投与に比べ、軽度であった。ラットにおける無毒性量は4、13及び26週間反復静脈内投与で、それぞれ3.2、2.5及び3.2mg/kg/日と判断された。イヌにおいては、4週間、13週間(4週間休薬を含む)39週間の反復静脈内投与試験(投与量はいずれの試験も3.2、10、32mg/kg/日)が実施されており、主な所見として、肝臓における変化(肝重量増加、肝細胞肥大等)、脾臓重量の増加等が観察され、39週投与試験においては精細管萎縮を伴う精巣重量低下及び精巣上体中の精子数減少も認められている。肝臓及び脾臓の変化は回復性であった。イヌにおける無毒性量は4及び13週間反復静脈内投与で10mg/kg/日、39週間反復静脈内投与で3.2mg/kg/日と判断されている。

幼若動物に対する毒性を調べる目的で、4日齢の新生児ラットで2週間反復静脈内投与試験(3.2、10、32mg/kg/日)が実施された。観察された所見は肝毒性、投与部位障害等、成熟ラットで観察されたものと類似しており、無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(3.2、10、32mg/kg/日)では、32mg/kg/日投与群の雄親動物でGPTの上昇が、雌親動物で体重増加抑制が観察されたが、いずれの投与量においても親動物の生殖能及び初期胚発生に影響は認められていない。雄動物では10mg/kg/日以上投与群で、精巣上体頭部管上皮の空胞化が、32mg/kg/日投与群で精巣上体重量の増加及び精巣上体中の精子数の減少が認められたが、精巣は正常であり、生殖機能パラメータにも影響は認められていない。親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄いずれも10mg/kg/日、親動物の生殖毒性に対する無毒性量は雄3.2mg/kg/日、雌32mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は32mg/kg/日と判断されている。ラット器官形成期投与試験(3.2、10、32mg/kg/日)では、32mg/kg/日投与群の母動物でGPTの上昇が認められたのみで、胚・胎児の発生に影響は認められていない。母動物の一般毒性に対する無毒性量は10mg/kg/日、母動物の生殖毒性に関する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量は32mg/kg/日と判断されている。ウサギ器官形成期投与試験(3.2、10、32mg/kg/日)では、32mg/kg/日投与群の1例で流産が認められたが、胚・胎児の発生に影響は認められず、母動物の一般毒性に対する無毒性量は32mg/kg/日、母動物の生殖毒性に関する無毒性量は10mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は32mg/kg/日と判断されている。また、本薬には催奇形性はないものと判断されている。ラット周産期及び授乳期投与試験(3.2、10、32mg/kg/日)では、32mg/kg/日投与群の母動物で、軽度の体重増加抑制や摂餌量減少が認められ、出生児においても出生時体重の低値が認められており、母動物の一般毒性に対する無毒性量は10mg/kg/日、母動物の生殖毒性に関する無毒性量は32mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性であった。

がん原性試験は本薬の予想臨床使用期間が3カ月以内であること、反復投与毒性試験において発がん性を示唆する所見が得られていないこと、遺伝毒性が陰性と判断されることより実施されていない。

本薬の局所刺激性については、本薬の0.02、0.025及び0.05%溶液(申請製剤)AMPH-Bの0.01%溶液(臨床使用濃度)をウサギの筋肉内に投与する試験が実施されており、本薬の0.02

及び 0.025%溶液はグレード（刺激性が生理食塩液より強く、0.425%酢酸より弱い）本薬の 0.05%溶液及び 0.01% AMPH-B 溶液はグレード（刺激性が 0.425%酢酸と同程度又はそれ以上で、1.7%酢酸より弱い）と判断されている。

抗原性試験はモルモットを用いて皮下投与による感作を行った皮膚反応、ASA 及び PCA 試験、静脈内投与による感作を行った PCA 試験、腹腔内投与による感作を行ったマウス - ラット PCA 試験が実施され、いずれも陰性と判断されている。

本薬のバイアル製剤（申請製剤）に 30000 ルクスの光を 5 日間照射した強制劣化品を用いて、ラット単回及び 4 週間反復静脈内投与試験が実施されており、強制劣化品の毒性は原薬と同等もしくは若干弱いことが確認されている。また、遺伝毒性試験、抗原性試験についても検討されており、いずれも陰性と判断されている。

審査センターは、申請者が重症例においては本薬 300mg までの増量を検討している点に関して、当該用量では、動物で肝毒性及び腎毒性が認められる AUC 及び Cmax に近い値となることが予測されるため、本薬の安全性に関し、添付文書等で注意喚起を行う必要性について申請者に見解を求めた。申請者より、本薬の適応症は life threatening な疾患であるため、リスク/ベネフィットの観点から、効果発現が予測され、かつ臨床での安全性が確認された用量範囲内での増量も必要と考えられること、臨床試験における 300mg 以上の投与症例では安全上の問題は生じなかったものの、症例数は安全性を評価する上で十分ではないことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において「重症又は難治性アスペルギルス症に対して 1 日 300mg まで増量した場合の安全性は十分に確立されていないので、観察を十分に行うなど慎重に投与すること（国内では 1 日 150mg を超える用量での使用経験がなく、また、海外でも 1 日 300mg の用量での使用経験が少ない）」と記載する旨が回答された。また、本薬の毒性は AUC に依存することが推察されるが、ラットにおいて所見発現量の AUC と予想最大臨床投与量のそれとの幅が狭いことから、添付文書のその他の注意において「ラットに 4、13 あるいは 26 週間反復静脈内投与した試験において、高用量群の 32mg/kg 投与群に血中 AST (GOT) 及び ALT (GPT) などの上昇と肝障害像が認められた。また、ラットの 26 週間反復静脈内投与した試験において、高用量群である 32mg/kg 投与群に尿量、尿中 Na 及び尿中 Cl の増加が認められた。なお、中用量群である 10mg/kg 投与群にこれらの所見は認められなかった。」と記載し、注意喚起するとの回答を得た。審査センターは添付文書の記載については、臨床試験成績に関する議論もふまえて判断したいと考える。

審査センターは、ラット反復投与試験において肝臓に変異細胞巣 (Altered cell foci) が認められており、休薬期間の後にも消失しないことから、この変化が腫瘍に進展する可能性について申請者に質した。申請者より、今回観察された変異細胞巣は休薬期間中に消失しなかったものの、大きくなったり、数が増えたりすることはなく、加えて細胞も異型性を示していないことから、進行性のものではないと考え、また、本薬は遺伝毒性を持たないこと、変異細胞巣は肝障害が認められる用量でのみ観察されることから推察すると、本薬による持続的な細胞障害とそれに続く再生が変異細胞巣発生の引き金になっているものと考えたとの回答を得た。審査センターは、申請者の見解は理解するものの、発がん性について完全に否定できないことから、変異細胞巣の酵素偏倚や細胞増殖能について検討し、本病変が腫瘍に結びつかないとする明確な根拠を示す必要があるのではないかと申請者に質した。申請者より、変異細胞巣の詳細な検討を行うために GST-P (Glutathion S-transferase placental form) 及び PCNA (Proliferating cell nuclear

antigen) の免疫染色を実施し、結果については得られ次第報告するとの回答を得た。

審査センターは、ラット及びイヌの反復投与試験において血液学的パラメータの低下が認められており、臨床試験においても重篤な副作用として好中球減少が認められていることから、これらの所見の関連性、発現機序及びヒトでの安全性について申請者に質し、申請者より以下の回答を得た。

ラットでは主として赤血球系パラメータの減少が観察されたが、これは血清カリウム、総ビリルビン上昇、脾臓のうっ血と褐色色素沈着等の変化を伴っていることから、溶血によるものと考ええる。また、血小板上昇及び好中球比率上昇は肝臓や投与部位における炎症性変化に伴うものと考えている。イヌでは 13 週投与試験において好中球比率の低下が認められたが、この変化は高用量群の雌動物の 1 例のみで観察された変化であり、4 週あるいは 39 週投与試験では認められていないことから、偶発的なものとも考える。このように今回観察された血液学的パラメータの変化は、抗がん剤で見られるような非特異的な骨髄での造血抑制を介したものではないと考える。なお、ヒトに見られた好中球減少は本薬の投与中止後回復が認められており、血液検査で知りうる事象であることから、安全性上大きな問題とはならないと考える。

審査センターは本薬の好中球減少については既に添付文書の重大な副作用の項で注意喚起が行われていることから、本回答について了承した。

審査センターは、イヌ 39 週間反復投与毒性試験において観察された精巣の変化（精細管萎縮、精上皮の空胞化等）の発生機序及び回復性について考察すると共に、添付文書等への記載の必要性について申請者に質した。申請者より、以下の回答を得た。

精上皮の空胞は生殖細胞の脱落、あるいはセルトリ細胞による貪食の結果と考えられる。回復性については精細管萎縮は認められるものの、ほとんどの例で正常に近い精細管が残存しており、休薬により回復が認められるものと判断している。また、これらの所見はイヌで観察されたものの、ラットでは認められず、イヌにおいても 13 週までの投与では認められなかったことから、同様の所見がヒトで生じる可能性は低いものと考ええるが、添付文書のその他の注意において「イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2、10 及び 32mg/kg、39 週間）において、中及び高用量群に精細管萎縮あるいは精巣上体中精子数の減少が認められた。」と記載し、注意を喚起するとの回答が得られた。審査センターは本回答について了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬の試験管内抗真菌作用及び実験動物における感染防御及び治療効果について同効類薬であるフルコナゾール（FLCZ）、イトラコナゾール（ITCZ）及びアムホテリシン B（AMPH-B）と比較検討されている。また、本薬の作用機序、代謝物の抗真菌作用及び他の抗真菌薬との併用効果についても検討されている。

試験管内抗真菌作用

本薬は、*Candida* 属、*Saccharomyces cerevisiae*、*Aspergillus* 属及び黒色真菌類の菌種に対して活性を示したが、*Cryptococcus neoformans*、*Trichosporon* 属、*Fusarium solani*、*Pseudallescheria boydii* 及び接合菌類の菌種には活性を示さなかった（添付資料ホ - 1）。抗真菌スペクトルについては、同効類薬に比し狭いが、*Candida* 属及び *Aspergillus* 属に関しては同効類薬（MIC：0.0313～64 $\mu\text{g}/\text{mL}$）より本薬（MIC：0.0078～2$\mu\text{g}/\text{mL}$）の方が抗真菌作用

は強かった。

臨床分離株についても同様の傾向が見られた（添付資料ホ - 1）。

MIC に及ぼす培養条件の影響を見た試験では、*Candida* 属に対しては、本薬の MIC に及ぼす培地 pH 及び接種菌量の影響は小さかったが、ヒト血清又はヒト血清アルブミン（HSA）の添加は MIC を上昇させた。*A. fumigatus* に対しては、本薬の MIC に及ぼす接種菌量の影響は小さかったが、培地 pH が pH8 の条件及びヒト血清又は HSA の添加は MIC を上昇させた。血清又は HSA の添加による本薬の MIC の上昇は本薬が血清アルブミンに高率に結合することが原因と考えられた（添付資料ホ - 1）。なお、同効類薬の培養条件の検討に関するデータは添付されていないため、同効類薬と比較してどうであるかの検討は審査センターでは出来なかった。

殺菌作用については、臨床分離株に対する MFC（最小殺菌濃度）は、*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei* では AMPH-B よりも低濃度で殺菌作用が見られたが、*C. tropicalis*、*C. guilliermondii* の一部の菌種については、本薬の 64 μ g/mL までにおいて殺菌効果は認められなかった。*Aspergillus* 属では殺菌作用は認められなかった。*C. albicans* FP663 に本薬を 24 時間作用させたときの殺菌作用は AMPH-B よりも低濃度から殺菌的であった。増殖曲線に及ぼす作用をみた試験では、*Candida* 属に対する本薬の作用は MIC 以上の濃度においてほぼ同程度であり、濃度依存的に増殖抑制作用を示す AMPH-B とは異なった。また、被験菌株に対して殺菌作用の認められる濃度域で本薬と AMPH-B の作用を比較すると、3、6 及び 9 時間作用後の菌数減少効果は AMPH-B の方が優れていた（添付資料ホ - 1）

試験管内耐性獲得を見た試験では *C. albicans* の本薬に対する感受性はほとんど変化しなかった（添付資料ホ - 1）。

作用機序

微分干涉顕微鏡及び透過型電子顕微鏡像より、本薬の作用が細胞壁の合成阻害であることが示唆された（添付資料ホ - 2）。

さらに生合成について検討された結果、本薬は 1,3- β -D-glucan 生合成を非競合的に阻害することが示唆され、キチン及びマンナン、核酸並びに蛋白質生合成に対しては阻害作用を示さなかった（添付資料ホ - 2）。

実験動物の感染防御及び治療効果

マウスの全身感染に対する防御効果を見た試験として 6 つの試験結果が提示されている。

本薬の生存率に及ぼす作用を見る目的で実施された cyclophosphamide を投与後、*C. albicans* に感染させたマウスに、本薬 0.0625 ~ 1.0mg/kg を静脈内投与した試験において、対照群は感染 11 日までに全例死亡したが、本薬は 0.125 mg/kg 以上の投与で対照群と比較して有意な延命効果を示し、特に 1.0mg/kg では最終観察の感染 22 日後までマウス全例を生存させた。一方、AMPH-B 及び FLCZ は各々 0.0625 及び 1.0mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示し、ITCZ では 20mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示した。

Cyclophosphamide、hydrocortisone 又は 5-fluorouracil を投与して易感染状態にしたマウスの全身感染モデルに対する防御効果を見た試験では、本薬の *C. albicans* による全身感染に対する防御効果は宿主の易感染状態によって極端に減弱するものではないことが示唆された。

感染防御効果に及ぼす投与開始時期の影響を見た試験では、感染 24 時間後から投与を開始し

たときの本薬及び AMPH-B の ED₅₀ 値は、各々感染 1 時間後より投与を開始したときと大差なかったが FLCZ の ED₅₀ 値は 3.6 倍大きい値を示したことから、本薬は AMPH-B と同様に FLCZ よりも投与開始時期の影響を受けにくいことが示唆された。

治療効果を見る目的で腎臓内生菌数に及ぼす効果を見た試験では、*C. albicans* による全身感染マウスの腎臓において、本薬及び AMPH-B の各々 0.5mg/kg 以上の投与は、感染直後に比較して腎臓内生菌数を有意に減少させた。一方、本薬の 0.25mg/kg 及び FLCZ の 4.0mg/kg の投与は感染直後に比較して生菌数を有意に増加させた（添付資料ホ - 3）。

最小有効血漿中濃度を見た試験で、マウスの *C. albicans* 全身感染に対する最小有効血漿中濃度は、計算により 0.16µg/mL から 0.26µg/mL（本薬の血漿中未変化体及び活性代謝物の総濃度）と推定された（添付資料ホ - 4）。

マウスの呼吸器感染に対する防御効果を見た試験として 5 つの試験結果が提示されている。

本薬の生存率に及ぼす作用を見る目的で実施された cyclophosphamide を投与後、*C. albicans* を経鼻接種させたマウスに本薬 0.125 ~ 1.0mg/kg を静脈内投与した試験において、対照群は感染 7 日までに全例死亡したが、本薬は 0.5mg/kg 以上の投与で対照群と比較して有意な延命効果を示し、特に 1.0 mg/kg では最終観察の感染 22 日後までマウスを全例生存させた。一方、AMPH-B 及び ITCZ は各々 0.25 及び 40 mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示し、FLCZ では 20mg/kg でも有意な延命効果は認められなかった。

Hydrocortisone 又は 5-fluorouracil を投与して易感染状態にしたマウスの呼吸器感染モデルに対する防御効果を見た試験では、本薬の *A. fumigatus* による呼吸器感染に対する防御効果は宿主の易感染状態によって極端に減弱するものではないことが示唆された。感染防御効果に及ぼす投与開始時期の影響を見た試験では、感染 24 時間後から投与を開始したときの本薬及び AMPH-B の ED₅₀ 値は、各々 1.21 及び 0.50mg/kg であり、感染 1.5 時間後より投与を開始したときより各々 3.8 及び 1.9 倍大きい値を示し、本薬は AMPH-B よりも投与開始時期の影響を受けやすいことが示唆された（添付資料ホ - 5）。

最小有効血漿中濃度を見た試験で、*A. fumigatus* 呼吸器感染に対する本薬の最小有効血漿中濃度は計算により、0.55µg/mL から 0.80µg/mL（血漿中未変化体及び活性代謝物の総濃度）と推定された（添付資料ホ - 4）。

マウスの口腔・食道カンジタ症に対する治療効果を見た試験では、本薬の 2mg/kg/回以上は、投与終了翌日に優れた菌数減少効果を示した。特に、5mg/kg/回以上の投与群には投与終了後 8 日目も菌数の増加がほとんど認められず、除菌の治療効果を示した。投与終了後 8 日目の対照群には、菌の定着に加えて角質深部から上皮表層部への菌の侵入、さらにそれに伴う炎症細胞の粘膜上皮顆粒層への浸潤が認められたが、本薬の 5mg/kg/回投与群には残存菌は検出されず、正常な組織像を呈していた（添付資料ホ - 6）。

代謝物の抗真菌活性

本薬の 3 種の代謝物、M1、M2 及び M5 の各種真菌類に対する MIC が本薬と比較された。その結果、M1 及び M2 については本薬とほぼ同等であったが M5 は本薬に比べその活性は 1/128 以下であった。（添付資料ホ - 7）

マウスの *C. albicans* 全身性感染に対する防御効果は、本薬と M1 及び M2 でほぼ同じであった（添付資料ホ - 7）。

他の抗真菌薬との併用効果

*in vitro*での検討結果、本薬は AMPH-B、ITCZ 又は FLCZ との併用により、*C. albicans* 27 株に対してそれぞれ 11 株 (41%)、22 株 (85%) 及び 22 株 (85%) の株に相加作用、*A. fumigatus* 30 株に対してはそれぞれ 20 株 (67%)、26 株 (87%) 及び 4 株 (13%) の株に相加又は相乗作用を示し、いずれの菌種、いずれの薬剤においても拮抗作用は示さなかった。*C. neoformans* 18 株に対しては、本薬は AMPH-B との併用により、12 株 (67%) の株に相乗作用、6 株 (33%) の株に相加作用を示したが、ITCZ との併用においては 15 株 (83%) の株に拮抗作用を示した (添付資料ホ - 8)。

マウスの *A. fumigatus* 呼吸器感染に対する AMPH-B との併用効果を見た試験では、本薬の 1mg/kg 及び AMPH-B の 0.25mg/kg をそれぞれ単独投与した群は対照群と比較して有意な肺内生菌数の減少は見られなかったが、両薬を併用投与することにより明らかな効果が認められた (添付資料ホ - 8)。

一般薬理

本薬は循環器系、各種オータコイドとの相互作用及び血液に対して影響を与えた。循環器系への影響は心拍数の増加、降圧、血漿中ヒスタミン濃度の上昇であった。循環器系への影響は血漿中ヒスタミン濃度の上昇と符合しており、ヒスタミンを介した反応である可能性が高い。ただし、これらの作用は投与速度の減少によって改善又は消失することが確認された。

各種オータコイドとの相互作用を検討した試験において 1×10^{-5} から 1×10^{-3} g/mL といった本薬の高濃度はヒスタミン、セロトニン等のオータコイドに対して抑制作用を、アドレナリンに対して増強作用を示した。 1×10^{-5} g/mL で作用が認められたのは摘出胃底のセロトニン収縮に対する抑制であった。しかし、ラット *in vivo* 試験の胃腸管内輸送能に本薬は影響を与えなかった。

血液系では 1×10^{-4} g/mL 以上で血小板凝集の抑制作用を、また、 5×10^{-4} g/mL 以上は溶血作用を示した。ただし、マウス *in vivo* 試験において、本薬は出血時間を延長させなかった。

中枢神経系及び呼吸器系に対して本薬は作用を示さなかった (添付資料ホ - 9)。

審査センターは、本薬に対する耐性菌の出現状況について説明を求めた。それに対して、申請者より、患者材料から分離され、申請者が感受性を測定した *Candida* 属及び *Aspergillus* 属の菌株において本薬に対する MIC₉₀ は MIC₅₀ の 4 倍以内で、著しく感受性の低下した耐性菌株の出現は認められず、また、試験管内耐性獲得試験及び第 1 相試験で同一患者から投与前後に分離された菌株の感受性比較の成績から感受性に変化はなく耐性菌株の出現の可能性も低いことが示唆された。しかし、今後、耐性菌が出現する可能性は否定できないことから、承認後においても本薬に対する *Candida* 属及び *Aspergillus* 属の臨床分離株の感受性分布を経時的に追跡調査を行う予定である、との回答を得、審査センターはこれを了承した。

以上、審査センターでは、本薬は、同効類薬に比し抗菌スペクトルは狭い傾向にあるが申請者が適応菌種としている *Candida* 属及び *Aspergillus* 属に対しては同効類薬を上回る抗真菌作用が認められるため有用であると考え。しかし、本薬は血清蛋白結合率が高いため、低アルブミン血症患者や他の蛋白結合率の高い薬剤との薬剤を併用する患者では十分な注意が必要であると考

える（薬物動態の項参照）。また、*Candida* 属及び *Aspergillus* 属に対して本薬は有効であるが、その他の属に対して効果は弱いことから、原因真菌を同定した後に投与すべきであると考え。さらに、申請者が述べているとおり、今後も引き続き臨床分離株の感受性分布を経時的に追跡調査を行うことは必要であると考え。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物を用いた体内動態については、ICR 系雄マウス、SD 系雌雄ラット、雌雄ビーグル犬及び雄モルモットを用いた試験結果が提出されている。

体内動態

マウス、ラット及びイヌに本薬 0.32、1 及び 3.2mg/kg を単回静脈内投与した結果、血漿中未変化体濃度は二相性の並行した推移を示し、AUC は投与量に比例してほぼ線形な体内動態を示した。また、ラットへの静脈内投与において性差はなく、ラット及びイヌに本薬 1mg/kg を 1 時間かけて静脈内持続投与したとき、静脈内急速投与時と比較して AUC 及び $t_{1/2}$ は変化しなかった。

雌雄ラットに本薬 3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回 4 週間、反復静脈内投与した結果、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は投与量の増加に伴って延長した。AUC は、1 日目では投与量にほぼ比例したが、投与期間の延長に伴って投与量比をやや上回る傾向がみられた。また、性差はみられなかった。

雌雄イヌに本薬 3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回 4 週間、反復静脈内投与した結果、血漿中未変化体濃度の AUC 及び $t_{1/2}$ は投与期間中変動せず、AUC は投与量にほぼ比例した。また、性差はみられなかった。

組織分布

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与し、臓器・組織内放射能濃度を測定した結果、投与 5 分後での血漿に対する濃度比は肺及び腎臓でそれぞれ 1.86 及び 1.09 と血漿よりやや高く、一方、大脳、眼球、白色脂肪及び精巣は 0.02～0.08 と低く、その他の組織では 0.17～0.93 であった。いずれの組織も投与 5 分後あるいは 6 時間後に比べて投与 1 日後では放射能濃度は減少した。投与 3 日後以降は白色脂肪を除いていずれの組織も血漿中放射能濃度とほぼ並行した推移で消失した。白色脂肪中の放射能を分析した結果、経時的に脂溶性の高い代謝物が増え、投与 14 日後では白色脂肪中放射能の 79.8%を占めたが、リパーゼ処理あるいはアルカリ処理することにより本薬から遊離した側鎖の末端にカルボキシル基を有した 2 種の代謝物 M8 及び M9 が生成したことから、白色脂肪中で放射能の大部分は M8 及び M9 として脂肪成分とエステル結合して存在していると考えられた。

妊娠 13 及び 18 日目のラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与し、母獣及び胎児中の組織内放射能濃度を測定した結果、妊娠 13 及び 18 日目のラットにおける胎盤中濃度は投与 5 分後に最高に達し、母獣血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 41 及び 61%を示した。また、胎児全身濃度は投与 1 又は 2 日後に最高に達し、母獣血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 25 及び 58%であった。妊娠 13 日目のラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与したとき、投与 7 日後（出産前）の胎児全身濃度は最高時の約 1/10 にまで低下し、そのときの濃度は母獣血漿中濃度と同程度であった。

蛋白結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血清蛋白結合率が限外過法により求められた結果、本薬の血清中での蛋白結合率はマウス、ラット、イヌ、ヒトで差がなく、いずれも 99.7% 以上と高かった。

本薬のヒト血清中での結合蛋白は主にアルブミンであり、4%アルブミン溶液では本薬は 10~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で結合率に差はみられず、本薬 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度においてアルブミン濃度が 4%から 2%まで低下しても結合率に変化はみられなかった。代謝物 M1、M2 の蛋白結合率は本薬と同様に高かった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの *in vitro* での血液 / 血漿濃度比は、0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲でいずれの動物についても一定の値を示し、血球移行率は 33.2~41.5%であった。

代謝

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を静脈内投与したときの血漿、尿、糞、胆汁あるいは組織中代謝物を TLC、HPLC 及び HPLC/タンデムマススペクトロメトリーで検索し、M1、M2、M3、M5、M6、M8、M9 及び M10 の 8 種類の代謝物について構造が同定又は推定された。

代謝物のうち、活性代謝物である M1 (カテコール体) と M2 (メトキシ体) については、M1 は本薬からサルファターゼにより生成すると考えられるが、ラットの各種組織ホモジネートにおいて M1 の生成活性は副腎で最も高く、次いで肝臓、脾臓、精巣で高く、腎臓、心臓、肺、脳及び筋肉に M1 の生成活性は認められなかった。一方、M2 は M1 から COMT (catechol O-methyltransferase) により生成すると考えられ、M2 の生成活性は主に肝臓及び腎臓で高く、脳及び筋肉に M2 生成活性は認められなかった。

他の代謝物のうち、M5 は側鎖の水酸化体であり、CYP1A2、2B6、2C 及び 3A4 を作用させたとき生成した。

排泄

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与すると、投与放射能は主に糞中に排泄され、投与 240 時間後までの糞中排泄率は 83.5%、尿中排泄率は 14.4%であり、呼気中に放射能は検出されなかった (0.0%)。イヌへの 1mg/kg 静脈内投与でも同様であり、投与 240 時間後までの糞中排泄率は 83.8%、尿中排泄率は 15.2%であった。

胆管カニュレーションを施したラットでは、投与 48 時間後までの胆汁及び尿中排泄率は、それぞれ投与放射能の 43.9 及び 13.2%であった。また、胆汁のドナーとレシピエントを対としたラットの試験結果より、本薬の ^{14}C 標識体の腸肝循環は無視し得る程度であった。

分娩後 8 日目の哺育中ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与し乳汁及び血漿中の放射能濃度を測定した結果、乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間に最高となり、その濃度は血漿中濃度と同程度であった。また、24 時間以後は血漿中濃度と並行して消失した。

ヒトにおける体内動態 (国内)

健康成人男性 27 例に本薬 2.5~50mg を 2 時間かけて静脈内持続投与した結果、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_0 は投与量に比例し、本薬は線形な体内動態を示した。血漿中の M1 及び

M2 はいずれの投与量においても定量下限 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であった。

健康成人男性 23 例に本薬 25、50 及び 75 mg を 0.5 時間、又は 150mg を 1 時間かけて静脈内持続投与した結果、血漿中未変化体の AUC_0 は投与量に比例し、本薬は線形な体内動態を示した。血漿中の M1 は 50 mg の投与後 24 時間以降わずかに検出され、150mg の投与 12~48 時間後の濃度は、0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。M2 はいずれの投与量においても定量下限未満であった。一方、尿中には未変化体、M1 及び M2 のいずれもほとんど排泄されなかった (投与量の 1%以下)。

健康成人男性 6 例に本薬 25mg を 1 日 1 回 1 時間かけて 7 日間反復静脈内持続投与した結果、血漿中濃度は 4 日目には定常状態に達し、最終投与後の $t_{1/2}$ は 14.6 時間であった。

健康成人男性 6 例に本薬 75mg を 1 日 1 回 30 分間かけて 7 日間反復静脈内持続投与した結果、血漿中濃度は 4 日目には定常状態に達し、最終投与後の $t_{1/2}$ は 14.0 時間であった。

未変化体の血漿蛋白結合率を投与 1 日目と 7 日目の投与後 30 分に測定した結果は、ともに 99.8%以上であった。

尿中には未変化体、M1 及び M2 のいずれもほとんど排泄されなかった。

高齢者男性 10 例 (平均 71 歳、66~78 歳) 及び非高齢者男性 10 例 (平均 22 歳、20~24 歳) に本薬 50mg を 1 時間かけて単回静脈内持続投与した結果、高齢者群の血漿中未変化体濃度は非高齢者群と同様な推移を示し、薬物動態パラメータや蛋白結合率に差はみられなかった。

深在性真菌症患者に本薬 12.5、25、50、75、100 及び 150mg を 1 日 1 回 0.5~2 時間かけて反復静脈内持続投与し、定常状態において 1 日 1~3 点の採血が 1~5 回繰り返し行われた結果、血漿中未変化体の C_{max} (投与終了前後) 及び C_{min} (投与後約 24 時間値:トラフ濃度に相当) は投与量にほぼ比例した。2 点の血漿中未変化体濃度から消失相の $t_{1/2}$ を求めたが、 $t_{1/2}$ は各投与量間で差はなく、延べ 95 例 (患者 65 例) の平均で 13.5 ± 3.1 時間であり、健康成人と同程度の値であった。また、高齢者の $t_{1/2}$ は 13.7 ± 2.5 時間であり、非高齢者の 13.4 ± 3.5 時間と同程度の値であった。

本薬が投与された 148 例の健康人及び患者の血漿中未変化体濃度データを用いて母集団解析 (PPK 解析) が行われた。モデルとしては線形な 2-コンパートメントモデルが用いられ、 CL_T と年齢、体重、性別及び患者か健康人かとの関係について検索された結果、本薬の投与量は 2.5~150mg、持続投与時間は 30 分~2 時間と幅がみられたが、用法、用量に対して推定された CL_T 値に偏りは認められなかった。年齢、体重や患者と健康人の違いによらず、 CL_T はほぼ同様の値を示した。また、性についても特に差は認められなかった。患者の中には基礎合併症として肝機能低下が 7 例、腎機能低下が 4 例及び肝・腎両機能低下が 1 例にみられたが、これらと他の患者との間に CL_T の差は認められなかった。

ヒトにおける体内動態 (海外)

米国において、白人の健康成人男性 6 例に本薬の ^{14}C 標識体 28.3mg (3.05MBq) を 1 時間かけて単回静脈内持続投与した結果、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 C_{max} 2.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_0 42.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ 13.6 時間、放射能はそれぞれ C_{max} 2.29 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 、 AUC_0 109.6 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ 92.8 時間であった。

投与 7 日後 (退院時) までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 7.36%及び 43.80%であり、実験動物と同様にヒトでも本薬は主に糞中に排泄されることが確認された。なお、被験者 4 例に

ついて投与後 42～50 日目（平均 44 日目）にも血漿中放射能濃度の追加測定が行われ、その濃度は 0.02～0.03 $\mu\text{g eq./mL}$ （平均 0.023 $\mu\text{g eq./mL}$ ）であり、投与 7 日後の値（0.19 $\mu\text{g eq./mL}$ ）との 2 時点から半減期を 12 日と概算された。

代謝物の分析は HPLC 法で行われ、血漿中の主代謝物は動物と同様 M5 であった。また、本薬の ^{14}C 標識体はヒトにおいても血漿蛋白質と共有結合体を生成することが認められた。尿中には未変化体が投与量の 0.70%、M5 が 3.62%、糞中には未変化体が 11.71%、M3 が 1.75%、加えて構造未同定代謝物である M11 が 1.68%排泄された。それ以外にも多くの未知な代謝物の存在がみられたが、排泄率としてはいずれの代謝物も低かった。

米国において、骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者を対象に最大耐量試験が実施され、フルコナゾール（400mg/日）との併用で本薬の 12.5、25、50、75、100、150 及び 200mg が 1 日 1 回 1 時間かけて 7 日間以上、反復静脈内持続投与された結果、本薬の体内動態は線形であり、 CL_T 及び $t_{1/2}$ はほぼ一定で、投与 1 日目及び 7 日目の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は投与量に比例した。

また、英国で実施された第 / 相最大耐量試験における患者での体内動態の結果が追加資料として提出された。骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者 34 例を対象に 3、4、6 及び 8mg/kg（約 230～600mg）が 1 日 1 回 1 時間かけて 7 日間以上、反復静脈内持続投与された結果、本薬の体内動態は線形であり、 CL_T 及び $t_{1/2}$ はほぼ一定で、投与 1 日及び 7 日目の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は投与量に比例した。

国内及び海外の体内動態の比較

国内及び米国において得られた本薬の体内動態に関するデータを比較した結果、 AUC はそれぞれ投与量に比例した関係が認められたが、同一投与量で見ると日本人の方がやや高い傾向を示した。 C_{max} 及び C_{min} については日米間で大きな差はみられず、いずれも投与量に比例した。

また、主要な薬物動態パラメータが揃って得られた試験の日本人 82 例、米国人 59 例を解析対象として統計学的に比較した。平均体重は日本人で 62.8kg、米国人で 82.8kg であった。 CL_T は体重差を反映して米国人では日本人の 1.34 倍であったが、体重で補正すると 1.03 倍であった。他のパラメータは両民族間で同程度の値であり、日米民族間には体重の違いを除いて本薬の体内動態に差はないと考えられた。

他剤との相互作用

ヒト血清アルブミンへの結合サイトが異なる薬物（ジアゼパム及びワルファリン）並びに併用が予想される薬物（サリチル酸及びメトトレキサート）について、本薬との血清蛋白結合における相互作用が検討された結果、本薬の蛋白結合はこれらの薬物から影響を受けず、また、本薬もこれらの薬物の蛋白結合に影響を及ぼさなかった。また、ビリルビンのヒト血清アルブミンとの蛋白結合に対しては、本薬のビリルビン遊離能が低いことが示された。

ヒト肝ミクロゾームを用いて、CYP の各分子種の活性に及ぼす本薬の影響が検討された結果、本薬 6.5 $\mu\text{g/mL}$ では CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の代表的な基質の代謝をほとんど阻害せず、本薬 65 $\mu\text{g/mL}$ では CYP3A の基質であるニフェジピン代謝を阻害したが、その阻害活性は陽性対照のケトコナゾールに比べ非常に弱かった。この結果、本薬の血漿蛋白結合率は 99.8%以上と高いことから、臨床の血漿濃度範囲の本薬は CYP3A 活性に大きな影響を及ぼさ

ないと推測された。

本薬の ^{14}C 標識体にヒト肝ミクロゾームを作用させると、M5 と構造未同定 (M13) の 2 種類の代謝物が生成した。生成量は M5 の方が約 2 倍多く、M5 の生成は主に CYP1A2、2B6、2C 及び 3A4 が、M13 は主に CYP1A1、1A2、2A6 及び 3A4 が関与することから、本薬の酸化的代謝は複数のヒト CYP 分子種により触媒されると考えられた。なお、M5 のヒトにおける投与後 168 時間までの尿、糞合計の排泄率は 3.71% と少ないことから、本薬は臨床において CYP 阻害による影響を受けにくいと推測された。

アゾール系抗真菌薬との薬物相互作用が知られている抗ヒスタミン剤のテルフェナジン及びアステミゾールの代謝活性に対する本薬の阻害作用は、ケトコナゾールの 1/100 以下であり、フルコナゾールとほぼ同等であった。

免疫抑制剤であるタクロリムスの代謝活性に対する本薬の阻害作用は、ケトコナゾールよりも明らかに弱かった。また、シクロスポリン A の代謝活性に対する本薬の IC_{50} 値は $31\mu\text{mol/L}$ であり、本薬の $10\mu\text{mol/L}$ はほとんど阻害活性を示さなかった。一方、ケトコナゾールの IC_{50} 値は $0.14\mu\text{mol/L}$ と 1/200 以下の値であり、本薬に比べて非常に強い阻害活性を示した。これとは逆に、シクロスポリン A 及びタクロリムスは、M5 と M13 の生成活性の和で評価した本薬の代謝活性を阻害したものの、代謝阻害がみられたのはシクロスポリン A 及びタクロリムス共に $100\mu\text{mol/L}$ の濃度であることから、臨床による併用では問題ないと推察された。

米国での最大耐量試験では、フルコナゾールが 400mg/日 の用量で併用されたが、そのときの本薬の CL_T は、他のフルコナゾールを併用していない試験と同程度の値を示し、また本薬投与量を増加してもフルコナゾールの AUC は変動を起こさなかった。このことから、本薬とフルコナゾールとの併用は臨床上問題となる相互作用を起こさないと推察された。

本薬の P 糖蛋白輸送系に対する阻害の有無についてマウスを用いて検討された結果、P 糖蛋白輸送系に対し阻害作用を示さないことが示された。

ビリルビンの胆汁排泄に及ぼす本薬の影響を検討するため、胆管カニュレーションを施したラットに P 糖蛋白及びビリルビンのトランスポータと考えられる MRP2 輸送系を阻害することが知られているシクロスポリン A 及び本薬 30mg/kg をそれぞれ静脈内投与し、胆汁及び血清中の総ビリルビンと間接ビリルビン濃度を測定した結果、シクロスポリン A は胆汁中ビリルビンの排泄速度を低下させ、血清中のビリルビン濃度を上昇させたのに対し、本薬はその双方に影響を及ぼさなかったことから、ラットにおけるビリルビンの胆汁排泄に本薬は阻害作用を示さないと考えられた。

さらに、米国及び欧州で実施された臨床薬物動態試験 5 試験の成績が参考資料として追加提出された。本薬とシクロスポリン (経口) またはタクロリムス (経口) との併用時における各々の体内動態に及ぼす影響について各 2 試験ずつ 4 試験、プレドニゾロン (経口) 併用による本薬の体内動態に及ぼす影響について 1 試験が実施された結果、本薬 100mg/日 との併用によりシクロスポリン (約 5mg/kg) の $\text{C}_{\text{max}}/\text{Dose}$ 及び $\text{AUC}_{0-12}/\text{Dose}$ が増大傾向を示したものの、それらの 90% 信頼区間は 80 ~ 125% 以内であり、大きな影響ではないと考えられた。その他の併用においても、それぞれの薬剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} または AUC_0 の 90% 信頼区間は 80 ~ 125% であり、併用による体内動態への影響はないと考えられた。なお、プレドニゾロンとの併用による試験において、1 例に本薬との因果関係が疑われる急性の血管内溶血が認められた。

審査センターにおける審査の概要

審査センターは、本薬の血清蛋白結合率が 99.8%以上と極めて高いことから、アルブミンの同一部位に対する蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性について考察を求めた。これに対し申請者より、Kragh-Hansen ら (Biochem J 225(3):629-638,1985) により報告されている分類に基づいた 4 結合部位のそれぞれの指標化合物について、結合蛋白結合率に及ぼす影響を検討した結果、本薬の蛋白結合は各指標化合物に影響を受けず、また、各指標化合物の蛋白結合にも影響を及ぼしていない、との結果が得られていること、さらには、ビリルビンに対しても置換作用を示さないことから、他剤と蛋白結合に関する相互作用を起こす可能性は低いと考える、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、本薬は肝代謝型の薬物と推察されることから、肝機能低下者における本薬の体内動態について考察を求めた。これに対し申請者より、PPK 解析では患者の基礎疾患・合併症から慢性 C 型肝炎等、肝機能低下の可能性のある患者 8 例(肝機能検査値の最高値は GOT 219IU、GPT 153IU、Al-P 1428IU、 γ -GTP 253IU (すべて同一患者)) を肝機能低下者と定義して解析しており、その結果からは他の患者と CL_T 値に差がないことから、この程度の肝機能低下者については本薬の体内動態に問題はないと考える、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、食道カンジダでは HIV 患者や癌患者、免疫抑制剤使用患者などにも投与されると想定されることから、それらの患者で投与される薬剤との相互作用に問題はないか説明を求めた。これに対し申請者より、HIV プロテアーゼ阻害剤や免疫抑制剤には CYP3A4 に強い阻害作用を有するものがあり、抗癌剤の代謝には CYP 以外の多種の酵素が関与しており、また、それらの薬剤は P 糖蛋白の基質でもあるものが多くあるが、*in vitro* の試験結果から、本薬は CYP に対する阻害作用は弱く、P 糖タンパクを阻害しないと思われ、安全性上大きな問題にはならないと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

以上、審査センターは、本薬の ADME に関しては大きな問題はないと考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 臨床試験の試験成績に関する資料

今回の申請にあたり、評価資料として国内 3 試験及び海外 5 試験の試験成績が、また海外 1 試験の成績が参考資料として提出された(薬物動態試験を除く)。また、現在、国内において第 Ⅲ 相試験が承認申請後臨床試験として実施されている。

(1) 国内で実施された臨床試験

第 Ⅲ 相単回投与試験(添付資料ト-1、試験番号 P-1、公表論文なし)

本試験は健康成人男性を対象として、本薬の単回静脈内投与時の安全性及び薬物動態(へ項参照)を検討することを目的に、年 月~月にかけて実施された。本薬の 2.5mg、5mg、12.5mg、25mg 及び 50mg の各投与量群(2 時間の静脈内点滴投与)に、それぞれ 3 例、6 例、6 例、6 例及び 6 例の計 27 例が登録された。有害事象として、左上腕部打撲痛、耳鳴・聴力低下、発赤、感冒様症状の自他覚的所見が各 1 例に、BUN 上昇、CPK・好酸球分画増加、好中球分画減少・リンパ球分画増加、白血球数増加・好中球分画増加・リンパ球分画減少及び CRP 上昇、尿潜血及び尿沈渣異常の臨床検査異常が各 1 例に認められたが、重篤とされた症例はなく、またい

ずれの有害事象も本薬との因果関係はないと判定された。

本臨床試験において、発赤の有害事象が認められたことから、当該症例について、総 IgE レベル、サルを用いた PCA 反応による抗体検査、本薬に対する抗体産生の有無、リンパ球幼若化反応、血中ヒスタミン濃度、*in vitro* での好塩基球ヒスタミン遊離試験などの検討が行われたが、異常所見は認められていない。

以上の結果より、本薬 50mg までの単回投与において忍容性に問題はないと判断され、第 相 反復投与試験に移行された。

第 相反復投与試験（添付資料ト - 2、試験番号 P-2、公表論文なし）

本試験は健康成人男性 9 例を対象として、本薬の反復静脈内投与時の安全性及び薬物動態（へ項参照）を検討することを目的に、 年 月～ 月にかけて実施された。本試験は単盲検試験として行われ、本薬群には 6 例、生理食塩水群には 3 例が割り付けられた。本薬の投与量及び投与期間は、第 相単回投与試験での薬物動態及びマウス *Aspergillus* 呼吸器感染モデルにおける試験成績に基づいて、本薬 25mg（1 時間静脈内点滴投与）が 1 日 1 回 7 日間反復投与とされた。

有害事象としては、本薬投与群で頭痛、感冒が各 1 例に、生理食塩水群で鼻出血（軽度）が 1 例に認められた。いずれも本薬との因果関係は「なし」と判定された。臨床検査値異常変動は、本薬投与群で BUN 上昇 2 例、尿沈渣異常、白血球数増加各 1 例、生理食塩水群で BUN 上昇 2 例が認められた。いずれの有害事象についても本薬との因果関係はないと判定された。

本試験では、第 相単回投与試験の 1 例において発赤が認められたことより、血漿ヒスタミン値についてモニターされた。血漿ヒスタミン値の一過性上昇は本薬群 3 例で認められ、2 例は第 4 日目投与終了時に 1.14ng/mL 及び 0.81ng/mL（正常値は 0.2ng/mL 未満）、1 例は最終投与後 2 日目に 0.45ng/mL に上昇していた。前者については第 1 日及び 7 日目の投与終了時には上昇は認められず、皮膚などにおける臨床症状も認められなかった。また、後者については投与期間中には異常変動は認められず、臨床症状も認められなかった。これらの結果より、本薬と血漿ヒスタミン値上昇との因果関係は「なし」と判断されたが、これらの現象は本薬群のみで認められていること、単回投与試験で発赤発現が認められたことに留意しつつ、以後の試験が実施された。

第 相試験（添付資料ト - 3、試験番号 FJ-463-0003、公表論文なし）

本試験は *Aspergillus* 属及び *Candida* 属による深在性真菌症患者を対象として、本薬の有効性、安全性及び薬物動態（へ項参照）を検討する目的で、 年 月～ 年 月に実施された。なお、本試験では 2 回のプロトコール改訂が行われている（改訂 1 は 年 月、改訂 2 は 年 月に実施）。

対象症例は、真菌学的検査もしくは病理学的検査により原因真菌が証明されている症例、あるいは原因真菌の同定が困難な場合、血清学的検査、X 線・内視鏡検査などの画像診断、臨床症状などから深在性真菌症が強く疑われる症例とされた。既存の抗真菌薬が投与されたにもかかわらず症状が悪化傾向にある症例については、原因真菌が同定されているか、あるいは少なくとも真菌による感染が血清学的検査で証明されている症例のみが本試験の対象とされた。

本薬の用法・用量は、患者の症状及び体重などを考慮して、「本薬 12.5mg 又は 25mg を 1 日 1

回点滴静注し (12.5mg では 30 分以上、25mg では 1 時間以上かけて投与) 投与期間は原則として 7 日 ~ 14 日 (最長 28 日) 」とされた。なお、投与量・投与期間は段階的に改訂され、「本薬 25mg 又は 50mg を 1 日 1 回点滴静注し、75mg まで増量可能 (点滴時間は 25mg で 30 分以上、50mg 以上では 1 時間以上かけて投与) 投与期間は原則として 7 日 ~ 28 日 (最長 56 日) 」を経て、「本薬 25mg、50mg 又は 75mg を 1 日 1 回点滴静注し、150mg まで増量可能 (点滴時間は 30 分以上、100mg 以上では 1 時間以上かけて投与) 」とされた。なお、最終的な用法・用量においては、免疫不全状態の患者に発症した侵襲性アスペルギルス症もしくは播種性真菌症で、急激に悪化する可能性があるかと判断された場合には、150mg を投与開始量としてもよいとされた。

本試験には 71 例が登録され、同意が撤回された 1 例を除く 70 例に本薬が投与された。そのうち、安全性解析対象症例は、除外基準に抵触した 3 例を除く 67 例とされた。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から選択基準違反等 11 例を除く 56 例とされた。なお、1 症例については、時期を前後して初回は食道カンジダ症、2 回目はカンジダ血症として本薬が投与され、それぞれについて独立して安全性、有効性の解析に採用されている。

有効性解析対象 56 例の患者背景は年齢 26 ~ 77 歳、男性 44 例、女性 12 例、体重 28.0 ~ 65.5kg であった。菌種別ではアスペルギルス症 42 例、カンジダ症 14 例、また診断病名別では、肺アスペルギローマ 22 例、侵襲性肺アスペルギルス症 10 例、慢性壊死性肺アスペルギルス症 9 例、播種性アスペルギルス症 1 例、食道カンジダ症 7 例、カンジダ血症 6 例、播種性カンジダ症 1 例であった。各症例を最高投与量別にみると、アスペルギルス症では 25mg 7 例、50mg 7 例、75mg 14 例、100mg 1 例、150mg 13 例であり、カンジダ症では 25mg 5 例、50mg 4 例、75mg 5 例であった。本薬の投与期間はアスペルギルス症で 36.1 ± 16.2 日、カンジダ症で 16.0 ± 8.8 日であった。

有効性評価は、肺アスペルギローマ以外の疾患については、臨床症状・所見の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的検査の改善度、画像診断の改善度の 4 項目について個別に評価された後に、さらにこれら 4 項目を総合的に評価した総合臨床効果として 3 段階 (有効、無効、判定不能) の評価が実施された。肺アスペルギローマに関する総合臨床効果の判定基準は、これとは別に定められ、有効とは 画像診断の改善度で「改善」と判定され、真菌学的効果、臨床症状・所見の改善度のいずれにおいても「増加」及び「悪化」を認めなかった場合、もしくは 画像診断の改善度で「不変」と判定され、真菌学的効果が「消失」又は「減少」、臨床症状・所見の改善度が「改善」である場合と定義された。これらの判定は治験担当医師、効果・安全性検討委員会がそれぞれ独立して行い、見解が一致した判定が最終的に採用されたとされた。

総合臨床効果としての有効率はアスペルギルス症 57.1% (24/42 例)、カンジダ症 78.6% (11/14 例) であった。最高投与量別にみると、アスペルギルス症では 25mg、50mg、75mg、100mg 及び 150mg 投与群において、それぞれ 28.6% (2/7 例)、71.4% (5/7 例)、57.1% (8/14 例)、0% (0/1 例)、69.2% (9/13 例) であり、カンジダ症では 25mg、50mg 及び 75mg 投与群において、それぞれ 60% (3/5 例)、100% (4/4 例)、80% (4/5 例) であった。また診断病名別では、肺アスペルギローマ 54.5% (12/22 例)、侵襲性肺アスペルギルス症 60% (6/10 例)、慢性壊死性肺アスペルギルス症 66.7% (6/9 例)、播種性アスペルギルス症 0% (0/1 例)、食道カンジダ症 71.4% (5/7 例)、カンジダ血症 100% (6/6 例)、播種性カンジダ症 0% (0/1 例) であった。

前治療無効又は有害事象による切り換え例における、総合臨床効果有効率は 60.6% (20/33

例)であり、前治療のない症例の65.2%(15/23例)との間に差は認められなかった。なお、前投薬薬剤別、診断病名別の解析が行われたが、いずれの検討においても有効率に差を認めなかった。

本薬無効20例のうち、14例では本薬投与終了後に他の抗真菌薬が投与され、その効果は3例が有効、9例が無効、2例が不明であった。後治療が有効であった3例は、本薬25mgが無効であった食道カンジダ症の2例(AMPH-Bシロップ又はFLCZの投与)及び本薬75mgが無効であった侵襲性肺アスペルギルス症の1例(AMPH-Bの静注及び局所投与)であった。

分離された菌種で最も多かったのは *Aspergillus* 属では *A. fumigatus*、*Candida* 属では *C. albicans* であり、これらの症例での総合臨床効果有効率はそれぞれ57.9%(11/19例)、57.1%(4/7例)であった。アゾール系抗真菌薬で低感受性とされる *non-albicans Candida species* (*C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. krusei*) が分離されたカンジダ血症4例ではいずれも有効であった。

安全性判定については、随伴症状は軽度、中等度、高度の3段階に分類され、臨床検査値異常変動は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案」(Chemotherapy 39: 687, 1991)を参考に、異常変動「あり」もしくは「なし」と判定された。これらの判定は治験担当医師、効果・安全性検討委員会がそれぞれ独立して行い、見解が一致した判定が最終的に採用されたとされた。

自他覚的有害事象は安全性解析対象症例67例中40例(59.7%)に117件認められ、その主なものは便秘及び全身倦怠感が各5件、嘔吐、肺炎、発熱及び浮腫が各4件、嘔気、食欲不振及び頭痛が各3件であった。重症度別では、高度とされたものが11件(関節痛、譫妄、血漿浸透圧上昇、脳出血、肺炎、肺出血、皮下出血斑、発熱、全身倦怠感、浮腫、細菌性肺炎が各1件)、中等度とされたものが43件、軽度とされたものが64件であった。これらのうち副作用とされたものは、12例(17.9%)12件であり、その内訳は静脈炎が2件、関節炎、血管痛、悪寒、頭痛、高血圧、動悸、下痢、軟便、発疹、丘疹性皮疹が各1件であった。なお、副作用の中に重篤とされたものはなかった。

臨床検査値異常変動は67例中42例(62.7%)137件認められ、その主なものは白血球数増加8件、BUN上昇7件、高K血症、低K血症及びGPT(ALT)上昇が各6件、赤血球数低下、ヘモグロビン低下、好酸球増加、GOT(AST)上昇、LDH上昇、クレアチニン上昇、CRP上昇が各5件、血小板減少、ALP上昇及び総タンパク低下が各4件、ヘマトクリット低下、白血球数低下、好中球数低下、 γ -GTP上昇、アルブミン低下、尿沈渣(赤血球)及び尿沈渣(白血球)が各3件であった。これらのうち、副作用とされたものは11例(16.4%)21件であり、その内訳はALP上昇及びBUN上昇が各3件、GPT(ALT)上昇、 γ -GTP上昇及びクレアチニン上昇が各2件などであった。

投与期間中に重篤と判定された有害事象は、安全性解析対象例67例中9例(13.4%)に認められ、そのうち死亡例は4例であった。死亡原因は抗酸菌症の悪化(5歳男性、骨髄移植後の骨髄異形成症候群に発症したカンジダ血症)、腎機能の悪化(7歳男性、悪性リンパ腫に合併した肺真菌症)、脳出血(5歳女性、急性骨髄性白血病に合併した侵襲性肺アスペルギルス症)、肺出血、LDH上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、高K血症、赤血球数低下、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下及び血小板数低下(5歳女性、原発巣不明の多発性骨腫瘍に合併した播種性カンジダ症)、呼吸困難(7歳男性、急性骨髄性白血病に合併した侵襲性肺アスペルギルス症、

ただし投与終了後の死亡)であったが、いずれの症例においても本薬との因果関係は否定されている。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象としては、好中球減少が1例に認められた。本症例では本薬の投与が中止され、G-CSF製剤の投与により好中球数の回復が確認されている。なお、安全性解析より除外された3例中2例においても、重篤な有害事象が報告されており、それぞれ高炭酸ガス血症及び敗血症性ショックによる死亡であった。本薬との因果関係については、いずれも「なし」あるいは「多分なし」と判定されている。

第 相試験(中間集計(現在実施中) 試験番号 FJ-463-0006)

本試験は、重症例、難治例あるいは既存の抗真菌薬が使用できない *Aspergillus* 属及び *Candida* 属による深在性真菌症患者を対象として、本薬単独あるいは他の抗真菌薬併用下での有効性及び安全性を検討する目的で、 年 月から実施されている。

対象症例としては、重症深在性真菌症患者、既存の抗真菌薬を3日間以上使用して十分な効果が得られていない患者あるいは他の抗真菌薬を使用することができない患者で、真菌学的検査もしくは病理学的検査により原因真菌が証明されている症例、あるいは原因真菌の同定が困難な場合、血清学的検査、X線・内視鏡検査などの画像診断、臨床症状などから深在性真菌症が疑われる症例とされている。

本薬の用法・用量は、患者の症状及び体重などを考慮して、アスペルギルス症に対しては本薬50mg～150mgを1日1回点滴静注、カンジダ症に対しては50mgを1日1回点滴静注し、重症又は難治性のカンジダ症に対しては150mgまでの投与量で開始することが可能(75mg以下では30分以上、75mgを超える場合は1時間以上かけて投与)とされ、投与期間は原則として56日間以内(56日間の投与で治癒に至らず、投与中止により著しく症状が悪化する危険性がある場合には継続投与可能)とされている。

2002年5月現在、アスペルギルス症患者16例及びカンジダ症患者6例が登録されており、うちアスペルギルス症患者8例の症例報告書が入手され、中間集計がなされた。症例報告書が入手された8例の最高投与量はすべて150mg/日であり、投与期間は7日未満が2例、7～14日が2例、43～56日が3例、131日が1例である。

症例報告書が入手された8例のうち、基礎疾患の悪化等により判定不能とされた3例を除く5例について総合臨床効果が判定され、うち3例が症状の改善を認め有効と判断されている。

安全性については、8例中1例に肝機能検査値異常変動(GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン及び直接ビリルビンの上昇)が認められ、本薬との因果関係はありと判断されている。

本試験に登録された22例中7例が本薬投与中又は投与中止から2週間以内に死亡しているが、いずれも直接の死因は対象疾患または基礎疾患の悪化であり、本薬との因果関係は「なし」又は「多分なし」とされている。

(2) 海外で実施された臨床試験

米国第 / 相最大耐量試験(添付資料ト-4、試験番号97-0-041、公表論文なし)

本試験は、本薬とFLCZの併用時における安全性及び最大耐量を検討し、さらに薬物動態を検討することを目的として(へ項参照)無作為化二重盲検試験として 年 月～ 年 月にかけて実施された。対象は自家又は同種の骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受ける患者とされた。

投与量については、FLCZは1日1回400mgを経口又は静脈内投与固定とされ、本薬12.5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg及び200mg（各群8例）が1日1回1時間かけて投与された。なお本試験は、低投与量群より安全性を確認しながら次の投与量群へと進められた。対照群（C群、2例）には本薬の代わりに生理食塩水が投与された。安全性の評価はSouthwest Oncology Group (SWOG) Toxicity Criteria(Investigational New Drugs 10: 239-253, 1992)に基づいてなされ、同一用量レベルにおいて3例以上に、本薬に起因すると考えられる同一の随伴事象（Grade 3以上）が認められた場合、その1段階前の用量が最大耐量と決定された。また、本薬の投与期間は、移植48時間前から24時間後までに投与を開始し、好中球数が500/mm³以上に回復するまで投与を継続することとされた。

本試験には79例が登録され、そのうち、本薬が投与されなかった5例を除く74例が評価可能例（C群12例、本薬群62例）とされた。本薬の用量別症例数は、C群12例、12.5mg群8例、25mg群9例、50mg群9例、75mg群9例、100mg群9例、150mg群10例、及び200mg群8例であった。また、C群及び本薬群の投与期間（平均値±標準偏差）は、それぞれ11.2±3.4日、10.7±4.3日であった。

有害事象は全ての症例に認められ、そのうち25%以上の患者に認められたものは、寒気（C群3例（25%）、本薬群7例（11%））、発熱（C群6例（50%）、本薬群35例（57%））、非真菌性感染症（C群3例（25%）、本薬群14例（23%））、敗血症（C群3例（25%）、本薬群12例（19%））、食欲不振（C群3例（25%）、本薬群12例（19%））、便秘（C群1例（8%）、本薬群17例（27%））、下痢（C群4例（33%）、本薬群17例（27%））、粘膜炎（C群8例（67%）、本薬群35例（57%））、血小板減少（C群6例（50%）、本薬群23例（37%））、低K血症（C群4例（33%）、本薬群15例（24%））、低P血症（C群3例（25%）、本薬群10例（16%））、頭痛（C群3例（25%）、本薬群18例（29%））、鼻出血（C群3例（25%）、本薬群13例（21%））、発疹（C群4例（33%）、本薬群20例（32%））であった。有害事象の発現頻度に関しては、本薬群とC群の間に大きな差は認められなかった。

重篤な有害事象は74例中11例（14.9%）に認められ、C群2例（16.7%）、本薬群9例（14.5%）であった。C群で認められた有害事象は原発性悪性腫瘍の再発及び凝固異常各1例であり、本薬群で認められたものは、高血糖及び敗血症、心房細動、低血圧及び敗血症、粘膜炎、呼吸不全、血小板減少及び尿路感染、膵炎、出血性膀胱炎、及び発熱各1例であった。また、本薬投与終了後の観察期に5例の死亡が報告され、その主な死因は、グラム陰性菌血症、静脈閉塞症、心不全、真菌性肺炎及び心停止であった。

副作用は27例（36.5%）に73件認められた（C群5例11件、本薬群22例62件）。そのうちGrade 3以上の重篤とされたものは、心房細動（本薬50mg投与群、本薬200mg投与群）、低K血症（本薬150mg投与群）、膵炎（本薬200mg投与群）、斑点状丘疹（本薬200mg投与群）各1例、計4例が報告されたが、本試験実施計画書に規定された最大耐量決定の基準には該当せず、本薬の最大耐量は1日200mgより高用量であると考えられた。

副次的評価項目である真菌感染発症率は、C群で41.7%（5/12例）、本薬群で24.2%（15/62例）であった。用量別では12.5mg群25%（2/8例）、25mg群33.3%（3/9例）、50mg群22.2%（2/9例）、75mg群33.3%（3/9例）、100mg群22.2%（2/9例）、150mg群10%（1/10例）及び200mg群25%（2/8例）であった。

英国第 / 相最大耐量試験 (添付資料ト - 5、追ト - 1、試験番号 FG-463-21-03、公表論文なし)

本試験は本薬の安全性及び最大耐量を検討し、さらに薬物動態を検討することを目的として(薬物動態についてはへ項参照) 非盲検非対照試験として 年 月 ~ 年 月にかけて実施された。対象は自家又は同種骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受ける患者とされた。

本薬の投与量については、3mg/kg、4mg/kg、6mg/kg、8mg/kg (各群 10 例) が 1 日 1 回 1 時間かけて投与された。なお、本試験は低用量より開始し安全性が確認された後に次の投与量へ進む方式が取られた。安全性の評価は SWOG Toxicity Criteria に基づいてなされ、同一用量レベルにおいて 3 例以上に、本薬に起因すると考えられる同一の随件事象 (Grade 3 以上) が認められた場合、その 1 段階前の用量が最大耐量と決定された。また、本薬の投与期間は、移植 2 ~ 3 日前から投与を開始し、好中球数が 500/mm³ 以上に回復するまで投与を継続することとされた。

本試験には 36 例が登録され、全例が評価可能例であった。本薬の用量別症例数は、3mg/kg 群 10 例、4mg/kg 群 10 例、6mg/kg 群 8 例、8mg/kg 群 8 例であり、また本薬投与期間は、それぞれ 17.1 ± 4.8 日、19.3 ± 6.9 日、22.3 ± 4.6 日、19.8 ± 5.5 日であった。

有害事象は全ての症例に認められ、そのうち 10 例以上の患者に認められたものは、下痢 33 例 (91.7%)、発熱 32 例 (88.9%)、低 K 血症 27 例 (75.0%)、血小板減少 26 例 (72.2%)、嘔気 25 例 (69.4%)、粘膜炎 24 例 (66.7%)、貧血 24 例 (66.7%)、高血糖 23 例 (63.9%)、嘔吐 19 例 (52.8%)、血液量過多 19 例 (52.8%)、発疹 19 例 (52.8%)、高ビリルビン血症 18 例 (50.0%)、脱水 17 例 (47.2%)、感染症 16 例 (44.4%)、低 Mg 血症 16 例 (44.4%)、低タンパク血症 15 例 (41.7%)、頻脈 15 例 (41.7%)、腹痛 13 例 (36.1%)、不眠 13 例 (36.1%)、寒気 12 例 (33.3%)、GPT (ALT) 上昇 12 例 (33.3%)、体重減少 12 例 (33.3%)、低血圧 11 例 (30.6%)、消化不良 11 例 (30.6%)、BUN 上昇 10 例 (27.8%)、GOT (AST) 上昇 10 例 (27.8%)、傾眠 10 例 (27.8%) であった。

副作用は 10 例 (27.8%) 21 件認められた。用量別では、3mg/kg で 3 例 10 件 (発熱 2 件、注射部位反応、無力症、下痢、嘔気、嘔吐、血液量過多、低 Ca 血症及びタンパク尿各 1 件)、4mg/kg で 3 例 3 件 (静脈炎 2 件、消化不良 1 件)、6mg/kg で 1 例 1 件 (静脈炎 1 件)、8mg/kg で 3 例 7 件 (腹痛、高血圧、下痢、高ビリルビン血症、斑点状丘疹、掻痒及び発疹各 1 件) であった。

Grade 3 以上の副作用は認められず、本薬の最大耐量は 1 日 8mg/kg より高用量であると考えられた。

副次的評価項目である真菌感染発症率は、3mg/kg 群 30% (3/10 例)、4mg/kg 群 30% (3/10 例)、6mg/kg 群 37.5% (3/8 例)、8mg/kg 群 25% (2/8 例) であった。

最小有効用量試験 (添付資料ト - 6、試験番号 97-7-003、公表論文なし)

本試験は食道カンジダ症に対する本薬の最小有効用量 (MED) を検討する目的で、非盲検非対照試験として 年 月 ~ 年 月にかけて実施された (実施国: 南アフリカ)。対象は HIV 陽性もしくは後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者とされ、臨床症状・所見及び内視鏡にて食道カンジダ症と診断され、かつ本薬投与開始前 5 日以内の病理組織学的検査で確定診断された症例とされた。

本試験では、1 群に 20 例前後が組み入れられ、1 日 1 回 1 時間、静脈内点滴投与し、本薬の

最低 10 日間以上の投与により、65%以上の症例で臨床的改善が認められた最小用量が MED と定義された。投与量については、当初、50mg、25mg、12.5mg の 3 用量が設定され、50mg 群 25mg 群 12.5mg 群の順で試験が進められたが、米国第 4 相最大耐量試験（添付資料ト - 4、試験番号 97-0-041）において、本薬 200mg/日の安全性が確認されたことから、75mg 及び 100mg/日の投与量が追加され、12.5mg 群での検討に引き続き、75mg 100mg についても検討された。

本試験には 120 例が登録され、病理組織学的検査で *Candida* が検出されなかった 16 例、有害事象あるいは死亡による中止 13 例、同意撤回 6 例及び投薬不遵守 1 例を除く 84 例が有効性解析の対象とされた。安全性の解析は 120 例全例を対象として行われた。

本薬の有効性解析対象例用量別では、12.5mg、25mg、50mg、75mg 及び 100mg 群で、18 例、13 例、15 例、19 例、19 例であり、本薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 14.7 ± 3.6 日、14.5 ± 3.2 日、15.7 ± 4.1 日、16.8 ± 3.4 日、13.5 ± 3.6 日であった。なお、原因真菌は 84 例中 83 例が *C. albicans* 単独であり、1 例は *C. albicans* 及び *C. tropicalis* の混合感染であった。

投与量群別の「臨床症状改善度」（消失、改善、無効・悪化で判定し、改善以上が有効）に基づく有効率は、12.5mg 群 66.7%（12/18 例）、25mg 群 92.3%（12/13 例）、50mg 群 93.3%（14/15 例）、75mg 群 100%（19/19 例）、100mg 群 100%（19/19 例）であり、投与量依存的に有効率の上昇が認められた（Cochran-Armitage の傾向性検定、 $p=0.001$ ）。また、有効性判定の副次的評価項目として、嚥下障害、嚥下痛、胸骨背面痛の平均スコア改善度及びこれらの合計スコア改善度、内視鏡所見による食道粘膜病変の改善度、真菌学的効果、口腔内カンジダ症の症状改善度などが検討されたが、いずれの項目においても、改善度は 12.5mg 群で低く、高用量群で改善度が高い傾向が認められた。しかしながら、いずれの投与群においても臨床症状改善度における有効率は、あらかじめ目標とされた 65%を上回っていたことから、本薬の食道カンジダ症に対する MED は 12.5mg/日以下であると結論された。

有害事象は本薬投与終了 72 時間後までの観察期間で、120 例中 90 例（75.0%）に認められ、そのうち 5 例以上の症例に認められたものは、発熱 18 例（15.0%）、下痢 17 例（14.2%）、頭痛 16 例（13.3%）、嘔吐 15 例（12.5%）、嘔気 13 例（10.8%）、肝機能検査値異常 9 例（7.5%）、肺炎 9 例（7.5%）、発疹 8 例（6.7%）、寒気 7 例（5.8%）、腹痛 5 例（4.2%）、敗血症 5 例（4.2%）、咳増加 5 例（4.2%）及び肺結核再発 5 例（4.2%）であった。

副作用は 35 例（29.2%）に認められた。用量別では、12.5mg 群で 26 例中 7 例（26.9%）10 件（肝機能検査値異常 3 件、嘔吐 2 件、腹痛、血管拡張、嘔気、下痢及び注射部位疼痛各 1 件）、25mg 群で 22 例中 8 例（36.4%）10 件（肝機能検査値異常、嘔吐及び GOT（AST）上昇各 2 件、高血圧、頻脈、嘔気及び頭痛各 1 件）、50mg 群で 26 例中 8 例（30.8%）25 件（発疹 3 件、寒気、肝機能検査値異常及び思考異常各 2 件、血管拡張、高血圧、胸痛、心悸亢進、血管性頭痛、嘔気、下痢、便秘、消化不良、口渇、めまい、頭痛、不安、発汗、中耳炎及び味覚倒錯各 1 件）、75mg 群で 22 例中 3 例（13.6%）5 件（風邪症候群、嘔吐、発疹、発汗及び掻痒各 1 件）、100mg 群で 24 例中 9 例（37.5%）13 件（嘔気及び嘔吐各 3 件、アレルギー反応、発熱、血管拡張、低血圧、めまい、ALP 上昇及び神経質各 1 件）であった。

試験期間中に死亡した症例は 13 例であった。主な死因は、肺炎、AIDS の進行各 3 例、敗血症 2 例、HIV による衰弱、敗血症の疑い、腎不全、肺結核及び免疫不全、結核性髄膜炎各 1 例であ

り、いずれも基礎疾患の進行による死亡と判断された。

死亡を除いた重篤な有害事象の発現は 18 例 (15.0%) 26 件認められ、その内訳は肺炎 3 件、敗血症、下痢、胃腸出血及び痙攣各 2 件、膿瘍、AIDS、無力症、結核再発、深在性血栓性静脈炎、胃腸炎、嘔吐、白血球減少、脱水症、低 K 血症、錯乱、肺塞栓、肺結核再発、呼吸不全及び腎不全各 1 件であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象としては、12.5mg 投与例 1 例に認められた下痢が挙げられた。

侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験(添付資料ト - 7、追ト - 2、試験番号 FG463-21-01 (欧州) 及び 98-0-046 (欧州以外)、公表論文なし)

本試験は侵襲性アスペルギルス症を対象として、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験として 年 月 ~ 年 月 まで実施された(実施国: 英国、ドイツ、イタリア、スウェーデン、米国、南アフリカ、ブラジル、ペルー及びカナダの 9 ヶ国)。

対象は臨床症状及び真菌培養もしくは組織学的検査により *Aspergillus* 属による全身性感染症と確定診断された、もしくは疑われる患者とされた。症例は前治療の様態に基づき、De novo 群(本薬の投与前に 48 時間を超える全身性抗真菌薬治療を受けていない症例)、Efficacy failure 群(本薬以外の全身性抗真菌薬による 72 時間以上の治療で効果が不十分あるいは無効の症例)、Toxicity failure 群(本薬以外の全身性抗真菌薬の副作用により、継続投与できなかった症例)に分けて登録された(ただし、欧州の試験では De novo 群は設定されていない)。

本薬の投与量・投与方法は、本薬 50 mg (体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg) を 1 日 1 回、1 時間点滴静注し、7 日間以上投与した後に効果不十分で忍容性が良好であれば、25mg 単位(小児は 0.5mg/kg) で増量可能であり、100mg (小児は 2mg/kg) を超えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要とされた。Efficacy failure 群については、前治療で用いた全身性抗真菌薬の併用が認められた。投与量に関しては段階的にプロトコル改訂が行われ、「本薬の投与開始量は 75 mg (体重 40kg 以下の小児は 1.5mg/kg)、150mg (小児は 3mg/kg) を越えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要(欧州では 150mg を超える増量は不可)」を経て、その後、増量規定に関して、「7 日間以上投与した後に効果不十分で忍容性が良好であれば、75mg 単位(小児は 1.5mg/kg) で増量可能。225mg (小児は 4.5mg/kg) を越えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要」(欧州では 200mg を超える増量は不可)」とされた。

本試験では 188 例が登録され、186 例に本薬が投与された。安全性解析は 186 例を対象に行われたが、有効性解析については、本薬の投与期間が 7 日未満であった 18 例及び本試験の対象疾患外であることが判明した 11 例を除く 157 例が対象とされた。有効性解析対象例の内訳は、年齢平均値 35.4 歳 (0.2 ~ 78 歳)、体重平均値 60.6kg (4.7 ~ 137.4kg) であった。感染部位は肺が 111 件 (70.7%) と最も多く、また、原因菌種は *A. fumigatus* が 67 件 (42.7%)、*A. flavus* が 21 件 (13.4%) の順に多く、また、菌種を特定できなかった *Aspergillus* 属 66 件 (42.0%) であった。

De novo 群は 14 例、Efficacy failure 群は 136 例、Toxicity failure 群は 11 例であり、Efficacy failure 群の内 125 例では前治療に引き続いて抗真菌薬が併用された (AMPH-B 89 例、アゾール系抗真菌薬 5 例、AMPH-B 及びアゾール系抗真菌薬の併用 28 例、その他 3 例)。本薬の投与期間及び 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、成人では ($n=117$) それぞれ 48.8 ± 47.5 日 (7 ~ 284 日)、 106.0 ± 52.5 mg (50.0 ~ 291.7mg) であり、小児では ($n=40$ 、年齢 0.2 ~ 15 歳)

それぞれ 68.7 ± 80.8 日 (7 ~ 470 日) 55.7 ± 36.1 mg (5.4 ~ 146.2mg) (小児の体重あたりの平均値 \pm 標準偏差は 1.7 ± 0.8 mg/kg、範囲は 0.5 ~ 4.0mg/kg) であった。

有効性判定は、主要評価項目として総合臨床効果 (投与終了時に臨床症状改善度及び真菌学的効果に基づき、完全寛解、部分寛解、安定化、悪化の 4 段階で判定し、安定化以上を有効と定義) を、副次的評価項目として臨床症状改善度、真菌学的効果、及び投与終了後 6 週間の再発及び全身性抗真菌薬治療の必要性の有無を用いて判定された。

総合臨床効果判定において、157 例中、完全寛解は 40 例 (25.5%)、部分寛解は 36 例 (22.9%)、安定化は 24 例 (15.3%)、悪化は 51 例 (32.5%) であり、有効率は 63.7% (95%信頼区間 56.2 ~ 71.2%) であった。前治療の様態に基づいたコホート別の有効率は、De novo 群 92.9% ($n=14$)、他剤併用の Efficacy failure 群 60.8% ($n=125$)、本薬単独の Efficacy failure 群 36.4% ($n=11$)、Toxicity failure 群 100% ($n=7$) であった。また、悪化と判定された 51 例は、De novo 群での 1 例を除き、いずれも Efficacy failure 群の症例であった。最高投与量別の総合臨床効果は、50mg 未満群で 73.3% (11/15 例)、50mg 群で 50.0% (3/6 例)、50 < ~ 75mg 群で 69.0% (40/58 例)、75 < ~ 100mg 群で 64.7% (11/17 例)、100 < ~ 150mg 群で 64.3% (18/28 例)、150 < ~ 200mg 群で 75.0% (6/8 例)、200 < ~ 300mg 群で 45.8% (11/24 例) であった。また、原因真菌別では、*A. fumigatus* 59.7% (40/67 例)、*A. flavus* 71.4% (15/21 例)、*A. niger* 85.7% (6/7 例) などであった。

副次的評価項目について、臨床症状改善度は完全寛解 40 例 (25.5%)、部分寛解 32 例 (20.4%)、安定化 35 例 (22.3%)、悪化 49 例 (31.2%)、評価未実施 1 例 (0.6%)、真菌学的効果は除菌 14 例 (8.9%)、推定除菌 14 例 (8.9%)、持続 9 例 (5.7%)、評価未実施 120 例 (76.4%) であり、投与終了後 6 週間の再発は、投与終了時に有効と判定された 100 例中 2 例に認められ、その他に全身性抗真菌薬治療の追加 (維持療法及び予防投与は除く) が必要であった症例が 29 例認められた。

試験期間中に認められた主な有害事象は、腹痛 68 例 (36.6%)、嘔吐 64 例 (34.4%)、嘔気、下痢及び呼吸困難各 60 例 (32.3%)、低 K 血症 58 例 (31.2%)、外科手術もしくはカテーテル・ラインに関連した事象 53 例 (28.5%)、敗血症 52 例 (28.0%)、非真菌感染症、低血圧及び頭痛各 50 例 (26.9%)、発熱 45 例 (24.2%)、便秘 42 例 (22.6%)、無力症 40 例 (21.5%)、咳増加 38 例 (20.4%)、低 Mg 血症 35 例 (18.8%)、寒気、食欲不振及び発疹各 33 例 (17.7%)、疼痛 32 例 (17.2%)、呼吸不全 31 例 (16.7%)、白血球減少及び頻脈各 30 例 (16.1%)、高 K 血症 29 例 (15.6%)、胸痛 27 例 (14.5%)、関節炎 26 例 (14.0%)、不眠 23 例 (12.4%)、アシドーシス 20 例 (10.8%)、GOT (AST) 上昇 17 例 (9.1%)、及び GPT (ALT) 上昇 14 例 (7.5%) であった。これらのうち、副作用とされたものは 33.9% (63/186 例) であり、その主なものは高ビリルビン血症 12 例 (6.5%)、嘔気 10 例 (5.4%)、嘔吐 7 例 (3.8%)、下痢 6 例 (3.2%)、ALP 上昇 6 例 (3.2%) であった。16 歳以上及び 16 歳未満の症例における発現率は、それぞれ 34.3% (47/137 例)、32.7% (16/49 例) であり、両者に差を認めなかった。

試験期間中にみられた死亡は 109 例 (58.6%) であった。そのうち、19 例は本薬の投与期間中の死亡であり、他の 90 例は投与終了後の死亡であった。主な死因は、非真菌感染症 13 例 (7.0%)、敗血症 12 例 (6.5%)、肺真菌症及び呼吸不全各 10 例 (5.4%)、ショック 9 例 (4.8%)、肺炎 8 例 (4.3%)、急性骨髄性白血病及び肺出血各 5 例 (2.7%)、頭蓋内出血 4 例 (2.2%) であった。本薬との因果関係を否定できなかった死亡は 1 例であり、死因は汎血球減少症であった。死亡を

除く重篤な有害事象は 135 例 (72.6%) に認められ、その主なものは、呼吸不全 29 例 (15.6%)、敗血症 22 例 (11.8%)、呼吸困難 19 例 (10.2%)、低血圧 14 例 (7.5%)、発熱 12 例 (6.5%)、腎不全 10 例 (5.4%)、非真菌感染症、ショック及び肺炎各 8 例 (4.3%)、移植片対宿主反応、手技上の合併症、白血球減少、高ビリルビン血症、低酸素症及び肺疾患各 5 例 (2.7%) などであった。うち、副作用とされたものは 22 例 (11.8%) で、高ビリルビン血症 4 例 (2.2%)、呼吸困難 3 例 (1.6%)、白血球減少及びクレアチニン上昇各 2 例 (1.1%) などであった。

カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 (添付資料ト - 8、追ト - 3、試験番号 FG463-21-02 (欧州) 及び 98-0-047 (欧州以外)、公表論文なし)

本試験は *C. albicans* もしくは *non-albicans Candida species* によるカンジダ血症もしくは侵襲性カンジダ症を対象として、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験として 年 月 ~ 年 月 まで実施された (実施国: フランス、イタリア、スウェーデン、米国、カナダ、南アフリカ、ブラジル、ペルー、チリ及びグアテマラの 10 ヶ国)。

対象は臨床症状及び真菌培養もしくは組織学的検査により確定診断されたカンジダ血症もしくは侵襲性カンジダ症の患者で、選択基準及び除外基準は侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験 (添付資料ト - 7、試験番号 FG463-21-01 及び 98-0-046) とほぼ同様であった。また、症例は前治療の形態に基づき、De novo 群 (本薬の投与前に 48 時間を超える全身性抗真菌薬治療を受けていない症例)、Efficacy failure 群 (本薬以外の全身性抗真菌薬による 5 日間以上の治療で効果が無効あるいは副作用により投与できない症例に分けて登録された (ただし、欧州の試験では De novo 群は設定されていない)。

本薬の投与量・投与方法は、本薬 50 mg (体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg) を 1 日 1 回、1 時間点滴静注し、5 日間以上投与した後に効果不十分で忍容性が良好であれば、25mg 単位 (小児は 0.5mg/kg) で増量可能とされた (100mg (小児は 2mg/kg) を越えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要)、Efficacy failure 群については、前治療で用いた全身性抗真菌薬の併用が認められた。投与量に関しては 2 回のプロトコル改訂が行われ、「本薬の最大投与量に関して、150mg (小児は 3mg/kg) を越えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要」を経て、「5 日間以上投与した後に効果不十分で忍容性が良好であれば、50mg 単位 (小児は 1mg/kg) で増量可能とされ、200mg (小児は 4mg/kg) を越えて増量する場合は治験依頼者の承認が必要 (欧州では 200mg を超える増量は不可)」とされた。また、Germ tube 試験が陰性もしくは *non-albicans Candida species* の場合、100mg (小児は 2mg/kg) を投与開始量とすることができるとされた。

本試験では 254 例が登録され、250 例に本薬が投与された。安全性解析は 250 例を対象に行われたが、有効性解析については、本薬の投与期間が 5 日間未満であった 13 例及び本試験の対象疾患外であることが判明した 28 例を除く 209 例が対象とされた。

有効性解析対象例の内訳は、年齢平均値 38.8 歳 (0.1 ~ 79 歳)、体重平均値 59.2kg (3.0 ~ 265kg) であった。感染部位は食道と血液がそれぞれ 97 件 (46.4%)、75 件 (35.9%) と多く、原因菌種は *C. albicans* が 136 件 (65.1%)、*non-albicans Candida species* が 76 件 (36.4%)、菌種を特定できなかった *Candida* 属 12 件 (5.7%) であった。

De novo 群は 146 例、Efficacy failure 群は 63 例であり、Efficacy failure 群の内 35 例では前治療に引き続いて抗真菌薬が併用された (AMPH-B 21 例、アゾール系抗真菌薬 23 例、AMPH-B 及びアゾール系抗真菌薬の併用 18 例、AMPH-B 及び 5-FC の併用 1 例)、本薬の投与期間及び 1

日投与量(平均値±標準偏差)は、成人では($n=187$)それぞれ 21.8 ± 13.3 日(5~77日) 68.8 ± 26.3 mg(33.6~200mg)であり、小児では($n=22$ 、年齢0.1~15歳)それぞれ 27.4 ± 24.3 日(5~106日) 1.3 ± 0.5 mg/kg(0.7~2.4mg/kg)であった。

有効性判定は、侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験(添付資料ト-7、試験番号FG463-21-01及び98-0-046)と同様の方法に基づき行われた(ただし、総合臨床効果判定では完全寛解、部分寛解を有効と定義)。総合臨床効果判定において、完全寛解は131例(62.7%)、部分寛解は42例(20.1%)、安定化は18例(8.6%)、悪化は15例(7.2%)であり、有効率は82.8%(95%信頼区間77.7~87.9%)であった。前治療の態に基づいたコホート別の有効率は、De novo群89.0%($n=146$)、他剤併用のEfficacy failure群62.9%($n=35$)、本薬単独のEfficacy failure群75.0%($n=28$)であった。また、悪化と判定された症例は、De novo群7例(4.8%)、他剤併用のEfficacy failure群6例(17.1%)、本薬単独のEfficacy failure群2例(7.1%)であった。最高投与量別の総合臨床効果は、50mg未満群で72.2%(13/18例)、50mg群で85.3%(64/75例)、51~75mg群で87.0%(40/46例)、<75~100mg群で81.4%(35/43例)、<100~150mg群で88.9%(16/18例)、<150~200mg群で57.1%(4/7例)、<200~300mg群で50%(1/2例)であった。また、原因真菌別では、*C. albicans* 86.8%(118/136例)、non-*albicans Candida species* 78.9%(60/76例)、菌種を特定できなかった*Candida*属66.7%(8/12例)であった。

副次的評価項目について、臨床症状改善度は完全寛解136例(65.1%)、部分寛解40例(19.1%)、安定化17例(8.1%)、悪化15例(7.2%)、評価未実施1例(0.5%)、真菌学的効果は除菌115例(55.0%)、推定除菌30例(14.4%)、持続34例(16.3%)、評価未実施30例(14.4%)であり、投与終了後6週間の再発は、評価可能であった173例中13例に認められた。また、全身性抗真菌薬治療の追加は54例においてなされた。

試験期間中に認められた主な有害事象は、発熱65例(26.0%)、嘔吐62例(24.8%)、低Mg血症54例(21.6%)、低K血症48例(19.2%)、白血球減少46例(18.4%)、非真菌感染症45例(18.0%)、腹痛及び頭痛44例(17.6%)、嘔気43例(17.2%)、敗血症42例(16.8%)、咳増加及び発疹30例(12.0%)、外科手術もしくはカテーテル・ラインに関連した事象29例(11.6%)、便秘28例(11.2%)であった。これらのうち、副作用とされたものは47.6%(119/250例)であり、その主なものはGOT(AST)上昇10.8%、低Mg血症9.2%、GPT(ALT)上昇8.8%、白血球減少8.4%、ALP上昇8.4%、低Ca血症7.6%であった。16歳以上及び16歳未満の症例における発現率は、それぞれ49.5%(109/220例)、33.3%(10/30)であり、16歳以上の症例における発現率が高い傾向を示した。

試験期間中にみられた死亡は72例(28.8%)であった。そのうち、11例は本薬の投与期間中の死亡であり、他の61例は投与終了後の死亡であった。主な死因は、ショック14例(5.6%)、呼吸不全9例(3.6%)、敗血症7例(2.8%)、悪液質及び肺炎3例(1.2%)であり、本薬との因果関係はいずれの症例においても否定された。死亡を除く重篤な有害事象は92例(36.8%)に認められ、その主なものは、敗血症16例(6.4%)、ショック13例(5.2%)、呼吸不全12例(4.8%)、肺炎9例(3.6%)、低血圧7例(2.8%)、腎不全6例(2.4%)、低K血症及び呼吸困難5例(2.0%)、非真菌感染症、心停止及び血小板減少症4例(1.6%)などであった。これらのうち副作用とされたものは、低K血症4例(1.6%)、血小板減少3例(1.2%)、凝固障害2例(0.8%)、ALP上昇2例(0.8%)などであった。

第 相予防投与試験（追加参考資料ト - 1、試験番号 98-0-050、公表論文なし）

本試験は末梢血幹細胞移植患者の真菌感染予防において、FLCZ を対照として本薬の有効性と安全性を検討する目的で、無作為割付二重盲検試験として、 年 月～ 年 月にかけて実施された（実施国：米国及びカナダ）。

対象は末梢血幹細胞移植を受ける生後 6 ヶ月以上の症例で、用法・用量については、本薬 50mg 又は FLCZ 400mg（体重が 50kg 未満の場合は、本薬 1mg/kg 又は FLCZ 8mg/kg）を 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内点滴投与することとされた。薬剤の投与期間は、末梢血幹細胞移植開始から 48 時間後までに投与を開始し、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復（治験責任医師の判断により好中球数回復後 5 日間までは継続投与可能）もしくは真菌感染が疑われた時点までとし、最長投与期間は 42 日間とされた。

有効性解析に関しては、主要評価項目として治験期間中の全身性真菌感染予防率とされ、副次的評価項目として、 治験期間中の全身性真菌感染発症率、 投与期間中の全身性真菌感染発症率、 投与終了後 4 週間の全身性真菌感染発症率、 治験期間中の菌種別全身性真菌感染発症率、 投与期間中の全身性真菌感染発症率、 投与終了後 4 週間の全身性抗真菌薬の使用率、 投与期間中の治療無効までの期間、 投与期間中の表在性真菌感染症の発症率、及び 投与開始時及び終了時の真菌培養検査陽性率が検討された。

本試験には 889 例（本薬群 426 例、FLCZ 群 463 例）が登録され、試験薬が投与されなかった 7 例を除く 882 例（本薬群 425 例、FLCZ 群 457 例）が有効性・安全性の評価対象とされた。16 歳以上を成人、16 歳未満を小児に分類した場合、成人は 798 例（本薬群 386 例、FLCZ 群 412 例）、小児は 84 例（本薬群 39 例、FLCZ 群 45 例）であった。

試験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、成人では本薬群で 18.8 ± 6.4 日（1～46 日）、FLCZ 群で 18.2 ± 5.9 日（1～43 日）、小児では本薬群で 23.2 ± 10.0 日（4～51 日）、FLCZ 群で 23.4 ± 8.0 日（8～51 日）であり、両群において差を認めなかった。1 日投与量は、成人では本薬群で $49.6 \pm 1.3\text{mg}/\text{日}$ （41.7～54.5mg/日）、FLCZ 群で $390.4 \pm 30.0\text{mg}/\text{日}$ （194～403.8mg/日）であり、目標 1 日投与量と同様であった。また、体重あたりの 1 日投与量は、成人では本薬群で $0.6 \pm 0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （0.3～1.0mg/kg/日）、FLCZ 群で $5.0 \pm 1.3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （1.6～9.7mg/kg/日）、小児では本薬群で $0.9 \pm 0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （0.6～1.0mg/kg/日）、FLCZ 群で $7.7 \pm 0.7\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （4.2～8.5/kg/日）であり、体重あたりの 1 日投与量は小児に比して成人で低かった。

有効性判定に関して、全身性真菌感染予防率は本薬群 80.0%（340/425 例）、FLCZ 群 73.5%（336/457 例）であり、予防率の差は 6.5%、その両側 95%信頼区間は 0.9%～12.0%であった。群間差の 95%信頼区間の下限が 0%より大きかったことから、本薬群の全身性真菌感染予防率は FLCZ 群に比べ統計学的に有意に高いと判断された。治験期間中の全身性真菌感染発症率は本薬群 1.6%（7/425 例）、FLCZ 群 2.4%（11/457 例）、投与期間中の全身性真菌感染発症率は本薬群 1.1%（5/425 例）、FLCZ 群 1.8%（8/457 例）、投与終了後 4 週間の全身性真菌感染発症率は本薬群 0.5%（2/425 例）、FLCZ 群 0.7%（3/457 例）であった。菌種別の真菌感染症発症率に関して、カンジダ症の感染率は本薬群 0.9%（4/425 例）、FLCZ 群 0.4%（2/457 例）、アスペルギルス症の感染率は本薬群 0.2%（1/425 例）、FLCZ 群 1.6%（7/457 例）であった。アスペルギルス感染発症率は、FLCZ 群に比し本薬群で低い傾向が示された（Fisher の直接確率法、

p=0.071) また、本薬群の 59.5% (253/425 例) 及び FLCZ 群の 65.2% (298/457 例) が、投与終了後 4 週間に全身性抗真菌薬による治療を受けた。

試験期間中、全症例に何らかの有害事象が認められた。25%以上の症例に認められた有害事象は、発熱(本薬群 52.0%、FLCZ 群 54.3%)、腹痛(本薬群 40.9%、FLCZ 群 37.2%)、無力症(本薬群 36.0%、FLCZ 群 40.5%)、感染症(本薬群 32.9%、FLCZ 群 33.9%)、外科手術あるいはカテーテル・ラインに関連した事象(本薬群 31.5%、FLCZ 群 35.0%)、敗血症(本薬群 24.0%、FLCZ 群 27.8%)、寒気(本薬群 24.9%、FLCZ 群 26.0%)、頻脈(本薬群 26.6%、FLCZ 群 24.5%)、高血圧(本薬群 21.9%、FLCZ 群 25.6%)、粘膜炎(本薬群 77.9%、FLCZ 群 80.5%)、下痢(本薬群 74.1%、FLCZ 群 78.6%)、嘔気(本薬群 70.6%、FLCZ 群 68.9%)、嘔吐(本薬群 66.4%、FLCZ 群 67.4%)、食欲不振(本薬群 52.7%、FLCZ 群 50.5%)、便秘(本薬群 30.4%、FLCZ 群 31.3%)、消化不良(本薬群 28.5%、FLCZ 群 31.1%)、白血球減少(本薬群 77.9%、FLCZ 群 75.7%)、血小板減少(本薬群 74.8%、FLCZ 群 70.2%)、貧血(本薬群 40.5%、FLCZ 群 42.2%)、低 Mg 血症(本薬群 53.2%、FLCZ 群 58.6%)、低 K 血症(本薬群 50.1%、FLCZ 群 51.4%)、浮腫(本薬群 27.3%、FLCZ 群 24.5%)、頭痛(本薬群 42.8%、FLCZ 群 36.5%)、不眠(本薬群 35.8%、FLCZ 群 32.4%)、咳増加(本薬群 24.2%、FLCZ 群 26.0%) 及び発疹(本薬群 42.8%、FLCZ 群 40.9%) であった。

副作用は、本薬群で 15.1% (64/425 例) FLCZ 群で 16.8% (77/457 例) であった。主な副作用は、本薬群では、高ビリルビン血症 14 例 (3.3%)、嘔気 10 例 (2.4%)、下痢 9 例 (2.1%)、低 K 血症及び発疹各 8 例 (1.9%)、嘔吐及び低 P 血症各 7 例 (1.6%)、腹痛 6 例 (1.4%)、白血球減少及び低 Mg 血症各 5 例 (1.2%)、また FLCZ 群では、下痢 15 例 (3.3%)、高ビリルビン血症 14 例 (3.1%)、嘔気 12 例 (2.6%)、GOT (AST) 及び GPT (ALT) 上昇各 9 例 (2.0%)、低 K 血症 8 例 (1.8%)、腹痛 7 例 (1.5%)、寒気、血管拡張、低 Mg 血症及び発疹各 6 例 (1.3%) であった。副作用による試験薬投与中止は、本薬群で 2.6% (11/425 例) FLCZ 群で 3.5% (16/457 例) であった。

試験期間中の死亡は、本薬群で 18 例 (4.2%)、FLCZ 群で 26 例 (5.7%) であり、両群間に有意差を認めなかった。主な死因は、本薬群では敗血症 3 例、移植片対宿主反応 2 例、癌、ショック、心停止、毛細血管脆弱性亢進、胃腸出血、慢性リンパ性白血病、アシドーシス、頭蓋内出血、脳水腫、脳梗塞、肺炎及び呼吸不全各 1 例、FLCZ 群ではショック 4 例、敗血症及び呼吸窮迫症候群各 3 例、心停止及び胃腸出血各 2 例、原発性悪性腫瘍の再発、硬膜下血腫、大腸炎、肝不全、急性骨髄芽球白血病、白血球減少、悪性リンパ腫様反応、頭蓋内出血、痙攣、肺炎、呼吸不全及び真菌感染各 1 例であった。いずれも試験薬と死亡との関係は「なし」と判断された。

試験期間中の死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群で 80 例 (18.8%)、FLCZ 群で 74 例 (16.2%) であった。いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症(本薬群 3.3%、FLCZ 群 2.8%)、発熱(本薬群 3.1%、FLCZ 群 1.3%)、感染症(本薬群 1.9%、FLCZ 群 0%)、低血圧(本薬群 2.1%、FLCZ 群 0.7%)、心房細動(本薬群 1.9%、FLCZ 群 0.4%)、下痢(本薬群 0.7%、FLCZ 群 1.3%)、嘔気(本薬群 0.2%、FLCZ 群 1.3%)、嘔吐(本薬群 0.2%、FLCZ 群 1.1%)、肺炎(本薬群 1.6%、FLCZ 群 1.3%)、呼吸困難(本薬群 0.7%、FLCZ 群 1.8%)、呼吸不全(本薬群 1.4%、FLCZ 群 1.1%)、肺出血(本薬群 0.2%、FLCZ 群 1.3%) 及び腎不全(本薬群 0.5%、FLCZ 群 1.3%) が挙げられた。これらのうち副作用とされたものは、本薬群 4 例 4 件(発疹 2 件、高ビリルビン血症及び低酸素症各 1 件) FLCZ 群 10 例 22 件(高ビリルビン血

症、肝機能検査異常及び呼吸困難各 2 件、腹痛、無力症、頸部痛、疼痛、硬膜下血腫、頻脈、血管拡張、下痢、肝不全、非特異性肝炎、嘔気、GOT (AST) 上昇、GPT (AST) 上昇、めまい、肺障害及び発汗各 1 件) であった。

本試験中、シクロスポリンが併用された症例は、本薬群で 425 例中 169 例 (39.8%)、FLCZ 群で 457 例中 194 例 (42.5%) であった。シクロスポリン併用例における GOT (AST) 及び GPT (AST) の平均値 (±標準偏差) は両群ともに大きな変動はなく、差を認めなかった。総ビリルビン値については、投与前(本薬群 $0.65 \pm 0.38\text{mg/dL}$ ($n=159$)、FLCZ 群 $0.60 \pm 0.32\text{mg/dL}$ ($n=181$)) に比して、投与 1 週(本薬群 $0.82 \pm 0.85\text{mg/dL}$ ($n=131$)、FLCZ 群 $0.73 \pm 0.59\text{mg/dL}$ ($n=146$))、投与 2 週(本薬群 $1.17 \pm 0.92\text{mg/dL}$ ($n=155$)、FLCZ 群 $1.27 \pm 2.34\text{mg/dL}$ ($n=175$))、投与 3 週(本薬群 $1.60 \pm 1.66\text{mg/dL}$ ($n=119$)、FLCZ 群 $1.77 \pm 2.29\text{mg/dL}$ ($n=118$))、及び投与 4 週(本薬群 $2.15 \pm 3.84\text{mg/dL}$ ($n=52$)、FLCZ 群 $2.76 \pm 5.58\text{mg/dL}$ ($n=48$)) で高値を示したが、両群間で差を認めなかった。また、タクロリムスが併用された症例は、本薬群で 46 例 (10.8%)、FLCZ 群で 53 例 (11.6%) であった。タクロリムス併用例における GOT (AST)、GPT (AST) 及び総ビリルビン値の推移は、両群間で差を認めなかったとされた。

2) 審査センターでの審査の概要

(1) 臨床データパッケージについて

申請時に提出された臨床試験に関する資料は、

< 薬物動態試験 >

- ・ 薬物動態試験 (国内)
- ・ 高齢者における薬物動態試験 (国内)
- ・ ^{14}C 標識体 薬物動態試験 (海外)

< 国内 >

- (1)- 第 相単回投与試験
第 相反復投与試験
第 相試験

< 海外 >

- (2)- 米国 MTD 試験
英国 MTD 試験 (中間報告)
MED 検討試験
侵襲性肺アスペルギルス症を対象とした試験 (中間報告)
カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験 (中間報告)

であった。中間報告であった 3 試験 ((2)- 、 、) については、申請後に最終成績が提出され、また、追加として、

- (2)- 第 相予防投与試験

の成績が参考資料として提出された。

本申請の臨床データパッケージについて、申請者は、

	試 験	位置付け	動 態	有効性	安全性
動 態	薬物動態試験（国内）	評価資料			
	高齢者における薬物動態試験（国内）	評価資料			
	¹⁴ C 標識体 薬物動態試験（米国）	評価資料			
国 内	第 相単回投与試験	評価資料			
	第 相反復投与試験	評価資料			
	第 相試験	評価資料			
海 外	米国 MTD 試験	評価資料			
	英国 MTD 試験	評価資料			
	MED 試験	評価資料			
	侵襲性肺アスペルギルス症を対象とした試験	評価資料			
	カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験	評価資料			
	第 相予防投与試験	参考資料			()

と説明している。なお、この他に、国内でアスペルギルス属又はカンジダ属による重症あるいは難治性の深在性真菌症患者を対象とした第 相非盲検非対照試験が実施されており、中間集計成績が提出されている。

また、申請者は、追加提出された海外臨床試験の結果を考慮して、申請用法・用量を

アスペルギルス症：

通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には 1 日 300mg（力価）まで増量できる。（下線部を追加）

と変更することとした。

審査センターは、これらの申請資料について、ブリッジング試験として行われたものではなくブリッジングによる臨床データパッケージではないこと、また、国内と海外における薬物動態の比較から本薬の体内動態に差はないとされているものの、国内での臨床試験（薬物動態試験を含む）では 150mg 1 日 1 回投与までの投与量しか検討されていないこと、臨床試験における患者対象群が国内と海外で異なることから、本申請の審査にあたっては、国内における試験成績を主に評価を行い、海外試験成績はその補足としての位置付けと考える。

(2) 臨床試験実施計画の設定について

臨床試験における有効性判定基準について

審査センターは、国内で実施された第 相試験において、肺アスペルギローマ以外の疾患については臨床効果判定基準が明記されていないことから、各症例でどのように臨床効果が判断されたのか、また、その妥当性をどのように確認したのか説明するよう求めた。

これに対し申請者より、深在性真菌症は、原因真菌、感染部位、宿主の免疫能により、極めて多様な病態を示すため、肺アスペルギローマ以外の真菌症については、有効性の判定基準を作成するのは困難であったことから、治験を実施した治験責任医師などが、各々の症例の臨床症状改善度、血清診断改善度、画像所見改善度等を総合的に判断して総合臨床効果の判定を行い、各々の有効性評価の妥当性については、呼吸器系及び血液系深在性真菌症の専門家をメン

バーとした効果・安全性検討委員会により、治験薬が投与された 1 例毎に統一的な観点から、治験責任医師などによる有効性判定の妥当性が検討された、と回答された。

また、海外で実施された臨床試験における臨床効果判定基準についても説明を求めたところ、申請者より、アスペルギルス症を対象とした試験及びカンジダ症を対象とした試験における有効性評価は担当医によって行われ、また、治験から独立した真菌専門家による「Independent Reviewer」を設け、客観的かつ統一的な観点から評価の妥当性が検討され、この結果は米国 FDA に NDA documents の参考資料として提出される予定であり、審査センターにも提出する予定である、と回答された。

審査センターは、抗真菌薬の効果判定基準に関して、国内・海外ともに学会などにおいても客観的な評価基準は設定されていないことから、以上の回答を概ね妥当であると判断した。

臨床試験における用法・用量変更の経緯について

今回の申請にあたり、評価資料とされた国内外の試験に関して、開発が進む毎に試験計画を変更し高用量の追加が繰り返されることになった経緯をまとめ、国内外での開発方針の異同などについて説明するよう審査センターは求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

患者を対象とした臨床試験は、非臨床及び国内の第 相試験成績に基づき、国内と米国においてほぼ同時期（国内 年 月）に計画、開始された。その後、国内外の開発方針に異同はなく、両国とも一部米国の臨床試験成績を根拠として、ほぼ同時期に用法・用量の改訂が行われた。

以下に国内及び米国の用法・用量の改訂経緯を示す。なお、主要な欧州の用法・用量は米国と同様である。

試験開始時

国内第 相試験における試験開始当初の投与量（12.5 又は 25mg/日）は、第 相反復投与試験の成績をもとに本薬の反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションし、マウスでの真菌感染モデルにおける最小有効血漿中濃度を定常状態下で終日維持できる投与量として算出した。

同時期に米国で実施された臨床試験では、日本の第 相試験成績をもとに MTD 試験の初期用量は 12.5mg/日、MED 試験の初期用量は 50mg/日とし、健康成人を対象とした ¹⁴C 標識体薬物動態試験では 28.3mg を 1 回投与とした。

また、米国で実施されたアスペルギルス症試験及びカンジダ症試験の初期用量（アスペルギルス症 50mg/日、カンジダ症 25mg/日）は、日本の第 相反復投与試験の成績から血漿中濃度をシミュレーションし、各マウス真菌感染モデルより算出された最小有効血漿中濃度を投与開始日より終日維持できる用量として設定された。なお、これらの海外試験ではいずれも毒性試験から求めた無毒性量（2.5mg/kg）を下回る 100mg/日（体重 50kg として 2mg/kg）まで増量可能とし、治験依頼者の承認が得られれば、さらに増量可能とした。

改訂 1（ 年 月）

国内第 相試験の中間検討会にて、それまでに検討された 25mg/日投与症例 9 例の有効性及び安全性について評価がなされ、9 例中 4 例で有効、3 例で無効、2 例で判定不能であったことから、有効性の観点からより高用量が必要と考えられた。また、安全性については

臨床上特に問題となる随伴症状の発現は認められなかった。

国内と米国での臨床試験結果から薬物動態は類似していると判断されたこと、米国 MTD 試験において 75mg/日までの安全性が確認されていたことから、用法・用量を「12.5mg 又は 25mg/日」から「初期用量は 25mg 又は 50mg/日、最高 75mg/日まで増量可能」と変更した。

米国では、MTD 試験及び MED 試験の中間成績をもとに、 年 月までにアスペルギルス症試験及びカンジダ症試験の用法・用量をカンジダ症の初期用量 50mg/日、アスペルギルス症の初期用量 75mg/日に変更し、米国 MTD 試験で 150mg/日の安全性が確認されたことから、最高用量を 150mg/日に変更した。

改訂 2 (年 月)

国内で「50 又は 75mg/日」の用法・用量で 16 例が検討され、中間検討会にてカンジダ血症 2 例、食道カンジダ症 3 例の全例で良好な有効性が得られたが、重症深在性真菌症、特に侵襲性アスペルギルス症 4 例に対して有効性は十分とはいえず、さらに高用量が必要と考えられること、また、米国 MTD 試験成績において 200mg/日までの安全性が確認されたことから、初期用量を 75mg/日まで投与可能とし、最高用量を 150mg/日と変更した。また、免疫低下あるいは免疫不全状態の患者に発生した侵襲性アスペルギルス症、播種性真菌症で、真菌感染症が急激に悪化する可能性があることと治験責任・分担医師が判断した症例では、75mg/日を超え 150mg/日までの用量で投与を開始することができることとした。

米国でも、MTD 試験の成績をもとに、アスペルギルス症試験及びカンジダ症試験の最高用量をそれぞれ 225mg/日及び 200mg/日に変更した。

審査センターは、原則としては試験計画段階でより詳細な検討がなされていることが望ましいと考える。また、改訂 2 のように、同一試験（米国 MTD 試験）成績をふまえているにもかかわらず日本と米国とで追加される用量が違ふことについては、治験実施当時からより詳細な検討がなされることが望ましいと考える。しかし、対象疾患の重篤性を考慮すると、中間成績等を考慮して用量を増加させる試験デザインとしたことはやむを得ず、また、各段階において高用量を追加した経緯については問題ないと審査センターは判断した。

(3) 用法・用量の設定について

用量・用法の妥当性について

i) アスペルギルス症に対する有効性について

申請されたアスペルギルス症に対する用法・用量は、「通常、成人には本薬 50～150mg を 1 日 1 回点滴静注する。」であった。

国内第 Ⅲ 相試験の結果からは、アスペルギルス症に対する本薬の総合臨床効果有効率は 57.1% (24/42 例) であり、最高投与量別にみると、25mg、50mg、75mg、100mg 及び 150mg 投与群においてそれぞれ 28.6% (2/7 例)、71.4% (5/7 例)、57.1% (8/14 例)、0% (0/1 例) 及び 69.2% (9/13 例) であった。

この試験結果から審査センターは、アスペルギルス症に対する 50～150mg/日との用量設定は妥当と考えられるものの、疾患の重症度等によりそれ以上の用量が必要とされることがないか、申請者の見解を求めた。

これに対し申請者より、海外で実施されている侵襲性肺アスペルギルス症を対象とした試験の結果をふまえて投与量の上限を検討する、との回答がなされ、その後、当該試験成績が提出された。その試験成績は、成人症例(16歳以上)は115例であり、24例が本薬単独群(De novo群8例、Efficacy failure群9例、Toxicity failure群7例)、91例が他の抗真菌薬併用のEfficacy failure群であった。本薬単独群24例の総合臨床効果有効率は75.0%(18/24例)であり、最高投与量別にみると、50<~75mg、75<~100mg、100<~150mg、150<~200mg、225mg及び300mg投与群において、それぞれ70.0%(7/10例)、75.0%(3/4例)、100%(4/4例)、該当症例なし、50.0%(1/2例)及び75.0%(3/4例)であった。また、150<~300mgにおける有効率は66.7%(4/6例)であった。申請者はこの海外試験成績から、重篤度の高い侵襲性肺アスペルギルス症に対する臨床用量は75~300mg/日が適当と考えられることから、アスペルギルス症に対する申請用法・用量を「通常、成人には本薬50~150mgを1日1回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には1日300mgまで増量できる。」と変更するとの回答がなされた。

審査センターは、海外試験において150mgを超えて本薬が投与された症例は6例と少なく、また、その用量の増量された根拠(150mg以下の用量で有効性が認められなかったか否か)について確認していないものの、疾患の重症度や患者の状態から150mg以上の用量が必要なケースは想定されること、また、海外での薬物動態試験において8mg/kg(約600mg)までの本薬の体内動態に線形性がみられていることから、300mgまでの増量を設定することは安全性に問題がなければ差し支えないのではないかと考える。(安全性についての検討は後述。)

ii) カンジダ症に対する有効性について

申請されたカンジダ症に対する用法・用量は、「通常、成人には本薬50mgを1日1回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には1日150mgまで増量できる。」であった。

国内第 相試験の結果からは、カンジダ症に対する本薬の総合臨床効果有効率は78.6%(11/14例)であり、最高投与量別では、25mg、50mg及び75mg投与群において、それぞれ60%(3/5例)、100%(4/4例)及び80%(4/5例)であった。各群の患者の重症度について、50mg群4例では軽症1例、中等症3例、75mg群では中等症3例、重症1例であったこともふまえて、通常用量は50mgとし、また、他剤無効の難治性又は重症のカンジダ症についてはより高用量が必要と申請者は判断している。また、海外で実施されたカンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験の結果、本薬単独群の最高投与量別では、<50mg、50mg、50<~75mg、75<~100mg、100<~150mg、150<~200mg及び200<~250mg投与群においてそれぞれ1/1例、89.9%(62/69例)、92.5%(37/40例)、86.5%(32/37例)、100%(7/7例)、1/3例及び1/2例であり、150mg/日以上用量が必要であった症例は5例のみであったことから、効果不十分例に対する用量としては150mgまでと設定した、と申請者は判断している。また、カンジダの菌種別では、一般的に *non-albicans Candida species* で抗真菌薬の有効率が低いことが知られているが、国内及び海外

で実施された臨床試験では、本薬の *C. albicans* と *non-albicans Candida species* に対する有効性に差がないことが示されており、両菌種を分離して考える必要はないと考えている。

これらの試験結果から審査センターは、25mg 投与群で、カンジダ血症では 3 例すべて有効であったものの、食道カンジダ症では 2 例いずれも無効であったことから、通常用量を 50mg とすることについては妥当であると考え。また、増量時の上限を 150mg とすることについては、国内第 相試験では 75mg までの投与しかされていないものの、アスペルギルス症に対しては 150mg までの投与が行われていることから、150mg までの安全性に問題がなければ、差し支えないのではないかと考える。(安全性については後述。)

iii) 安全性からみた用量設定の妥当性について

国内第 相試験において、本薬との因果関係を否定できない随伴症状は 12 例 (17.9%) 12 件、臨床検査値異常で本薬との因果関係を否定できない有害事象は 11 例 (16.4%) 21 件であった。随伴症状と臨床検査値異常を併せた「副作用」発現率は 31.3% (21/67 例) であり、うち臨床上問題となるとされたものは好中球減少 1 例 (75mg 投与群) であった。また、最高投与量別の副作用発現率は、25mg、50mg、75mg 及び 150mg においてそれぞれ 31.3% (5/16 例)、12.5% (2/16 例)、33.3% (7/21 例) 及び 53.8% (7/13 例) であったことから、投与量の増加により副作用の発現が増加する傾向がみられるものの、症例数は少なく、本試験は無作為化比較試験でなく用量変更も可能であるため各投与群における患者の重症度等に偏りがある可能性もあることから、用量相関性についての判断は困難であると審査センターは考える。

一方、海外の 2 試験 (侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験及びカンジダ血症及び浸襲性カンジダ症に対する試験) の成人 (16 歳以上) における結果からは、最高投与量が 150mg での副作用発現率は 46.2% (146/316 例)、150mg < ~ 300mg では 25% (10/40 例)、300mg < では 0/1 例であった。また、重篤な副作用については、150mg では 8.2% (26/316 例)、150mg < では 7.3% (3/41 例) であった。150mg を超えて投与された症例で発現した副作用のうち重篤とされたものは、呼吸困難 (死亡のおそれ)、錯乱 (中等度)、Al-P 上昇 (高度) 及び GOT (AST)・GPT (ALT) 上昇 (中等度) の 3 例 4 件であった。

以上の結果から審査センターは、50mg 投与時よりも 150mg 投与時に副作用発現率が高くなる可能性は不明であるものの、重篤な副作用は 75mg 投与時に 1 例みられたのみであることから、重篤又は難治性のカンジダ症において 150mg までの増量を設定することは妥当であると考え。また、海外試験成績から 150~300mg の用量での安全性は 150mg までの用量と大きな差はないと考えられることから、アスペルギルス症において 300mg までの増量を設定することは可能であると考え、国内では 150mg までの投与経験しかないこと、また、海外においても 150mg を超える症例数は 41 例と限られていることから、増量に関する用法・用量の記載を下記のように変更し、150~300mg 投与の安全性については市販後における十分な調査が必要であると考え。さらに、本薬は海外においてもまだ開発中であることをふまえ、市販後に本薬の安全性に関するサーベイランスを行うことは重要であると考え。

<用法・用量変更(案)>

アスペルギルス症:

通常、成人には本薬 50～150mg を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症に対して増量する場合には、1 日 300mg を上限とする。

用量の増量を判断する目安について

本薬の投与にあたっては、患者の状態等により投与量を増量する必要があるものの、深在性真菌症の薬物治療の効果は徐々にしか発現しないこと、また、本薬の組織中濃度が定常状態に達するのに投与開始後（もしくは増量後）ある程度の時間がかかると考えられることをふまえ、本薬の投与開始後（もしくは増量後）、どの程度の期間をおいて有効性判定を行い投与量増量の要否を判断すべきか、申請者の考えを示すよう求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

有効性評価のための最短投与期間は、内臓真菌感染症対策マニュアル（ライフリサーチ社、1995 年）に「炎症反応がなかなか落ち着かない場合（中略）抗真菌薬療法の場合は 6 日以上が必要」とされていること、また深在性真菌症に対する抗真菌薬の臨床試験での最短投与期間は 7 日間以上としている試験が多いこと（Jpn J Antibiotics 42:47-54,1989 及び Jpn J Antibiotics 46:374-387, 1989）より、国内第 Ⅲ 相試験では 7 日間と設定した。また、本薬の未変化体の組織中濃度については明らかではないが、血漿中濃度は投与開始後 4 日には定常状態に達することから考えると、上述の 7 日間は妥当であると考えられる。

一方、国内第 Ⅲ 相試験においては、アスペルギルス症では有効例 24 例のうち 9 例が投与 14 日、12 例が投与 28 日、3 例が投与 29～56 日で改善がみられ、カンジダ症では有効例 11 例のいずれも 7～14 日の間で副次的評価項目の改善が得られたことから、本薬の有効性評価はアスペルギルス症では 28 日間以上、カンジダ症では 14 日間以上必要と考えられる。

また、海外臨床試験の結果では、増量前の投与の影響がどの程度あるか不明であるものの、有効性評価の投与期間としてアスペルギルス症で 7～90 日間、カンジダ症では 5～42 日間で概ね評価しうると考えられたが、アスペルギルス症においては一部の前治療無効例で 90 日を超える投与期間が必要であった。

以上、国内及び海外の臨床試験成績を併せて判断すれば、本薬の深在性真菌症に対する有効性は、アスペルギルス症では 28～90 日程度、カンジダ症では 14～42 日程度の投与期間で評価可能と考えられる。ただし、難治性アスペルギルス症では、更に長期投与が必要な場合もあると考えられる。

以上の申請者からの回答に対して、審査センターは、アスペルギルス症あるいはカンジダ症などの深在性真菌症に対する治療期間が長期化することは、その重篤な患者背景を考慮すれば、ある程度やむを得ないと判断されるものの、申請者から得られた回答は、臨床試験における有効性評価に必要な期間であると考えられ、実地医療において用量変更や治療法変更等を念頭に置き有効性を判断するための徴候は、回答で示された時期より以前に認められていた可能性があるため審査センターは考える。したがって、本薬を投与する際に増量を判断する期間等の目安について、再度、申請者に確認したいと考える。

用量調整の必要性について

審査センターは、用量設定が個体あたりの用量とされていることから、本薬の薬物動態の特徴や国内外の臨床試験の結果を考慮した上で、体重あたりの投与量を設定する必要はないか、

また、体重が極端に少ない（又は多い）症例や高齢者等に対して用量調整が必要ないかについて、申請者に説明を求めた。

これに対して申請者より、国内第 相試験及び海外臨床試験（中間成績）において有効性については体重による無効例／有効例の分布に傾向はみられなかったこと、安全性については国内第 相試験での副作用発現率において、最高投与量別と体重あたり最高投与量別とで同様の傾向であること、体重あたり最高投与量は最高投与量に依存して増加していることから、体重あたりの用量調整の必要はないと判断する、との回答がなされた。また、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（16～64 歳）における副作用発現率は、国内では 20.0%（6/30 例）及び 40.5%（15/37 例）、海外では 36.6%（15/41 例）及び 44.6%（141/316 例）であることから、高齢者においても用量調整の必要はなく、また、国内及び海外臨床試験の背景因子別副作用の集計結果から、肝／腎機能障害の有無で副作用発現頻度に大きな差が認められなかった、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

(4) 臨床試験でみられた重篤な副作用について

国内及び海外で実施された臨床試験（現在進行中の臨床試験も含む）において、本薬を投与された症例は 2001 年 9 月現在で 1268 例であり、2001 年 10 月 17 日までに担当医評価により本薬投与による重篤な副作用として報告されたのは 67 件（54 例）である。その内訳は、高ビリルビン血症（5 件）、血小板減少、低カリウム血症（それぞれ 4 件）、心房細動、呼吸困難、白血球減少、Al-P 上昇、クレアチニン上昇（それぞれ 3 件）などであり、国内で認められたものは好中球減少の 1 例であった。

このうち、死亡例は 4 例で、副作用の内容はそれぞれ汎血球減少、敗血症性ショック、低カリウム血症及び血小板減少、肝機能障害であった。

重篤な副作用 67 件のうち、基礎疾患または合併症に由来するとは考え難い副作用として、発疹と気管支痙攣を特徴とするアレルギー反応が 1 例みられた。ただし、本症例にはアナフィラキシーショックでみられるような低血圧やチアノーゼ、意識障害は認められていない。バンコマイシンまたはメロペネム等の併用薬による可能性もあるものの、本薬との因果関係は「可能性あり」とされている。なお、本薬のヒスタミン遊離作用について検討された結果、ラット及びイヌに 100mg/kg を i.v. bolus で投与した際に血漿中ヒスタミン濃度を上昇させたことから、本薬は質的にはヒスタミン遊離作用を有するものと考えられている。したがって、患者によってはアナフィラキシーが起こる可能性も否定できず、注意喚起が必要であると審査センターは考える。

また、重篤な副作用のうち、本薬との因果関係が「多分あり」とされた溶血が 1 例みられている。この症例の他には、欧州で実施された薬物動態試験（プレドニゾロンとの相互作用の検討）において急性の血管内溶血が 1 例みられている程度で、発現数は少ないものの、一般薬理試験においてウサギを用いた検討結果から本薬の溶血作用（ 5×10^{-4} g/mL 以上）が認められていることから、本薬投与に際しては、アナフィラキシーと併せ溶血にも注意することが必要であり、投与時間（75mg 以下の場合は 30 分以上、75mg を超える場合は 1 時間以上）を遵守することが必要であると審査センターは考える。

その他の重篤な副作用については、深在性真菌症及びその基礎疾患・合併症の経過によるものが多く含まれると思われるが、血小板や白血球等の血球減少を主とした血液・リンパ系に関する副作用が 13 件みられ、肝機能障害・肝機能検査値異常変動も多くみられること、また、本薬 300mg

投与では動物で肝毒性及び腎毒性が認められる AUC 及び Cmax に近い値となることが予測されることから、本薬の投与期間中には血液検査を定期的実施する必要があるのではないかと審査センターは考える。

(5) 本薬の臨床的位置付けについて

本薬の作用機序について

真菌症または真菌感染症は、頭皮、鼠径部または指趾などの皮膚またはその附属器に局限する表在性真菌症と、主として吸入による感染後リンパ血液経路を介して肺、皮膚、肝臓、脾臓、さらには中枢神経系にまで進展する全身性又は深在性真菌症に大別される。全身性真菌症を起こしうる菌種としては、*Aspergillus* 属、*Candida* 属、*Mucor* and *Rhizopus* 属、*Cryptococcus neoformance*、*Blastomyces dermatidis*、*Coccidioides immitus*、*Hisoplasma capsulatum*、*Sporothrix schenckii* などが知られている。*Candida* 属によるカンジダ症及び *Sporothrix schenckii* によるスポロトリコーシスを除き、呼吸器ルートで感染するとされており、*Aspergillus* 属、*Candida* 属を始めとする数種類の真菌は、宿主の防御能の変化あるいは低下した状態において、全身性の日和見感染症を引き起こすことがある。医療技術の進歩とともに、全身性真菌症の頻度は増加してきており、好中球減少時にみられる真菌感染症としてはカンジダ症及びアスペルギルス症がその大半を占めていると報告されている。

全身性真菌症に対して、現在のところ臨床的に使用可能な薬剤をその作用機序別に分類すると、ポリエン系抗真菌薬、ピリミジン系抗真菌薬、アゾール系抗真菌薬に分けられる。

ポリエン系抗真菌薬は、真菌細胞膜の機能維持に必須の成分であるエルゴコレステロールに結合して細胞膜を破壊し、細胞質成分を漏出させることにより、真菌に対して殺菌的に作用する。代表的な薬剤として AMPH-B があるが、優れた抗真菌作用を有する反面、高窒素血症、低 K 血症、貧血を中心とする骨髄抑制などの副作用が高頻度に認められるため、その臨床的使用に際しては副作用に対する十分な配慮が要求される。海外では、AMPH-B の副作用を減じ有効性を向上させた脂肪化製剤が既に上市されているが、国内での承認はまだ得られていない。

ピリミジン系抗真菌薬としては 5-FC があり、真菌細胞内に取り込まれ 5-フルオロウラシルに変換された後、リン酸化経路を経て DNA 合成阻害やタンパク質合成阻害を惹起することにより抗真菌効果を発現する。しかしながら、耐性菌が出現しやすいことが知られており、一般的には AMPH-B と併用されることが多い。

アゾール系抗真菌薬は、CYP 依存性の 14 α -脱メチル化酵素を抑制することにより、真菌細胞膜のエルゴコレステロール合成を抑制し、抗真菌作用を発現する。この範疇に属する抗真菌薬としては、MCZ、FLCZ、ITCZ、ケトコナゾールがあり、このうち MCZ 及び FLCZ は静脈内投与可能である。FLCZ は好中球減少時のカンジダ血症に対して、AMPH-B と同等の有効性が示され、しかも副作用が少ないことから 1980 年代後半より汎用されてきた。しかし、最近の報告では、FLCZ 耐性の *C.albicans* の存在が、HIV 患者における口腔・食道カンジダ症もしくは骨髄移植の領域において問題視されている (Cecil: Textbook of Medicine, 21st Edition)。

本薬は、真菌細胞壁の主要な構成成分の一つである 1,3- β -D-グルカン合成を特異的に阻害する薬剤であり、その新規作用機序、組織内分布の面から全身性真菌症に対する抗真菌薬としての有用性が期待されている。

第一選択薬としての使用について

本薬の安全性については、上述のとおり、国内での症例数は少なく、また、海外の臨床試験においては重篤な副作用が報告されているものの、対象疾患の重篤性を考慮すると、本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、投与対象患者を限定することなく第一選択薬としても用いることに大きな問題はないと審査センターは考える。ただし、本薬に対する耐性菌の出現を抑制するために、投与対象患者の選択は十分に行われる必要があると考える。また、上述のとおり、市販後に本薬の安全性に関するサーベイランスを行うことは重要であると考えられる。

前治療無効例に対する有効性について

申請者は、「国内第 Ⅲ 相試験において前治療無効又は有害事象による切り換え例における総合臨床効果有効率は 60.6% (20/33 例) であり、前治療のない症例の 65.2% (15/23 例) と同様であった」としていることから、前治療無効例に対する本薬の有効性を主張することの妥当性を確認するため、本試験登録前の抗真菌薬の有効性判定が、どのような基準で行われたのか、申請者に説明を求めた。

これに対し申請者より、本試験では前治療薬との直接の比較を目的としておらず、また前治療薬の用法・用量、投与期間も様々であると考えられたことより、前治療薬の効果判定は個々の症例毎に治験責任医師などの臨床的な評価に従うこととし、一定の基準は設けていない、と回答された。また、有効性解析対象例 56 例において前治療薬（治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に投与されたもの）の効果が無効と判定されたものは、アゾール経口及び / 又は静注で 30 例、AMPH-B 静注で 11 例、AMPH-B 静注以外の用法 4 例（いずれものべ数）であり、その前治療が無効と判定されたのべ 45 例のうち 29 例（アゾール 17 例、AMPH-B 静注 10 例、AMPH-B 静注以外の用法 2 例）については、前治療薬投与終了時の症状・所見が確認されており、深在性真菌症の症状・所見を有していることが示されていることから、これらの症状・所見より判断して、治験責任医師などによる前治療の効果判定は妥当であったと考えている、との回答がなされた。

また、海外臨床試験では前治療無効例（Efficacy failure 群）として、アスペルギルス症を対象とした試験では、他の全身性抗真菌薬による 72 時間以上の治療で効果不十分又は無効の患者、カンジダ症を対象とした試験では、他の全身性抗真菌薬による 5 日間以上の治療で無効もしくは副作用により投与できない患者と治験実施計画書に定義されており、アスペルギルス症における有効率は本薬単独群で 11/18 例（61.1%）、他の抗真菌薬との併用群で 76/125 例（60.8%）、カンジダ症においては本薬単独群で 21/28 例（75.0%）、他の抗真菌薬との併用群で 22/35 例（62.9%）という成績が示されている。

審査センターでは、国内第 Ⅲ 相試験について、海外臨床試験における Efficacy failure 群の定義を考慮すると、投与前 2 日間のみしか前治療薬が投与されていない 1 例は除外するべきであると考えられるものの、その他の 28 例については前治療薬の効果判定は妥当とすることは可能であると考えられる。しかし、海外の成書（Harrison's Principles of Internal Medicine, 15thed, 2001）によると、抗真菌薬の有効性を判断するためには、ITCZ 経口では深在性真菌感染症に対しては 6～12 カ月間、FLCZ 静注ではカンジダ血症に対しては発熱が微熱まで低下してから 10～14 日間、AMPH-B 静注では 8～10 週間の投与期間が必要とされており、それを考慮す

ると前治療無効例と判断できるのは5例のみであるため、前治療無効例に対する本薬の有効性を評価するのは困難であると考えられる。審査センターは、海外臨床試験における「前治療無効」の定義が妥当であれば、前治療無効例に対する本薬の有効性は評価可能であると考えながら、成書による定義を考慮すべきである場合にはその評価は困難であり、専門協議における意見をふまえて判断したい。

(6) 小児適応の開発について

本薬の小児適応は臨床上必要性が高いと考えられることから、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成12年12月15日 医薬審第1334号)も考慮し、小児科領域における本薬の必要性、開発状況、国内における開発の予定について説明するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、以下のような回答がなされた。

本薬の開発開始当時の小児に対する臨床試験開始の時期についてのガイドラインでは、「成人において、その安全性が十分確認されていることが大前提である」(小児薬用量ガイドライン作成のための研究班、1982年9月)とされており、本薬についても臨床試験開始当時は、小児における臨床試験の開始時期は成人に対する承認取得後が適切と判断していた。その後、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(平成10年8月25日 医薬審第743号)がまとめられ、小児領域において緊急の開発が望まれる抗菌薬は、成人領域で有効性及び安全性が類推される時点で開始すべきとされたことから、第Ⅲ相試験実施中に小児における臨床試験の開始時期を再検討した。

本薬の成人での臨床試験は、国内外での臨床試験成績に基づいて適宜用法・用量を見直すという開発方針を採用したが、小児に対する臨床試験では成人に対する試験以上に倫理性に配慮する必要があり、小児に対する臨床試験は成人に対する臨床試験が終了した後に実施することが適切であると判断した。さらに、本薬は海外において小児での第Ⅲ相試験を実施しており、その成績を入手した上で国内での小児臨床試験を開始することが適切であると判断した。

これまで小児科領域においては、抗真菌薬の安全性や有効性は検討されず、情報がないまま使用されたり、あるいは有効であることが予想されても使用されないなどの状況にあり、適正使用の観点から問題になっている。深在性真菌症は小児科領域でも成人同様、血液疾患や臓器移植をはじめとする免疫機能が高度に低下した症例において発生することが多く、予後不良となるケースも多いことが知られている。現在、成人に対する全身性抗真菌薬は効果の面で満足されておらず、安全性の高い殺菌的な抗真菌薬が求められている状況であるが、さらに小児において、有効性・安全性が確立されている既承認薬は1剤もなく、臨床現場では小児科領域における抗真菌薬の早期開発が望まれている。このような状況下、本薬については小児科領域における臨床試験を今後できる限り早期に開始し、臨床現場に供すべきと考えている。

以上の回答について、審査センターは了承した。

また、申請者より小児に対する臨床成績について以下のような説明がなされた。

本薬の小児における臨床評価は、海外において小児を対象とした第Ⅲ相試験並びに小児患者も対象に含んだ第Ⅲ相試験(侵襲性肺アスペルギルス症を対象とした試験及びカンジダ症を対象とした試験)が実施されている。第Ⅲ相試験では、2~17歳の小児を対象に本薬0.5~4mg/kg/日を1日1回連日投与し、安全性及び1日目、4日目の薬物体内動態を検討した。安全性について

は本薬との因果関係が否定されない有害事象が 11.7% (9/77 例) に認められたが、いずれも軽度あるいは中等度の症状であり、年齢層間にも差は認められず、小児に対する安全性に大きな問題はないと考えられた。薬物動態の検討では、小児を年齢別に分けた児童(2~12 歳)、青少年(13~17 歳)ともに各投与量群の Cmax、AUC と投与量の間線形性が確認され、投与 4 日目の血中濃度半減期は 12.1~15.2 時間であった。薬物速度論的パラメータを年齢群別にみると、児童と青少年との間でプロファイルの差は認められなかった。

小児と成人での薬物速度論的パラメータの比較では、Cmax の値ではややバラツキが大きく比較は難しいが、Cmin、AUC を含めた比較では、小児に対する 1mg/kg/日 が成人に対する 50mg/日に近い投与量であると考えられた。また、薬物血中濃度の半減期は成人と小児の間で大きな差は認められなかった。

以上の小児に対する結果については、審査センターでは本申請に伴う評価は行っており、これらについては、小児適応の申請時に改めて評価を行うこととする。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、ホ項及びヘ項の資料に関して一部の記録が確認できなかったこと、また、GCP に関して治験実施計画書からの逸脱例があったことが報告されたが、軽微なものであったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、治験依頼者によるモニタリングにおいて一部の原資料の直接閲覧が実施されていなかったことが判明した。そのため、他の治験実施医療機関における原資料と症例報告書との整合性の確認について申請者により自主点検が実施され、その結果が報告されたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

本薬のアスペルギルス症及びカンジダ症に対する有効性については、国内第 Ⅲ 相試験の結果から認められると判断する。また、海外臨床試験の結果より、その有効性は裏付けられていると考える。なお、提出された評価資料では、患者を対象とした比較対照試験が実施されていないものの、対象疾患を考慮するとやむを得ないものとする。

本薬の安全性については、国内及び海外臨床試験の結果から、総症例数は多いとは言い難いものの、対象疾患の重篤性を考慮すると大きな問題はないものとする。ただし、アスペルギルス症に対して設定された 150~300mg の用量は国内での投与経験がなく、海外においても投与症例数は限られていることから、用法・用量を下記のように変更するとともに、150~300mg 投与の安全性については市販後に十分な調査が必要であるとする。また、海外においてもまだ開発中であることを考慮し、市販後の本薬の安全性に関するサーベイランスは重要であるとする。

<用法・用量変更（案）>

アスペルギルス症：

通常、成人には本薬 50～150mg を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症に対して増量する場合には、1 日 300mg を上限とする。

以上のような審査の結果、審査センターは、下記の条件を付した上で承認することは可能であると判断する。

<承認条件（案）>

本薬の安全性（特に 150mg/日を超える用量投与時の安全性）に付いて、十分な市販後調査を実施すること。

審査報告(2)

平成 14 年 8 月 8 日

1. 申請品目

[販売名]	原体：ファンガード 製剤：ファンガード点滴用 50mg、ファンガード点滴用 75mg
[一般名]	ミカファンギンナトリウム
[申請者]	藤沢薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 6 月 25 日(製造承認申請)

2. 審査の概要

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

1) 用法・用量の設定について

用量の上限について

用法・用量の設定について専門委員より、通常用量としてアスペルギルス症に対しては 50～150mg/日、カンジダ症に対しては 50mg/日とすることについては妥当である、との意見が出された。しかし、増量の上限をアスペルギルス症では 300mg/日、カンジダ症では 150mg/日としていることについては、重症または難治性の患者に対しては投与量を増加する必要があることを考慮すると、安全性に問題がないのであればアスペルギルス症とカンジダ症とで敢えて異なる用量上限を設定する必然性に欠けることから、共に最高用量を 300mg/日とすることが適切ではないか、との意見が出された。

専門委員より出された意見を踏まえ審査センターは、最高用量の設定について検討するよう申請者に求めた。これに対し申請者より、カンジダ症の 150mg/日を超える用量での有効率は、海外試験成績において 40%(2/5 例)であり、有効性から 150mg/日を超える用量を必要とする根拠は十分ではないと判断したことから、カンジダ症については 150mg/日を上限とした、との回答がなされた。

審査センターは、国内及び海外で実施された臨床試験においては、投与量を増量するための基準は設けられておらず、担当医の判断により増量が行われており、試験の設定が用量毎の有効性の検討を目的としたものではないことから、提出された資料からは用量毎の有効性を議論することは困難であると判断する。また、150mg/日を超える用量については海外の臨床試験結果のみであり、本薬単独投与例ではアスペルギルス症 6 例、カンジダ症 5 例であることから、この成績のみから有効性を判断することは困難であると判断する。したがって、専門協議における議論を踏まえ、本薬の安全性を検討するにあたって疾患(アスペルギルス症とカンジダ症)による差がないと考えられることから、アスペルギルス症とカンジダ症で異なる用量上限を設定するのではなく、共に 300mg/日とすることの妥当性について、再度検討するよう申請者に求めた。これに対し申請者より、アスペルギルス症、カンジダ症共に他剤無効(審査センター注：「他剤無効」の定義は明確ではない)の難治性または重症例には高用量が必要と考えられ

ること、海外の試験成績から 300mg/日までの投与量で安全に使用し得ると考えられることから、重症または難治性のアスペルギルス症及びカンジダ症について用量上限を 300mg/日と設定する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ただし、150mg を超える用量については国内での使用経験がないことから、市販後に有効性及び安全性の情報を詳細に収集する必要があると判断する。

低体重者における用量調節について

専門委員より、本薬の薬物動態パラメータからみて、ト - タルクリアランス CL_T は体重に比例していることから、投与量に関して患者の体重を考慮する必要があるのではないか、との意見が出された。この意見を踏まえ審査センターは、用量（特に増量上限）について体重による調節の必要性がないか申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、重症または難治性の患者に対して 300mg/日まで増量する場合、平均体重 50kg として換算するとその用量は 6mg/kg となることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」として「体重 50kg 以下の患者に対しては、体重換算で 1 日あたり 6mg(力価)/kg を超えないこと」と記載する、との回答がなされた。審査センターは、英国 MTD 試験においても 8mg/kg までしか検討されていないことを踏まえ、この回答を了承した。

また、申請者より、通常用量については患者の体重や年齢を考慮して用量調節を行う必要はないと考えることから、25mg 製剤については申請を取り下げ、との説明がなされた。

2) 本薬の安全性について

高齢者における安全性について

高齢者に関する ICH ガイドライン(平成 5 年 12 月 2 日 薬新薬第 104 号「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」)においては 65 歳以上を“高齢者”と定義しているが、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(平成 10 年 8 月 25 日 医薬審第 743 号)では、抗菌薬の薬物動態及び感染性の病態から、「65～74 歳」「75～79 歳」「80 歳以上」の 3 群に分類している。本薬については、高齢者における薬物動態は成人と差がないとされているが、臨床試験における最高年齢は、国内 77 歳、海外 79 歳であることから、審査センターは、80 歳以上の高齢者に対する安全性については、市販後に詳細な情報収集を行うことが必要であるとする。

副作用としてみられた血管痛及び静脈炎について

専門委員より、臨床試験において副作用として観察された血管痛及び静脈炎に関する機序について質問されたことから、審査センターは、その詳細、考えられる発現機序及び対策法について申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、国内第 Ⅲ 相試験 4 例、海外臨床試験 9 例に軽度または中等度の静脈炎または血管痛が認められたこと、本薬が有する界面活性作用が関与している可能性があること、静脈炎の発現率と投与量、薬液濃度、投与速度との間に相関性が認められなかったことから適切な対症処置を行うとともに点滴部位を変えることで対応が可能であること、が回答として提出され、審査センターはこれを了承した。

3) 対象疾患の有効性の目安について

本薬を投与する際の増量を判断する時期の目安や、臨床試験における「前治療無効例」と判断するための治療期間の目安について専門委員に意見を求めたところ、アスペルギルス症の中でも急性肺アスペルギルス症では1または2週間程度でも評価が可能であるのに対し、アスペルギローマでは1カ月以上は必要であるなど、その患者の病態等に応じて判断する必要があり、一律に目安を決めることは困難である、との意見が出された。この意見を踏まえ審査センターは、提出された資料における「前治療無効例に対する有効性」について評価するためには、その患者の病態と前治療の治療期間について詳細に検討する必要があるため、提出された資料からは評価することができず、現時点では他剤との臨床的位置付けについては明確な判断は困難であると考えており、今後の臨床研究等を踏まえた判断が必要であると考えている。

4) 投与期間について

専門委員より、本薬の適応となる疾患において治療期間が長期化することは、その重篤な患者背景を考慮すれば、ある程度やむを得ないと考えられるものの、個々の患者に対して効果の不明確な薬剤が長期間にわたり投与され続けることは問題であると考えられる、との意見が出されたことを踏まえ、審査センターは、本薬投与に伴う有効性の徴候が見られた時期について、可能な限り検討するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、

国内第 相試験において、アスペルギルス症の有効例 24 例ではいずれも投与開始から 14～28 日で、また、カンジダ症の有効例 11 例ではいずれも 7～14 日で一つ以上の副次的評価項目（臨床症状・所見、真菌学的効果、真菌の血清学的検査及び X 線・内視鏡などの画像診断）の改善が見られたこと

海外臨床試験（侵襲性アスペルギルス症に対する試験：添付資料 追ト-2、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験：添付資料 追ト-3）において、アスペルギルス症の有効例 71 例のうち 62 例（87.3%）において投与開始から 5～45 日（投与 5～14 日 35 例、投与 15～28 日 20 例、投与 29～42 日 7 例）で、カンジダ症の有効例 157 例のうち 145 例（92.4%）が 5～14 日で、一つ以上の副次的評価項目（臨床症状改善度、真菌学的効果）の改善が見られたこと

を示し、「有効性判定を行う時期」については今回の国内及び海外の臨床試験で経時的な総合効果の判定を行っていないことから正確な議論は困難であるものの、上記の「有効性の徴候が初めて確認される時期」で有効性が判定できる可能性はあると考える、との回答がなされた。

長期投与における安全性については、国内第 相試験における投与期間は 28 日間（56 日間まで延長可、最長は 57 日間）であり、海外臨床試験では 1 年を超える症例もみられるが、多くの症例では 1 カ月前後の投与期間であることから、長期投与の安全性に関する情報は十分とは言えず、また、肝毒性については長期投与による影響が懸念される（後述）。さらに、本薬の長期投与による耐性菌の出現も懸念されることから、審査センターは、本薬の投与は漫然と行うことがないように注意喚起を行う必要があると考える。

5) 他の抗真菌薬との相互作用について

専門委員より、重篤な真菌症では抗真菌薬が併用される可能性があるとの指摘がなされたことを踏まえ、*in vitro* 併用効果の結果、本薬とイトラコナゾールとの併用では拮抗作用が示されている

ることから、審査センターは、イトラコナゾールとの併用について添付文書に注意喚起を記載する必要がないか、申請者に検討を求めた。これに対し申請者より、本薬とイトラコナゾールとの *in vitro* 併用効果の試験では、申請効能としては適応外菌種となる *Cryptococcus neoformans* で 18 株中 15 株に拮抗作用が認められているものの、申請効能の起因菌である *Candida albicans* で 26 株中 22 株で相加作用、残りの 4 株で無作用、*Aspergillus fumigatus* で 30 株中 1 株で相乗作用、25 株で相加作用、4 株で無作用であり、拮抗作用は認められていないことから、添付文書の「その他の注意」として情報提供を行う、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

なお、本薬については現時点で他剤との併用に関する情報が少ないことから、審査センターは市販後に適切な調査を行い情報収集することが必要であると考えます。

6) 市販後調査について

上記 1) ~ 5) のとおり、審査センターは、市販後調査において、

- ・ 150mg を超える用量における有効性及び安全性
- ・ 80 歳以上の高齢者における安全性
- ・ 長期投与における安全性
- ・ 他剤との相互作用

について情報を収集する必要があると判断し、特に、国内で投与経験のない 150mg を超える用量における安全性については、承認条件とすることとした。また、本薬は新規の作用機序及び骨格を有する化合物であること、国内の臨床試験において検討されている症例が少ないことから、審査センターは、適切な使用成績調査を実施するよう申請者に指導した。

7) 毒性

審査センター及び専門委員は、ラットの生殖発生毒性試験 (Seg. I) において精巣上体管上皮の空胞化、精子数減少等が認められていることから、添付文書の「その他の注意」の項にイヌのみでなくラットにおいても精巣への影響が認められていることを記載するように求めた。これに対し申請者より、添付文書の「その他の注意」の項のイヌの記載の後に「また、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (3.2、10 及び 32mg/kg) における全ての用量群で雌雄動物の受胎能及び初期胚発生は正常であったが、中及び高用量群に精巣上体管上皮の空胞化、また高用量群には精巣上体中精子数の減少が認められた。」と記載するとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

また、ラット反復投与毒性試験で観察された変異細胞巣の特殊染色結果が申請者より提出された。審査センター及び専門委員は、今回観察された変異細胞巣が GST-P 陽性であり、PCNA 染色の結果についても対照群に比して高値を示したことから、前腫瘍病変である可能性は否定できないものと考えた。しかしながら、10mg/kg/日以下の投与量では本病変の発生頻度が対照群と差がないこと、イヌで同様の所見が認められなかったこと等から、臨床投与時に同様の変化がヒトで生じる可能性については低いものと考えた。また、本薬の適応は生命を脅かす疾患であることから、リスク/ベネフィットの観点より、承認に差し支えはないものとして判断した。審査センター及び専門委員は本病変について添付文書等に記載し、注意喚起を行う必要があるものと考えた。また、ヒトにおける発がんの可能性は低いものの、本薬の発がん性についてはさらに検討を行う

必要があるものと考え、申請者に見解を求めた。これに対し申請者より、添付文書の「その他の注意」の項に、本薬投与によって観察された変異細胞巣について記載を追加し、また、変異細胞巣の発生は本薬の肝障害性と関連すると考えられることから、添付文書に「重要な基本的注意」の項を起こし、適宜肝機能検査を実施し、異常が認められた場合は休薬等の処置を実施する旨を記載し、注意喚起を行う、との回答がなされた。さらに、変異細胞巣の腫瘍への発展性について明らかにするための試験を実施するとの回答を得た。審査センターは本回答について了承し、変異細胞巣に対する追加試験の実施内容及び実施時期については審査センターと検討の上決定することとし、結果については得られ次第、報告するよう指導した。

8) 規格

本薬は発酵生産物を原料とした半合成医薬品であるが、の類縁物質の変動幅をの類縁物質の設定根拠として用いていることから、その妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は、の変動幅はの類縁物質のそれとことを説明し、規格設定にあたって平均値に変動幅を乗じたものを類縁物質のばらつきと考えることが妥当であるとした。また、に由来する最大で倍の変動幅があることを理由に類縁物質の変動幅を一律に倍としたことの妥当性について説明を求めたところ、各類縁物質毎にによる変動を考慮し、規格値が見直された。さらに、「その他の類縁物質」についても規格が設定され、審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、用法・用量を下記のように変更し、下記の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが妥当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤ともに毒薬または劇薬に該当しないと判断する。

[用法・用量] アスペルギルス症：

通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50～150mg（力価）を1日1回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日300mg（力価）を上限とする。

カンジダ症：

通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50mg（力価）を1日1回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1日300mg（力価）を上限とする。

点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg（力価）以下では30分以上、75mg（力価）を超えて投与する場合は1時間以上かけて行う。

溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。〔溶液が等張とならないため。〕

[承認条件] 本薬の安全性（特に150mg/日を超える用量投与時の安全性）について、十分な市販後調査を実施すること。

平成 14 年 8 月 28 日
医 薬 局 審 査 管 理 課

審査報告書（2）

[販 売 名] ファンガード、ファンガード点滴用 50mg、ファンガード点滴用 75mg
[一 般 名] ミカファンギンナトリウム
[申 請 者] 藤沢薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 6 月 25 日（製造承認申請）

[審 査 結 果]

毒薬及び劇薬の指定の要否について、急性毒性試験における概略の致死量が 125mg/kg であり劇薬の基準である 100mg/kg に近いこと、また、亜急性毒性試験において臨床用量の 10 倍以下の投与量で甲状腺重量の減少などが認められていることから、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。