

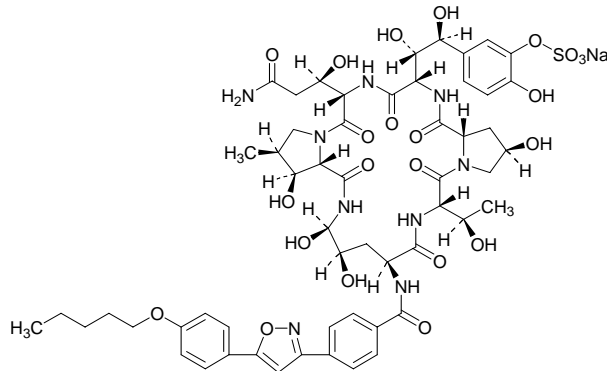
審査報告書

平成 18 年 1 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	ファンガード点滴用 25mg、同 50mg、同 75mg
[一般名]	ミカファンギンナトリウム
[申請者名]	富山フジサワ株式会社（現：アステラス製薬株式会社）
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にミカファンギンナトリウムを 25mg（力価）、50mg（力価）、75mg（力価）を含有する点滴用注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（7）剤型追加に係る医薬品
[化学構造]	



分子式：C₅₆H₇₀N₉NaO₂₃S

分子量：1292.26

化学名：

（日本名） ナトリウム 5-[(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*,6*S*,9*S*,11*R*,15*S*,18*S*,20*R*,21*R*,24*S*,25*S*,26*S*)- 3-[(*R*)-2-カルバモイル-1-ヒドロキシエチル]-11,20,21,25-テトラヒドロキシ-15-[(*R*)-1-ヒドロキシエチル]-26-メチル-2,5,8,14,17,23-ヘキサオキソ-18-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]ベンゾイルアミノ]- 1,4,7,13,16,22-ヘキサアザトリシクロ[22.3.0.0^{9,13}]ヘプタコサ-6-イル]-1,2-ジヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニルスルファート

（英名） Sodium 5-[(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*,6*S*,9*S*,11*R*,15*S*,18*S*,20*R*,21*R*,24*S*,25*S*,26*S*)- 3-[(*R*)-

2-carbamoyl-1-hydroxyethyl]-11,20,21,25-tetrahydroxy-15- [(*R*)-1-hydroxyethyl]
-26-methyl-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[4- [5-(4-pentyloxyphenyl)isoxazol-3-yl]
benzoylamino]-1,4,7,13,16,22-hexaazatricyclo[22.3.0.0^{9, 13}]heptacos-6-yl]-1,2-
dihydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl sulfate

[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 1 月 16 日作成

- [販 売 名] ファンガード点滴用 25mg、同 50mg、同 75mg
- [一 般 名] ミカファンギンナトリウム
- [申 請 者] 富山フジサワ株式会社（現：アステラス製薬株式会社）
- [申請年月日] 平成 16 年 7 月 30 日
- [審査結果] (1) 提出された試験成績より、申請された用法・用量における本剤の小児真菌感染症に対する有効性は確認でき、また、安全性上の大きな問題点は検出されていないと判断する。
- (2) しかしながら、小児においては成人に比して肝機能障害発現率が高い可能性が示唆されており、今後更なる情報を集積し、安全性確保に留意する必要があると考える。
- (3) 本剤については、本薬以前の抗真菌薬において問題となっていた肝機能障害、腎機能障害等の副作用発現率が低いことから、臨床現場において安易かつ漫然と使用されているとの指摘が専門委員からもなされ、加えて、今般、肝変異細胞巢の腫瘍化等、長期的な安全性にかかる重要な情報が得られたことから、更なる適正使用を推進する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 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] 1.成人
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。]

2.小児

アスペルギルス症：

通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1～3mg(力価)/kg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6mg(力価)/kgを上限とする。

カンジダ症：

通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1mg(力価)/kg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6mg(力価)/kg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、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。]

審査報告（1）

平成 17 年 11 月 17 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ファンガード点滴小児用 25mg
②ファンガード点滴用 50mg、同 75mg
- [一 般 名] ミカファンギンナトリウム
- [申 請 者] 富山フジサワ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 7 月 30 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にミカファンギンナトリウムを 25mg(力価)、50mg(力価)、75mg(力価) を含有する点滴用注射剤。
- [申請時効能・効果] ① 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
- ② 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] ① アスペルギルス症：
通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1～3mg(力価)/kg 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 6mg(力価)/kg を上限とする。
カンジダ症：
通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1mg(力価)/kg 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 6mg(力価)/kg 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、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 1.成人
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。]

2.小児

アスペルギルス症：

通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1～3mg(力価)/kg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6mg(力価)/kgを上限とする。

カンジダ症：

通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1mg(力価)/kg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6mg(力価)/kg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、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。]

(下線部、今回の変更箇所)

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるミカファンギン（以下、MCFG）ナトリウムは、1989年に藤沢薬品工業（株）（当時）において、糸状菌の産生するリポペプチド構造を有する抗真菌活性物質の誘導体より得られた化合物である。

本邦では2002年10月に、MCFGを有効成分とするファンガード点滴用50mg、同75mgが、成人の「アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症」を効能・効果として承認されている。

今般、小児を対象とした臨床試験結果を踏まえ、ファンガード点滴用50mg、同75mg製剤に対して、小児の用法・用量の追加、また、小児用製剤として、1バイアル中にMCFGを25mg含有するファンガード点滴小児用25mgの申請がなされた。

海外における承認状況については、米国において、2005年3月に、成人について「食道カンジダ症の治療」及び「造血幹細胞移植患者におけるカンジダ感染予防」の適応が、ヨルダンでは2005年2月に、日本における成人に対する適応と同様な適応を取得している。なお、2005年10

月現在、いずれの国においても小児の適応は承認されていない。

2. 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

<提出された資料の概略>

本申請では、既承認製剤である「ファンガード点滴用 50mg、同 75mg」の容量違いとして、「ファンガード点滴小児用 25mg」の資料が提出されているが、主薬の分量、充てん過量及び凍結乾燥時間以外は、製造場所、製法、規格及び試験方法は既承認製剤と同一である。また、既承認製剤である「ファンガード点滴用 50mg、同 75mg」については、継続中であった安定性試験結果が提出された。

(1) ファンガード点滴小児用 25mg

規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル）、pH、純度試験（溶状、類縁物質（液体クロマトグラフ法（HPLC法））、水分、エンドトキシン、含量均一性試験（HPLC法）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、力価試験（HPLC法）が設定されている。

安定性については、長期保存試験（25°C/60%RH/無色ガラスバイアル-遮光シュリンク包装/39カ月）、加速試験（40°C/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（熱に対して：■°C/無色ガラスバイアル-遮光シュリンク包装/3カ月、光に対して：キセノンランプ（照度■lx、放射エネルギー■W/m²）/無色ガラスバイアル（未包装）及び無色ガラスバイアル-遮光シュリンク包装/■時間）が実施された。苛酷試験の結果、■°Cで3カ月保存した場合、類縁物質の増加（測定開始時に比べ約■%）及び力価の低下（残存率■%）が認められた。光に対しては、キセノンランプ照射下で■時間保存した場合、未包装では類縁物質の増加（測定開始時に比べ約■%）、及び力価の低下（残存率■%）が認められ、遮光シュリンク包装では、類縁物質のわずかな増加（約■%）が認められたものの、品質に問題となる変化は認められなかった。長期保存試験の結果、類縁物質のわずかな増加（測定開始時に比べ■%）が認められた以外は、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。また、加速試験の結果、類縁物質のわずかな増加（■%）が認められた以外は、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。

溶解後の安定性については、直接の容器内での安定性の検討として、本剤の生理食塩液による溶解液（■mg（力価）/mL）及び5w/v%ブドウ糖注射液による溶解液（■mg（力価）/mL）が、また、輸液用プラスチック容器内での安定性の検討として、本剤の生理食塩液による溶解液（■mg（力価）/mL）及び5w/v%ブドウ糖注射液による溶解液（■mg（力価）/mL）による検討がなされた。直接の容器内での安定性（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（■lx）、■時間）については、いずれの溶液の■時間保存においてもほとんど変化を認めなかった。プラスチック容器内での安定性（無色ポリエチレン or 無色ポリエチレン-遮光袋、室温、室内散光下（■lx）、■時間）については、遮光袋なしの■時間保存では、類縁物質（■）の増加（溶解直後に比べ約■%）が認められ、■時間保存では、類縁物質（■）は溶解直後に比べ約■%増加した。一方、遮光した状態では、■

時間保存においても、類縁物質（XXXXXXXXXX）の増加はほとんど認められなかった。また、遮光の有無を問わず、力価の変化はほとんど認められなかった。

以上より、遮光した密封容器に室温保存した場合、有効期間は3年とされ、機構はこの設定は妥当であると判断した。

(2) ファンガード点滴用 50mg、同 75mg

初回申請時から継続されていた長期保存試験の結果、有効期間を現行の2年から3年に変更することは妥当であると機構は判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

MCFGの安全性については、既承認の製剤の申請時に種々の毒性試験が既に実施されているが、今回の小児への適応拡大にあたって新生児ラット4週間反復投与毒性試験が追加実施されている。

(1) 新生児ラット4週間反復投与毒性試験

新生児ラット4週間反復投与毒性試験（3.2, 10, 32mg/kg/日）は、生後4日齢のラットを用いて静脈内投与で検討されており、いずれの投与群においても本薬投与に起因した死亡動物は認められていない。毒性所見は32mg/kg/日投与群で認められており、肝毒性所見（肝重量の高値、肝細胞単細胞壊死、肝細胞質の好酸性小体）、血液学的パラメータの変動（赤血球数の低値、平均赤血球容積の高値）、脾臓における変化（脾臓重量の高値）、尿路系上皮（腎盂及び膀胱粘膜上皮）の空胞化等が観察されている。無毒性量は10mg/kg/日と判断されており、先に実施された成熟ラットの4週間反復投与毒性試験の無毒性量（3.2mg/kg/日）と比較して新生児ラットで本薬の毒性は増強せず、毒性プロファイルも類似していることが示されている。

<機構における審査の概略>

機構は、前回承認時に提出された、イヌの長期反復投与毒性試験（39週間投与）及びラットの生殖発生毒性試験（Seg. I）において精巣に対する影響が認められていることから、小児への適用時にこの点が問題となる可能性（将来的な生殖機能の発達に影響を与えないか）について申請者に尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

今回実施した新生児ラット4週間反復投与毒性試験は、精巣の分化過程から性成熟に至るまでをほぼカバーしており、十分な暴露期間であると考えられる。今回の試験においては精巣に何ら変化は認められなかったことから、精巣の分化・成熟過程に本薬を投与したとしても、将来の造精機能に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、ラットにおける精巣の組織学的検索が HE 染色のみで実施されており、精巣に対する精査が行われたとは言い難いものと判断した。また、本薬の精巣毒性は長期投与によって生じることが示唆されていることから、動物種としてはイヌ等の幼若期が比較的長い動物を用いて実施するのが妥当であると考え、申請者に適切な動物種を用いた試験の実施について検討するよう求めた。申請者は以下の通り回答した。

性成熟過程における本剤投与の影響を調べることを目的に、新生児ビーグル犬に成熟動物で精巣毒性が認められた投与期間と同じ 39 週間の投与を行い、精巣毒性の有無を検索する。また、投与後 13 週間の休薬を行う群も設け、所見の回復性も検討する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、計画されている試験については速やかに実施し、結果については得られ次第、報告するように申請者に指導した。

また、本剤については、初回の承認時に医薬品医療機器審査センター（当時）より、ラット肝で認められた変異細胞巣（Foci）の腫瘍への発展性を明らかにするために毒性試験の実施が指示されていたが、この試験の結果、変異細胞巣（Foci）の腫瘍への進展が確認されたことが機構に報告された。この結果について、申請者は、本剤による継続的な肝障害が腫瘍化の原因となっていると考えており、本剤の添付文書で肝機能障害への注意喚起は既に実施していること、本剤の投与期間はほとんどの場合が 1～2 カ月以内であることから、この結果は本剤のリスクベネフィットに影響を与えるものではないと述べている。

機構は、以下の通り考える。本試験の結果は高用量投与時のラットにおける成績であることから、種差等も考慮し、ヒトへの外挿可能性については慎重に判断する必要がある。しかしながら、本試験で得られた情報を、いち早く医療従事者等に知らせ、本剤の投与は最低限に留めるよう情報提供していく必要がある。本試験結果について、特に小児に対して留意すべき点については、専門委員の意見も踏まえた上で検討したい。【「4. 臨床に関する資料」の項、参照】

以上、機構は本薬の小児適用にあたっては、成人の場合と同様の注意が必要であると考えており、肝毒性、腎毒性、血液障害及び精巣毒性の発現に注意が必要であると考えている。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今般の申請に際し、臨床薬物動態に係る資料として下記の資料が提出された。

評価資料

- ◇ 小児の深在性真菌症患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験 FJ-463-FP01 における薬物動態解析報告書
- ◇ 成人を対象とした国内臨床試験成績（初回申請後に実施された重症・難治の成人患者を対象とした国内臨床試験 FJ-463-0006 を含む）に国内臨床第Ⅲ相試験 FJ-463-FP01 の成績を加えた母集団薬物動態解析報告書
- ◇ 国内臨床第Ⅲ相試験 FJ-463-FP01 と米国第Ⅰ相試験 98-0-043 の比較に関する報告書

参考資料

- ◇ 小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした米国第Ⅰ相試験 98-0-043
- ◇ 受胎後 40 週未満で 500g 以上の低出生体重児を対象とした米国第Ⅰ相試験 99-0-063

- ◇ 初回申請後に実施された重症・難治の成人患者を対象とした国内臨床試験 FJ-463-0006 の薬物動態解析報告書
- ◇ 重度腎障害患者及び中等度肝障害患者での薬物動態試験報告書
- ◇ シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、フルコナゾール、ニフェジピン、リトナビル、リファンピシン、ポリコナゾールとの薬物相互作用に関する報告書
- ◇ 放射能標識体を用いたマスバランス試験報告書
- ◇ 成人食道カンジダ症患者を対象とした薬物動態試験報告書

(1) 国内小児第Ⅲ相試験（試験番号 FJ-463-FP01）

小児深在性真菌症患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験 FJ-463-FP01 において、本剤投与開始後 4 日目から 10 日目のいずれかの日の投与終了時（可能な限り投与終了 5 分前）、投与終了 1～5 時間後及び翌日の投与開始前に各々の点における未変化体、代謝物（M1（カテコール体）及び M2（メトキシ体））が HPLC 法（定量下限：いずれも 0.05µg/mL）にて測定された。また、投与中に増量された場合は、増量後 4 日目以降 10 日目までのいずれかの日に血漿中薬物濃度が測定された。投与終了時及び翌日の投与開始前の血漿中未変化体濃度、投与終了後 1～5 時間後の血漿中濃度及び約 24 時間後の血漿中濃度の 2 点から算出された半減期の平均値±標準偏差は以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg/日)	1.0	2.0	3.0	6.0
症例数	7	9	9	1
年齢範囲 (歳)	0.67～15	1～15	0.67～14	10
体重範囲 (kg)	7.0～45.6	9.19～47.95	7.0～47.95	25
投与終了時 (µg/mL)	5.03±2.33	10.25±4.45	14.76±5.52	21.11
翌日の投与前 (µg/mL)	1.32±0.39	2.77±1.01	5.09±1.90 ^a	5.31
t _{1/2} (h)	13.0±1.8	12.3±1.9	14.4±3.2 ^a	11.3

^a 症例数は 8

(2) 日本人における母集団薬物動態解析

日本人における未変化体の薬物動態について、初回承認申請時までには実施された健康成人及び成人患者を対象とした 5 試験の成績に加え、承認申請後に実施された難治例・重症例（31 例）及び今回の小児の深在性真菌症患者（19 例）に対する成績を加えた計 7 試験 198 例から得られた血漿中未変化体濃度データを用いて非線形混合効果モデル（NONMEM）法による母集団薬物動態解析が行われ、薬物動態に影響を及ぼす変動要因が探索された。その結果、血漿中未変化体濃度は、クリアランス（CL）と分布容積（V）に共通の個体間変動を考慮した 2-コンパートメントモデルにあてはめることにより、推定精度の良好な母集団パラメータが得られ、CL の母集団平均は 11.9mL/min、個体間変動は 40.6%、残差変動は 11.0%であった。Bayesian 推定して得られた成人及び小児の post hoc CL の平均は、各々 14.4mL/min（範囲：5.5～24.9 mL/min）及び 5.8mL/min（範囲 1.3～9.9mL/min）であり、成人と小児の間に差が認められた。NONMEM による forward addition 法により post hoc CL に対する固定効果モデルの構築が行われた結果、CL に対する固定効果モデルは以下のとおりとされた。

$$CL = 13.0 + 0.228 \times (\text{体重} - 52.3) \text{ FIX} + 0.0345 \times (\text{血小板数} - 21.6)$$

FIX は 16 歳未満が 1、16 歳以上が 0

CL に対する固定効果の最大効果を、解析対象中最大の固定効果を有する被験者と最小の被験者での CL の変動により見積もった結果、体重及び血小板数で各々 71.9%及び 19.7%であった。よって、小児患者においては体重が主たる変動要因であり、これが成人と小児の CL 差の原因となることが示唆された。以上より、小児患者においては体重あたりの投与量 (mg/kg) とすることで、成人患者と同等の血中濃度が得られると申請者は考察している (体重あたりの post hoc CL の平均値：小児 0.286mL/min/kg、成人 0.295mL/min/kg)。

(3) 米國小児第 I 相試験 (試験番号 98-0-043) [参考]

小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした米国第 I 相試験 98-0-043 において、投与初日及び反復投与 4 日目の投与開始前、投与開始後 1 (投与終了後)、1.5、2、4、6、8、10 及び 24 時間における未変化体、活性代謝物 (M1 及び M2) の血液中濃度が HPLC 法 (定量下限：いずれも 0.05µg/mL) により測定された。各目標投与量群に組み入れられた患者の未変化体の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は以下のとおりであった。なお、症例数は組み入れられた患者数を示し、薬物動態パラメータの解析に採用された例数と一致しない場合もある。

目標投与量 (mg/kg/日)	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
症例数	16	16	13	12	9	7
年齢範囲 (歳)	2~17	3~17	2~16	3~12	2~12	4~11
体重範囲 (kg)	12.3~68.2	13.7~134.7	10.1~74.0	16.0~52.9	14.0~57.4	15.2~50.0
初回投与						
C _{max} (µg/mL)	3.7±3.95	10.8±7.47	13.2±11.13	15.3±12.64	35.8±21.24	30.3±18.14
AUC _{inf} (µg·h/mL)	25.9±10.57	52.4±18.23	106.8±50.14	113.8±50.06	206.6±69.05	247.1±58.25
t _{1/2} (h)	12.6±2.56	12.5±4.24	12.8±3.73	13.2±6.22	11.7±1.74	11.6±2.65
CL (mL/h/kg)	22.7±9.87	21.8±9.19	17.4±9.45	20.8±9.17	15.9±4.90	17.4±6.09
4 日目投与						
C _{max} (µg/mL)	6.4±5.43	16.2±12.58	16.3±7.98	21.4±27.36	30.4±19.96	43.5±24.35
AUC _{inf} (µg·h/mL)	38.3±12.03	78.2±31.70	143.8±58.53	132.3±60.68	264.8±89.41	415.9±112.06
t _{1/2} (h)	12.3±3.86	17.3±10.42	12.9±5.45	12.2±1.96	13.2±2.65	13.5±4.06
CL (mL/h/kg)	19.4±6.71	20.6±6.25	16.5±6.97	24.3±10.57	17.0±5.69	14.2±4.60

(4) 小児体内動態における日米民族間比較

深在性真菌症と考えられる小児患者を対象とした国内第 III 相試験 FJ-463-FP01 及び発熱を伴う好中球減少症の小児患者を対象とした米国第 I 相試験 98-0-043 における定常状態での血漿中未変化体濃度について比較が行われた。なお、米国第 I 相試験 98-0-043 では目標投与量と実投与量が異なる被験者 (3 例) があったため、日米民族間比較においては、当該試験における症例の取扱いと異なり、実投与量に合わせた集計が行われた。

日本人小児の C_{max} の平均値±標準偏差は 1.0、2.0、3.0 及び 6.0mg/kg の用量において、各々 5.03±2.33 (n=7)、10.25±4.45 (n=9)、14.76±5.52 (n=9) 及び 21.11 (n=1) µg/mL であった。米国人小児では 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0 及び 4.0mg/kg の用量において、各々 6.22±5.37 (n=16)、16.38±12.45 (n=11)、16.29±7.98 (n=10)、21.45±27.36 (n=8)、30.41±19.96 (n=5) 及び 43.46±24.35 (n=7) µg/mL であり、日本人小児の方がやや低値を示していた。

C_{min}の平均値については、日本人小児は1.0、2.0、3.0及び6.0mg/kgの用量において各々1.32±0.39 (n=7)、2.77±1.01 (n=9)、5.09±1.90 (n=8) 及び5.31 (n=1) µg/mL、米国人小児は0.5、1.0、1.5、2.0、3.0及び4.0mg/kgの用量において、各々0.571±0.190 (n=12)、0.814±0.468 (n=10)、1.964±1.148 (n=8)、1.937±1.058 (n=5)、3.707±1.326 (n=5) 及び5.877±1.396 (n=4) µg/mLとC_{max}とは逆に日本人小児の方がやや高い傾向であった。しかし、個々の米国人小児での血漿中濃度推移と個々の日本人小児の血漿中濃度を比較すると、日本人小児の血漿中濃度は米国人小児の変動内とされている。さらに、日本人小児の母集団薬物動態解析により得られたpost hoc CLは、米国人小児のCLと同程度であり、また半減期にも差は認められなかったことより、日本人小児と米国人小児の体内動態は類似していると考察されている。

(5) 米国低出生体重児第I相試験（試験番号 99-0-063）〔参考〕

全身性抗真菌薬による治療を受けている受胎後40週未満で500g以上の低出生体重児を対象とした米国第I相試験において、反復投与の投与開始前、投与終了時（投与開始30分後）、投与開始後2、8、12及び24時間の未変化体、活性代謝物（M1及びM2）の血中濃度がHPLC法（定量下限：未変化体、活性代謝物ともに0.05µg/mL）により測定された。各投与量群の未変化体の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差はそれぞれ以下のとおりである。なお、症例数は組み入れられた患者数を示し、薬物動態パラメータの解析に採用された例数と一致しない場合もある。

投与量 (mg/kg/日)	0.75	0.75	1.5	3.0
症例数	5	6	6	6
週齢 (週)	1~8		4~8	3~8
体重範囲 (g)	584~998	1173~1560	1262~2014	1080~1950
C _{max} (µg/mL)	1.31±0.306	2.53±0.917	4.51±1.343	9.28±5.313
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	8.8±1.37	16.5±8.95	44.1±23.96	59.5±28.97
t _{1/2} (h) ^a	5.5	8.0	7.8	8.2
CL (mL/h/kg)	79.3±12.48	58.0±49.1	38.6±8.9	71.1±79.08

^a 調和平均

<機構における審査の概略>

機構は、国内臨床試験における小児と成人の未変化体の薬物動態について、CL以外のパラメータの類似性について説明を求めた。

これに対し、申請者は、以下のように回答した。

母集団薬物動態解析によってもたらされたpost hoc AUCを投与量に対してプロットした結果、小児、成人のいずれもほぼ同一直線上にあることを確認した。post hoc V及びpost hoc CLはいずれも体重と正の相関を示したが、体重補正後のpost hoc V及び体重補正後のpost hoc CLは小児と成人との間に大きな差はなかった。以上より、体重あたりの投与量に補正すると、日本人の小児と成人は同様の体内動態を示すことが判明した。

機構は、代謝物M1及びM2も抗真菌活性を有していることから、小児と成人における代謝物の動態に違いはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

小児（国内第III相試験 FJ-463-FP01）と成人患者（国内第II相試験 FJ-463-0003 及び承認申請

後試験 FJ-463-0006) における投与量 (mg/kg) あたりの血漿中 M1 濃度は、いずれも 24 時間ほぼ一定の推移を示し、両者の濃度に大きな違いは認められなかった。血漿中 M2 濃度は M1 に比べ低値であり、2mg/kg 以下の投与量では大部分が定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満であった。小児と成人患者の投与量 (mg/kg) あたりの M2 濃度推移の分布幅はほぼ同じとみなされる。

機構は、2 歳以下の小児では体重補正後 CL は他の年齢の小児より高い傾向となる理由について説明を求めた。

これに対し、申請者は、以下のように回答した。

小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 FJ-463-FP01 において、乳児 (生後 29 日～24 カ月未満)、幼児 (24 カ月～6 歳未満) 及び学童 (6 歳～16 歳未満) の体重補正後の post hoc CL の平均値は各々 0.332 (n=3)、0.309 (n=7) 及び 0.252 (n=9) mL/min/kg、また発熱性好中球減少症の小児を対象とした米国第 I 相試験 98-0-043 では幼児 (2～5 歳未満) 及び学童 (5 歳～17 歳未満) の体重補正後 CL の平均値は各々 0.357 (n=15) 及び 0.276 (n=28) mL/min/kg であり、いずれも成人で得られた値と差はなかった。一方、低出生体重児 (生後 1～8 週) を対象とした米国第 I 相試験 99-0-063 の体重補正後 CL の平均値は 1.02 (n=21) mL/min/kg であり、他の年齢の小児や成人よりも高値傾向を示した。また、当該試験において、低出生体重児では未変化体の V が大きくなり、半減期が短くなる傾向も示されている。一般的に新生児の細胞外液量の割合は大きく、細胞外液量が多くなると本薬のような水溶性の高い薬物では V は大きくなる。したがって、低出生体重児における未変化体の V の増大は、水分含量の多さによると考えられる。二つの臨床試験 98-0-043 及び 99-0-063 より、未変化体の V と CL との間には正の相関関係が認められており、低出生体重児における CL の増大の要因の一つとして細胞外液量の多さによることを考えている。

機構は、「体重あたりの投与量に補正すると、日本人の小児と成人は同様の体内動態を示す」という申請者の考察は概ね妥当であると判断したが、低出生体重児の薬物動態プロファイルは他の小児と差異があるという情報を医療現場に提供する必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、乳児及び低出生体重児において未変化体の血中濃度が幼児や学童に比してやや低くなる傾向がある旨を添付文書に記載するとともに、乳児及び低出生体重児における薬物動態、安全性及び有効性の情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供するとともに、必要に応じて投与量調整の必要性についても検討したいと考えていると回答した。

機構は、低出生体重児の薬物動態プロファイルは他の小児と差異がある上に日本人で薬物動態が検討された 1 歳以下の乳児も 3 例に限られていることから、これらの小児における薬物動態については今後も更なる情報収集が必要であると考えた。

次に機構は、米国人小児の未変化体の C_{max} は平均値として日本人小児と 2 倍以上異なる投与量もあることから、日本人小児と米国人小児の体内動態の類似性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

米国人小児の投与開始 1 時間における血漿中未変化体濃度の CV 値は 51.9～127.8% とばらつきが大きかったが、それ以外の各採血時点の CV 値は米国人小児と日本人小児でほぼ同様であった。米国人小児における C_{max} の変動要因について探索したが、年齢、体重及び血液検査値とばらつきとの関連は認められず、米国人小児における C_{max} のばらつきの理由は明らかにできなかった。しかしながら、日本人小児の C_{max} は米国人小児の幅の中にあることに加え、 C_{min} 、半減期、CL (日本人は post hoc CL)、消失相での分布容積 ($Vd\beta$) はほぼ同じであることより両者は類似してい

ると判断した。さらに、追加解析した日本人小児の母集団薬物動態解析結果より推定した 1mg/kg 投与時の平均血漿中未変化体濃度推移は、米国人小児の各投与量での血漿中未変化体濃度を 1mg/kg に標準化した値と同様の結果が得られており、両民族間での薬物動態の類似性に関する判断は妥当であると考えている。

機構は、日本人小児の C_{max} がばらつきのより大きい集団である米国人小児の範囲内に収まっていることは類似性を説明する根拠に乏しいと考える。米國小児における未変化体の C_{max} のばらつきが日本人小児に比して大きい原因が不明であるため、 C_{max} については両民族間の類似性を判断するための情報は不十分であるとする。

次に、機構は今回の申請において新たに提出された薬物相互作用に関する試験成績に基づき、添付文書等で新たに注意喚起する事項はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

薬物相互作用については、成人の承認時から新たに海外で 7 試験実施した。ミコフェノール酸モフェチル、フルコナゾール、リトナビル及びリファンピシンと本薬との間にそれぞれ相互作用は認められなかった。シロリムス及びニフェジピンについては本薬との併用により AUC が約 20% 上昇したが臨床的には軽微であると判断し、添付文書に新たな記載は必要ないと考えた。また、ポリコナゾールは本薬の体内動態に影響を与えなかった。なお、ポリコナゾールの AUC は単独投与時 (Day 4) に比べて、本薬併用時 (Day 24) においてやや低下したが、この低下はポリコナゾールの繰り返し投与による影響であり、本薬はポリコナゾールの体内動態に影響を与えないと考える。

機構は、シロリムスは国内で未承認であり、現時点では本薬の添付文書の相互作用の項に記載する必要はないと考える。しかしながら、本薬との併用によりニフェジピンの C_{max} は 42% 上昇していることから、添付文書等で注意喚起する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ニフェジピンの C_{max} の上昇については、本薬併用下のニフェジピンの t_{max} (中央値) は 0.67 時間とニフェジピン単独投与時の 1.5 時間に比べて短くなっており、ニフェジピンの吸収が速くなったためと考えられた。しかし、当該臨床薬理試験に使用したニフェジピнкаプセル (販売名: Procardia 10 mg capsules) の吸収は、米国医薬品集によると t_{max} は約 30 分であること、更に本薬は点滴投与であることからニフェジピンの吸収への影響は少ないことを考慮すると、 t_{max} の短縮は併用による薬物間相互作用よりむしろ吸収速度の個体内変動に起因する可能性が高いと考える。したがって、 C_{max} の上昇は t_{max} の個体内変動に起因する可能性が考えられたことから、添付文書に新たな記載は必要ないと判断した。

機構は、本薬との併用によりニフェジピンの薬物動態に影響が認められた主な理由として申請者は個体内変動の可能性を説明しているが、申請者の説明は推測の域を超えるものではなく、ニフェジピン投与中の患者に本薬を使用した時の安全性については今後も情報収集していく必要があると考える。なお、本薬とニフェジピンとの薬物相互作用の有無については、現時点では不明な点もあることから、添付文書へ記載する必要はないと機構は判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤の小児における有効性及び安全性の資料として、国内 1 試験 (第Ⅲ相)、海外 4 試験 (第

I相1試験、第II相2試験、第III相1試験)が評価資料として、早産低出生体重児を対象とした第I相試験1試験が参考資料として提出された。

(1) 国内小児試験

1) 国内小児第III相試験 (試験 No. FJ-463-FP01 CTD5.3.5.2.1<20■■年■■月~20■■年■■月>)

小児(生後29日~15歳)の深在性真菌症患者(目標症例数20例)を対象に本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討する目的で、オープン(非盲検非対照)試験が国内22施設で実施された(薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、初期投与量として本剤1.0mg/kgを1日1回1時間以上かけて点滴静注とされ(重症の深在性真菌症患者では、2.0、3.0mg/kg/日から開始も可)、治験責任医師の判断で、1.0~6.0mg/kg/日(ただし上限300mg/日)の範囲で増減可能とされた。ただし、増量の時期は、原則として同一投与量を最短7日間継続投与後とされた。投与期間は56日以内とされた。

総投与症例は20例[学童(6歳~16歳未満)10例、幼児(24カ月~6歳未満)7例、乳児(生後29日~24カ月未満)3例]全例が安全性解析対象とされ、対象外疾患、投与期間不足等の5例を除く15例(学童7例、幼児6例、乳児2例)が有効性解析対象とされた。なお、20例の疾患はカンジダ症15例、アスペルギルス症4例、真菌症以外1例であった。

総投与症例20例における本剤の最高投与量は、1mg/kg4例、2mg/kg6例、3mg/kg7例、5mg/kg1例、6mg/kg2例、投与期間は(1~56日の範囲)、カンジダ症20.3±16.6日、アスペルギルス症24.3±14.2日(平均値±S.D.)であった。

有効性の主要評価項目は、投与終了時または中止時における総合臨床効果(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、X線・内視鏡検査等の画像診断の改善度より、治験担当医師が「有効/無効」で判定)とされ、カンジダ症における有効率(判定不能1例を除く)は63.6%(7/11例)、アスペルギルス症では3例全例が有効と判定された。年齢群別有効率は、カンジダ症では、学童、幼児ともに60.0%(3/5例)、乳児1/1例、アスペルギルス症では、学童2/2例、乳児1/1例であった。なお、有効性解析対象から除外された投与期間不足2例のうち侵襲性肺アスペルギルス症1例(症例No.2103、1歳6カ月)は、本剤2mg/kg/日で投与開始され5mg/kg/日まで増量されたが、症状悪化のため投与6日目中止、総合臨床効果は「無効」と判定された。他の1例(症例No.1301)は、本剤の初回投与時アナフィラキシー様反応を呈したため投与が中止された。併用禁止薬剤(アムホテリシンB吸入)の併用のため除外されたカンジダ血症(疑)1例(症例No.1203、12歳)の総合臨床効果は「有効」と判定された。

副次的評価項目である、臨床症状・所見の改善度は78.6%(11/14例)、真菌の血清学的検査の改善度は42.9%(6/14例)、X線・内視鏡検査等の画像診断の改善度は71.4%(5/7例)、真菌学的効果は、検討が可能であった1例に対して真菌の消失が確認された。

安全性について、有害事象(「随伴症状」及び「臨床検査値異常変動」)は20例全例に161件認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は6/20例(30.0%)14件に認められた。そのうち投与中止に至った症例は1例(症例No.1301)であった。

随伴症状に関する有害事象は、75.0% (15/20 例) 51 件に認められ、一般的全身障害、皮膚・皮膚付属器障害、消化管障害、呼吸器系障害、血小板・出血凝血障害、抵抗機構障害などであり、3 例以上に認められたものは無かった。このうち、アナフィラキシー様反応（高度）1 例 1 件（症例 No.1301、13 歳）は副作用とされた。本症例は、ALL に対する同種骨髄移植後のカンジダ血症であり、本剤（1mg/kg/日）初回投与時にアナフィラキシー様反応（低血圧、多呼吸、低酸素血症）が発現したため本剤の投与が中止された。ステロイド剤などによる治療によって血圧は回復したが呼吸障害は残存し、翌日に肝機能障害と呼吸障害の増悪のため死亡に至った。なお、本剤投与前に DIC、腎不全、敗血症（腸球菌）が認められており、投与当日に、肝静脈閉塞症と診断され、また、PCR 法により血漿中にサイトメガロウイルスが検出された。年齢群別の有害事象（随伴症状）は、学童 100% (10/10 例) 38 件、幼児 71.4% (5/7 例) 13 件、乳児 0/3 例に認められ、発現した事象に特徴的な傾向は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、90.0% (18/20 例) 110 件に認められ、このうち 5 件以上認められたものは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各 10 件、LDH 上昇 8 件、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇各 7 件、赤血球減少 6 件、血色素減少、ヘマトクリット値減少各 5 件であった。副作用は、25.0% (5/20 例) 13 件に認められた（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各 3 件、 γ -GTP 上昇 2 件、LDH 上昇、Al-P 上昇、BUN 上昇、カリウム低下、カリウム上昇各 1 件）。年齢群別の有害事象（臨床検査値異常変動）は、学童 80.0% (8/10 例) 52 件、幼児 100% (7/7 例) 36 件、乳児 100% (3/3 例) 22 件に認められた。

本剤投与終了又は中止後 2 週間以内の死亡は 20 例中 3 例認められたが、死因は真菌感染症の悪化、基礎疾患・合併症の悪化によるものとされ、いずれも本剤との因果関係は否定されていた。その他の重篤な有害事象は 35.0% (7/20 例) 28 件に認められ、アナフィラキシー様反応 1 例（症例 No.1301）は本剤との因果関係が否定されなかった。有害事象のため 2 例で本剤が減量された [1 例は、多臓器不全、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、間接ビリルビン上昇（いずれも重篤な有害事象）により 6mg/kg より 3mg/kg に減量された（症例 No.1303）。他の 1 例は、AST(GOT)上昇により 3mg/kg から 1.5、1mg/kg へと減量された（症例 No.0101）]。これら本剤の減量に至った有害事象について、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(2) 国外試験

1) 米国小児 MTD 試験（試験番号 98-0-043 CTD5.3.5.2.2<19■■年■■月~20■■年■■月>）

2~17 歳の小児の造血器疾患、造血幹細胞移植施行後あるいは高用量化学療法施行後の発熱を伴う好中球減少症（500/mm³未満）患者（目標症例数 96 例）における本剤の安全性（最大耐用量）及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検非対照用量漸増試験が米国で実施された（薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

【機構注：本試験の結果は安全性の資料として評価した。】

本試験における用法・用量は、初期投与量として本剤 0.5mg/kg/日から開始し、1.0、1.5、2.0、3.0 及び 4.0mg/kg/日までの用量（体重 50kg 換算量を上限とする）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注とされ、順次投与された。投与期間は最低 3 日間、最長 4 週間とされた（経

験的抗真菌薬治療を要する場合については、さらに2週間延長可)。

総登録症例 78 例のうち、未投与例の 1 例を除いた 77 例 (2~12 歳 (低年齢群) 57 例、13~17 歳 (高年齢群) 20 例) が安全性解析対象とされた。なお、登録の遅延から、高年齢群では 2.0mg/kg/日以上用量群は登録されないまま試験は終了した。

有害事象は 88.3% (68/77 例) に認められ、主な事象は (10%以上の発現率)、下痢 15 例 (19.5%)、鼻出血 14 例 (18.2%)、腹痛、嘔吐、手技上の合併症、頭痛各 13 例 (16.9%)、さむけ、粘膜炎各 12 例 (15.6%)、直腸障害、発疹各 11 例 (14.3%)、低 K 血症 10 例 (13.0%)、頻脈、貧血、低リン酸血症各 8 例 (10.4%) であった。投与量群間及び年齢群間で、有害事象の発現率及びその種類に差は見られなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) は 11.7% (9/77 例) に、下痢、嘔吐、頭痛各 2 例 (2.6%)、腹痛、さむけ、検査値異常、高血圧、低血圧、斑状出血、脾臓障害、血小板減少、高ビリルビン血症、高血糖、低 Ca 血症、低 K 血症、低 Na 血症、低蛋白血症、sGPT 上昇各 1 例が認められた。このうち 3 例<嘔吐 (11 歳、1.5mg/kg/日群)、頭痛 (症例 No.249353、17 歳、1.0mg/kg/日群)、高ビリルビン血症 (15 歳、0.5mg/kg/日群) 各 1 例>は、重度の副作用とされた。高ビリルビン血症以外の 2 例は回復したが、頭痛の 1 例は本剤投与中止に至った。

年齢群別の副作用発現率は、低年齢群で 10.5% (6/57 例)、高年齢群で 15.0% (3/15 例) であり、ほとんどの副作用は、軽度~中等度であった。用量別の副作用は、0.5mg/kg で 18.8% (3/16 例)、1.0mg/kg で 11.1% (2/18 例)、1.5mg/kg で 7.7% (1/13 例)、2.0mg/kg で 0.0% (0/12 例)、3.0mg/kg で 20.0% (2/10 例)、4mg/kg で 12.5% (1/8 例) に認められた。

治験期間中の死亡例は 1 例 (9 歳、2.0mg/kg/日群) で認められ、本剤を 4 日間投与され、投与開始 8 日目に敗血症性ショックにより死亡したが、本剤との関係はないと判断されている。なお、本剤の 14 日間投与終了後、19 日後の治験期間外に 1 例 (15 歳、0.5mg/kg/日) が死亡し、剖検にて肺アスペルギルス症が認められている。

死亡以外の重篤な有害事象は 6 例 (0.5mg/kg/日群 2 例、2.0mg/kg/日群 2 例、3.0mg/kg/日群 1 例、4.0mg/kg/日群 1 例) 21 件に認められ、いずれも本剤との関係はないと判断された。

有害事象による中止例は 2 例に認められ、1 例 (12 歳、3.0mg/kg/日群) は、本剤投与 4 日目に硬膜下血腫を発症し、7 日目に血腫が増悪したため本剤の投与は中止されたが、因果関係は否定された。他の 1 例 (症例 No.249353) は上記の重度の副作用 (頭痛) の 1 例である。

肝機能に関連する有害事象は 6.5% (5/77 例)、副作用は 2.6% (2/77 例) に認められ、いずれも 13~17 歳群の 0.5mg/kg/日投与群であった。その他、臨床検査値において、臨床的に大きな変化は見られなかったとされた。

なお、Dose-limiting toxicity (NCI の分類による Grade3 以上の副作用と定義) は認められず、最大耐用量 (MTD : maximum tolerated dose) は、得られなかった。

以上より、高年齢群 (13~17 歳) においては 1.5mg/kg/日までの検討に終わったものの、2~12 歳の小児 (低年齢群) においては本剤 4.0mg/kg/日までの安全性が示されたとされた。

2) 侵襲性アスペルギルス症に対する試験 (試験番号 98-0-046/FG463-21-01 CTD5.3.5.2.3<

19■■年■■月～20■■年■■月>)

*Aspergillus sp.*による侵襲性感染症が確定診断もしくは臨床診断された成人及び小児（16歳未満）患者（目標症例数 100 例）を対象に本剤の有効性と安全性の検討を目的として、米国、欧州等の 11 カ国 62 施設で非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50mg（体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg）1 日 1 回、1 時間点滴静注を開始用量とし、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 単位）で増量可能とした。ただし、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。なお、連日投与ができない場合は 3 日/週の間歇投与も可とした。投与期間は 7～90 日とし、90 日をこえて投与する場合は治験依頼者の承認が必要とされた。なお、試験実施中に、用法・用量の 2 回にわたる改訂が行われ、開始用量が 75mg（体重 40kg 以下の小児は 1.5mg/kg）に増量され、治験依頼者の承認を必要とする投与量が 150mg（小児は 3mg/kg）、さらに 225mg（小児は 4.5mg/kg）に引き上げられた（ただし、欧州では 150mg→200mg を越える増量は不可）。

総登録症例 331 例のうち、対象外疾患 5 例を除く 326 例（小児 70 例、成人 256 例；De Novo 群 23 例、Efficacy Failure 群 280 例<併用 257 例、単独 23 例>、Toxicity Failure 群 23 例）が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象例とされた。さらに、投与期間 7 日未満 40 例、対象外疾患 20 例を除く 266 例（小児 57 例、成人 209 例）が PPS（Per Protocol Set）とされた。【機構注：De Novo 群（欧州の試験では未設定）：本剤投与前に 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：本剤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：本剤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。】

PPS における主な原因真菌は、小児では *A.flavus* 29.8%（17/57 例）、*A.fumigatus* 24.6%（14/57 例）、成人では *A.fumigatus* 40.2%（84/209 例）であり、主な感染部位は、小児では、肺（Proven+Probable）57.9%（33/57 例）、播種 17.5%（10/57 例）、副鼻腔 12.3%（7/57 例）、成人では、肺（Proven+Probable）81.3%（170/209 例）、播種 8.1%（17/209 例）、副鼻腔 3.8%（8/209 例）であった。本剤の投与期間は、小児で 7～681 日（中央値 47 日）、成人で 7～284 日（中央値 35 日）であった。本剤の最高投与量は、小児では、0.7～8.6mg/kg/日（6～325mg/日）、成人で 0.5～5.7mg/kg/日（50～400mg/日）であった。

有効性の主要評価項目である PPS における総合臨床効果（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 段階評価）の有効率（安定以上の割合）は、小児で 68.4%（39/57 例）、成人で 63.6%（133/209 例）であった。なお、侵襲性肺アスペルギルス症における有効率は、小児で 63.6%（21/33 例）、成人で 67.6%（115/170 例）であった。前治療の様態別では、De novo 群で小児 75%（3/4 例）、成人 84.6%（11/13 例）、Efficacy Failure の併用群で小児 68.6%（35/51 例）、成人 60.4%（96/159 例）、Efficacy Failure の本剤単独群で小児 50%（1/2 例）、成人 56.3%（9/16 例）、Toxic Failure 群で小児 0%（0/0 例）、成人 81.0%（17/21 例）であった。なお、小児、成人とも、前治療薬としては、AMPH-B または AMPH-B とアゾール系抗真菌薬との併用が多かった。

主な原因真菌別の有効率は、*A.flavus* 及び *A.fumigatus* で、小児ではそれぞれ 82.4%（14/17 例）、50.0%（7/14 例）であり、成人ではそれぞれ 63.6%（7/11 例）、57.1%（48/84 例）であった。真菌学的効果が評価できた症例のうち、投与終了時に除菌もしくは推定除菌

が確認された症例は、小児で 12 例中 11 例 (91.7%)、成人で 45 例中 32 例 (71.1%) であった。

小児における有害事象は全例に認められ、主なものは、腹痛、低カリウム血症各 47.1% (33/70 例)、嘔吐 45.7% (32/70 例)、下痢 41.4% (29/70 例) であった。成人における有害事象は 99.6% (255/256 例) に認められた。副作用は、小児 32.9% (23/70 例)、成人 31.6% (81/256 例) に認められ、小児において 2 例以上に認められたものは、高血圧、GPT 上昇各 5 例 (7.1%)、高ビリルビン血症、GOT 上昇各 4 例 (5.7%)、肝腫、BUN 上昇、呼吸困難各 3 例 (4.3%)、頻脈、嘔気、Al-P 上昇各 2 例 (2.9%) であった。成人では、嘔気 12 例 (4.7%)、高ビリルビン血症 10 例 (3.9%)、嘔吐 8 例 (3.1%) であった。副作用による投与中止は、小児では高ビリルビン血症 (症例 No.262780) の 1 例 (1.4%)、成人では高ビリルビン血症、白血球減少等の 8 例 (3.1%) であった。

小児年齢別の副作用発現率は、学童 (6 歳以上~16 歳未満)、幼児 (24 カ月以上~6 歳未満)、乳児 (生後 29 日以上~24 カ月未満) で、それぞれ 30.2% (16/53 例)、50.0% (6/12 例)、20.0% (1/5 例) であった。

肝機能に関連する有害事象は 35.6% (116/326 例) に認められ、そのうち 9.8% (32/326 例) は副作用とされた。これらのほとんどは軽度もしくは中等度であった。肝機能に関連する副作用による投与中止は、高ビリルビン血症の 2 例であり、うち小児は 1 例 (4 歳 [症例 No.262780]、1.5~2.3mg/kg×29 日間投与) であった。投与期間中又は投与終了後 6 週間のフォローアップ期間に認められた死亡例は小児 33 例 (47.1%)、成人 150 例 (58.6%) であった。主な死因は、小児では感染症 (5.7%)、敗血症 (5.7%)、呼吸不全 (5.7%)、成人では敗血症 (7.8%)、ショック (6.3%)、肺真菌症 (6.3%) であった。これら死亡例のうち、死因が汎血球減少の成人 1 例のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、小児の 70.0% (49/70 例)、成人の 64.1% (164/256 例) に認められた。副作用は、小児で 9 例 (12.9%) 13 件 (高血圧、高ビリルビン血症、呼吸困難各 2 例、低血圧、血管拡張、嘔気、チアノーゼ、不安、低酸素症、急性腎不全各 1 例)、成人で 22 例 (8.6%) 24 件 (白血球減少、高ビリルビン血症、クレアチニン上昇、呼吸困難、肺塞栓症各 2 例等) であった。このうち、小児で低酸素症と低血圧が見られた症例 (No.262776、9 歳) は、本剤の初回投与開始 10 分後に顔面に軽度の発疹が見られたため、いったん本剤の投与を中止し、1 時間後に投与再開されたが、投与終了後 10 分に血圧低下 (115/79→53/52mmHg) 及び酸素飽和度の低下が認められ、2 日間の休薬後に投与が再開され、24 日間同量 (1.6mg/kg) が投与されたが、症状の再発は認められなかった。

3) カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 (試験番号 98-0-047/FG463-21-02

CTD5.3.5.2.4<19■■年■■月~20■■年■■月>)

Candida albicans もしくは *non-albicans Candida sp.* によるカンジダ血症もしくは侵襲性カンジダ症と確定診断もしくは臨床診断された成人及び小児 (16 歳未満) 患者 (目標症例数 100 例) を対象に本剤の有効性と安全性の検討を目的として、米国、欧州等の 13 カ国 62 施設で非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、98-0-046/FG463-21-01 試験と同様に 2 回改定され、最終的には本剤 50mg (体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg) を 1 日 1 回、1 時間点滴静注を開始用量とし<

non-albicans Candida sp. (Germ tube 試験陰性) の場合、開始用量として 100mg (体重 40kg 以下の小児は 2.0mg/kg) も可、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 単位) で増量可能とした。ただし、200mg (小児は 4mg/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 (欧州では 200mg を超える増量は不可)。連日投与ができない場合は 3 日/週の間歇投与も可とした。投与期間は 5~42 日とされた。

総登録症例 357 例のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除く 353 例 (小児 53 例、成人 300 例; De Novo群 215 例、Efficacy Failure群 138 例<併用 83 例、単独 55 例>) が FAS 及び安全性解析対象例とされた。さらに、投与期間 5 日未満 21 例、対象外疾患 44 例を除く 288 例 (小児 38 例、成人 250 例) が PPS とされた。【機構注: De Novo群 (欧州の試験では未設定): 本剤投与前に 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: 本剤以外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症例。】

PPS における *non-albicans Candida sp.* の割合は、小児では 31.6% (12 件)、成人では 43.2% (108 件) であり、主な感染部位は、小児では、血液 52.6% (20/38 例)、播種性 (proven+probable) 31.6% (12/38 例)、食道 10.5% (4/38 例)、成人では、血液 42.4% (106/250 例)、食道 38.0% (95/250 例)、播種性 (proven+probable) 7.6% (19/250 例)、膿瘍 3.2% (8/250 例)、腹膜 2.8% (7/250 例) であった。本剤の投与期間は、小児で 5~162 日 (平均 31.5 日)、成人で 5~102 日 (平均 21.9 日) であった。本剤の最高投与量は、小児では、1.0~7.2mg/kg/日、成人で 0.3~4.7mg/kg/日 (40~400mg/日) であった。

有効性について主要評価項目である PPS における総合臨床効果の有効率は、小児で 73.7% (28/38 例)、成人で 84.0% (210/250 例) であった。主な感染部位別の有効率は、血液<小児と成人の順に 75.0% (15/20 例)、84.9% (90/106 例)、以下同様>、食道<100% (4/4 例)、91.6% (87/95 例)>、播種性<66.7% (8/12 例)、73.7% (14/19 例)> であった。前治療の様態別では、De novo 群で小児 64.3% (9/14 例)、成人 88.4% (153/173 例)、Efficacy Failure の併用群で小児 83.3% (15/18 例)、成人 67.5% (27/40 例)、Efficacy Failure 群の本剤単独群で 66.7% (4/6 例)、81.1% (30/37 例) であった。なお、小児、成人とも、前治療薬としては、AMPH-B またはアズール系抗真菌薬との併用が多かった。

主な原因真菌別の有効率は、*C.albicans* 及び *non-albicans Candida sp.* で、小児ではそれぞれ 69.2% (18/26 例)、75.0% (9/12 例) であり、成人ではそれぞれ 88.4% (129/146 例)、79.6% (86/108 例) であった。真菌学的効果が評価できた症例のうち、投与終了時に除菌もしくは推定除菌が確認された症例は、小児で 38 例中 27 例 (71.1%)、成人で 250 例中 168 例 (67.2%) であった。

小児における有害事象は 96.2% (51/53 例) に認められ、主なものは、嘔吐 30.2% (16/53 例)、発疹 28.3% (15/53 例)、敗血症 22.6% (12/53 例)、感染症 20.8% (11/53 例) であった。成人における有害事象は 97.0% (291/300 例) に認められた。副作用は、小児 34.0% (18/53 例)、成人 44.0% (132/300 例) に認められ、小児において 2 例以上に認められたものは、Al-P 上昇 4 例 (7.5%)、肝機能検査値異常、GPT 上昇、発疹各 3 例 (5.7%)、静脈炎、貧血、高クロール血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、GOT 上昇各 2 例 (3.8%) であった。成人では、GOT 上昇 26 例 (8.7%)、低マグネシウム血症 23 例 (7.7%)、白血

球減少症 21 例 (7.0%)、低カルシウム血症、GPT 上昇各 20 例 (6.7%)、Al-P 上昇 18 例 (6.0%) であった。副作用による投与中止は、小児では 4 例 (7.5%) <好中球減少 1 例 (6 カ月齢)、皮疹 1 例 (11 歳)、肝酵素上昇 2 例 (20 日齢、4 カ月齢)>、成人では 20 例 (6.7%) に認められた。

小児年齢別の副作用発現率は、学童 (6 歳以上~16 歳未満) 31.6% (6/19 例)、幼児 (24 カ月以上~6 歳未満) 14.3% (1/7 例)、乳児 (生後 29 日以上~24 カ月未満) 42.1% (8/19 例)、新生児 (生後 29 日未満) 37.5% (3/8 例) であった。

肝機能に関連する有害事象は 29.2% (103/353 例) に認められ、そのうち 16.1% (57/353 例) は副作用とされた。これらのほとんどは軽度もしくは中等度であった。肝機能に関連する副作用による投与中止は 11 例 (3.1%) であり、うち小児は 2 例 (1 例 [4 カ月齢、1.0mg/kg × 8 日間投与] 投与中止後に回復、他の 1 例 [20 日齢、1.0mg/kg × 22 日間投与] 死亡まで未回復) であった。投与期間中又は投与終了後 6 週間のフォローアップ期間にみられた死亡例は、小児 10 例 (18.9%)、成人 95 例 (31.7%) であった。主な死因は、小児、成人ともにショック、呼吸不全、敗血症などであり、すべて治験薬との因果関係が否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、小児 39.6% (21/53 例)、成人 40.0% (120/300 例) に認められ、このうち副作用は、小児 2 例 (3.8%) の低カリウム血症、成人 20 例 (6.7%) <低カリウム血症、血小板減少、Al-P 上昇各 2 例等> であった。

4) 予防投与試験 (試験番号 98-0-050 CTD5.3.5.2.5 <19■■年■■月~20■■年■■月>)

造血幹細胞移植患者 (6 カ月齢以上の自家造血幹細胞移植または同種造血幹細胞移植を受ける患者、目標症例数 800 例) の真菌感染予防における本剤の有効性及び安全性をフルコナゾール (FLCZ) と比較することを目的として、米国、カナダの計 72 施設において二重盲検比較対照試験が実施された。

【機構注：本試験の結果は安全性の資料として評価した。】

用法・用量は、本剤 50mg (体重 50kg 未満の患者では 1mg/kg)、FLCZ は 400mg (体重 50kg 未満の患者では 8mg/kg) を、いずれも 1 日 1 回、1 時間点滴静注とされた。移植前処置開始時あるいは開始 48 時間以内に開始し、好中球数が回復するまで、あるいは好中球数回復後 5 日後まで (最長、移植後 42 日) 投与することとされた。

総登録症例 889 例のうち、治験薬が投与されなかった 7 例を除く 882 例 (本剤群 425 例、FLCZ 群 457 例) が FAS 及び安全性解析対象例とされた。この 882 例の患者背景は、小児 (16 歳未満) <本剤群 39 例、FLCZ 群 45 例>、成人 <本剤群 386 例、FLCZ 群 412 例> であり、両群間に、人種、年齢及び体重に差は見られなかった。移植の型は、小児では同種移植が、本剤群 94.9% (37/39 例)、FLCZ 群 95.6% (43/45 例) であり、成人では自家・同系移植が、本剤群 52.1% (201/386 例)、FLCZ 群 48.3% (199/412 例)、同種移植が、本剤群 47.4% (183/386 例)、FLCZ 群 51.7% (213/412 例) であった。平均投与期間 (平均値 ± S.D.) は、小児では本剤群 23.2 ± 10.0 日、FLCZ 群 23.4 ± 8.0 日、成人では本剤群 18.8 ± 6.4 日、FLCZ 群 18.2 ± 5.9 日であった。

安全性について、全例に有害事象が認められ、そのうち副作用は、小児では本剤群 28.2% (11/39 例)、FLCZ 群 11.1% (5/45 例)、成人では本剤群 13.7% (53/386 例)、FLCZ 群 17.5% (72/412 例) であった。小児本剤群の副作用の内訳は、高ビリルビン血症 3 例 (7.7%)、

肝機能検査値異常、低カルシウム血症、低カリウム血症、低リン酸塩血症、関節痛各 2 例 (5.1%)、腹痛、さむけ、発熱、低血圧、食欲不振、肝腫、粘膜炎、嘔気、貧血、白血球減少、血小板減少、低マグネシウム血症、GPT 上昇、不安、振戦、咳増加、低酸素症、咽頭炎、発疹、皮膚疾患、急性腎不全、乏尿各 1 例 (2.6%) であり、小児 FLCZ 群では、胃腸障害、嘔吐、高ビリルビン血症、めまい、発疹各 1 例 (2.2%) であった。

小児において、副作用による投与中止例は、本剤群 1 例 (15 歳) にのみ認められた (顎・関節痛が見られ、本剤投与中止翌日に消失)。

小児における治験期間中の死亡例は、本剤群で 5 例 (12.8%)、FLCZ 群で 5 例 (11.1%) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。小児における治験期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、本剤群 8 例 (20.5%)、FLCZ 群 7 例 (15.6%) であり、各群で 2 例以上に認められた事象は、本剤群で肺炎 2 例、呼吸窮迫症候群 2 例、FLCZ 群で嘔吐 2 例、痙攣 2 例であった。重篤な有害事象のうち、本剤群 1 例 (症例 0523101 : 4 歳、投与 16 日目に低酸素症を発症、投与は継続され、転帰は未回復) のみが副作用と判断された。

肝機能に関連する有害事象は、本剤群で 30.4% (129/425 例)、FLCZ 群で 32.8% (150/457 例) に認められ、そのうち副作用は本剤群で 5.2% (22/425 例)、FLCZ 群で 7.7% (35/457 例) に認められた。肝機能に関連する副作用による投与中止は、本剤群で 4 例 (1.0%、いずれも成人)、FLCZ 群で 11 例 (2.7%、いずれも成人) であった。

5) 早産低出生体重児における第 I 相試験 (試験番号 99-0-063 CTD5.3.5.4.2 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

全身性抗真菌薬による治療を受けており、修正週齢 (受胎後週齢) 40 週以下で体重 500g 以上の早産低出生体重児における本剤の薬物動態及び安全性・忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照用量漸増試験が米国で実施された (薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

本試験は、低体重群 (500g 以上 1000g 以下) 及び高体重群 (1000g 超) 各々 6 例に対して、本剤 0.75mg/kg から組み入れを開始し、各投与量群において安全性を確認しながら、順次 1.5、3.0mg/kg 群への組み入れを行う計画とされ、各投与量の本剤単回投与 (30 分以上かけて点滴静注) が行われたが、低体重群の組み入れ遅延のため、高体重群の組み入れ終了をもって治験を終了し、低体重群 5 例 (0.75mg/kg 群のみ)、高体重群 18 例の計 23 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。低体重群の妊娠期間は、24~27 週、体重は 584~998g、週齢は 1~7 週であり、高体重群は、24~34 週、体重は 1080~2014g、週齢は 3~8 週であった。

有害事象は、39.1% (9/23 例) 14 件に認められ、2 例以上に認められた有害事象は無かった。副作用は、3.0mg/kg の 1 例 (高体重群) で認められた中等度の低カリウム血症のみであった。各投与量別の有害事象は、0.75mg/kg 群で 45.5% (5/11 例)、1.5 mg/kg 群で 33.3% (2/6 例)、3.0mg/kg 群で 33.3% (2/6 例) に認められた。

死亡例はなく、死亡以外の重篤な有害事象は 2 例 2 件 (壊死性腸炎 [1.5mg/kg 群]、抜管後の呼吸困難 [3.0mg/kg 群]) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上から、体重 500~1000g の早産低出生体重児における本剤 0.75mg/kg 単回投与時の安

全性、及び体重 1000g 超の早産低出生体重児における 3.0mg/kg 単回投与時の安全性に問題は認められなかったとされた。

<機構における審査の概略>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 用法・用量について

機構は、用法・用量の設定に関して、まず、本剤の有効性ならびに安全性それぞれに相関する薬物動態学的パラメータについて申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本剤の有効性と相関するパラメータについて、動物感染モデルを用いた詳細な検討は実施していないため、本剤の *in vitro* 抗真菌作用の特徴より考察を行った。本剤は、アスペルギルス属に対して MIC 以上の濃度において静菌作用を示すが、殺菌作用は認められない。一方、カンジダ属の大部分の菌種に対して MIC 以上の濃度において殺菌作用を示すが、AMPH-B で認められているような明らかな濃度依存性は認められない（殺菌速度は AMPH-B に比べて遅い）。また、本剤の蛋白結合率は約 99.8% と高いため、ヒト血清又はヒト血清アルブミンを添加して測定した MIC は、添加しない場合に比べ 64～128 倍高濃度であった。以上から、本剤の効果発現には、MIC より十分に高い濃度を持続させることが必要であると考えられたため、本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータとして C_{min}/MIC が重要な指標になり得ると考えられた。

本剤の臨床試験成績のうち、有効性の評価と薬物体内動態が同時に検討された国内成人第Ⅱ相試験（試験No.FJ-463-0003、有効性解析対象例 56 例）並びに国内小児第Ⅲ相試験（試験No. FJ-463-FP01、有効性解析対象例 14 例）において、有効性評価と原因真菌の MIC がともに測定された症例が総計 33 例と少なく、疾患別の例数は更に少ないことから、疾患別に有効性評価と薬力学的パラメータ（ C_{max}/MIC 、 C_{min}/MIC 、 AUC/MIC ）の関係を検討することは困難であった。そこで、本剤のアスペルギルス属、カンジダ属の真菌に対する MIC は、一部のカンジダ属真菌を除き、菌種によるばらつきがほとんど認められないことから、個々の症例の原因真菌の MIC の違いを考慮せず、 C_{max}/MIC 、 C_{min}/MIC 、 AUC/MIC の代用として、 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC と有効性との関係を検討することとした。実際に、上記 2 試験において分離された真菌に対する MIC は、*C.krusei* 1 株での 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*C.parapsilosis* 1 株での 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を除き、すべての真菌に対し 0.0078-0.0313 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間であった。その結果、肺アスペルギローマでは、有効例と無効例が混在しており有効性と相関するパラメータ及びその基準となる限界値を見出すことは困難であったが、それ以外の各疾患（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、カンジダ血症、食道カンジダ症及び肺カンジダ症）においては、各パラメータで一定の値（ C_{max} : 3～9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 C_{min} : 0.5～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC : 20～100 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ）以上が得られた症例において有効例の割合が多くなる傾向が認められたが、最もよく有効性と相関する薬物動態パラメータは特定できなかった。また、 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC のいずれを指標とした場合も、十分な値が得られているにも関わらず効果が得られなかった症例が認められ、薬剤の感染病巣への移行、ならびに宿主免疫系の要因によるものと考えられた。特に肺アスペルギローマでは陳旧性肺結核や肺嚢胞など空洞内に菌球が形成されるため、一般的に感染病巣への薬剤の移行性並びにマクロファージ等の炎症免疫細胞の浸潤度は低いと考えられており、十分な血中濃度

が維持されていても有効性が得られない症例があったと考えられる。

なお、Time above MIC (TAM) は、いずれの症例においても 100%であり、有効性と相関する薬物動態パラメータとして利用できなかった。

以上、有効性と相関するパラメータについては、臨床試験成績の結果からは特定できなかったが、非臨床成績の結果から C_{min}/MIC およびその代用として C_{min} が指標となり得ると考えられた。

次に、安全性について、副作用発現例と非発現例における薬物動態パラメータを、照会回答時点で終了していた 32 試験のうち血中濃度が測定された国内臨床試験 3 試験（試験 No.FJ-463-FP01、FJ-463-0003、FJ-463-0006）及び海外臨床試験 4 試験（試験 No.FG-463-21-09、98-0-043、97-0-041、FG-463-21-03）から得られたデータを用いて比較した。その結果、小児 6mg/kg、成人 300mg までの用量において、いずれの薬物動態パラメータも副作用発現例と非発現例の間で差は認められず、さらに、肝機能障害及び腎機能障害それぞれの発現例と非発現例についても同様であった。以上のことから、成人で承認された用法・用量及び小児の申請用法・用量の範囲では、本剤の安全性はいずれの薬物動態パラメータとも相関しないことが示唆された。

機構は、以上の申請者の説明から C_{min} が本剤の有効性と相関する薬物動態パラメータであると仮定すると、投与回数を増やすことで C_{min} を上昇させ、有効性を向上させる可能性があることから、投与回数（1 日 1 回）の妥当性について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤の臨床試験の用法・用量はすべて 1 日 1 回投与であることから、100mg の 1 日 1 回投与のデータから 50mg の 1 日 2 回投与の血中濃度推移をシミュレートした結果、1 日 2 回投与では 1 日 1 回投与と比較し、 C_{max} は約 30%低下し、 C_{min} は約 40%増加することが推察された。1 日 2 回投与の症例がないことから不明であるものの、40%という C_{min} の上昇幅では、有効性向上への寄与は大きくないものと考えられ、安全性については、 C_{max} と相関しないことが示唆されていることから、30%の C_{max} の低下が本剤の安全性向上に寄与する可能性も低いと考える。本剤は 1 日 1 回投与で抗真菌剤として有効性と安全性が示されており、1 日 1 回投与は、小児患者で特に重要である精神的、肉体的負担の軽減の利点、また、医療現場での利便性のメリットもあることから、本剤の投与回数は 1 日 1 回が最適であると判断した。

機構は、上記の申請者の説明に対し以下のように考える。有効性と最も相関する薬物動態パラメータは、臨床試験においては明瞭ではなかったものの、非臨床試験成績等から C_{min} である可能性があるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、投与回数の増加によって得られる C_{min} 上昇の有効性向上への寄与及び C_{max} 低下の安全性向上への寄与は小さいとする申請者の見解は、データが少ない現時点では不明であり、その根拠が明確ではないと機構は考える。既存の注射用抗真菌薬の投与回数は 1 日 1 回であるものの、本剤の作用機序ならびに抗真菌薬としての特徴が既存類薬とは異なると考えられること、本剤の主な対象が重篤で生命に関わる疾患であることも考慮すると、本剤の有用性を最大限に引き出す投与回数の検討がなされるべきであったと考える。臨床試験を通じて、本剤の 1 日 1 回投与における一定の有効性と安全性は示されていると考えられることから、機構は、1 日 1 回の投与法を否定するものではないが、今後、複数回投与の基礎的並びに臨床的検討がなされることが必要であると考え。この点に

については、専門委員の意見も踏まえて判断したい。

機構は次に、本剤の申請小児用量（1.0~6.0mg/kg/日）が、国内第Ⅲ相試験で採用された用法・用量に基づいており、国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、成人用量（50~300mg/日）から、標準体重 50kg を用いた体重換算により設定されている点を踏まえ、この設定の妥当性について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

成人用量から小児用量を設定する手法として、国内試験のデータを用いて体重換算以外に体表面積（BSA）換算等について検討を行った。本剤の薬物動態には線形性が認められることから、用量にかかわらず各症例で固有の値をとると考えられるクリアランスを用いて比較した。体表面積で補正したクリアランスは、国内成人第Ⅱ相試験（試験No.FJ-463-0003：参考資料として追加提出）で 9.711 mL/min/m²、国内成人第Ⅲ相試験（試験No.FJ-463-0006：参考資料）で 9.316 mL/min/m²、国内小児第Ⅲ相試験では 7.277 mL/min/m²と、成人と小児との間に差が認められた。これに対し、体重で補正したクリアランスは、国内成人第Ⅱ相試験で 0.301 mL/min/kg、国内成人第Ⅲ相試験で 0.283 mL/min/kg、国内小児第Ⅲ相試験で 0.286 mL/min/kg と、成人と小児の差は小さかった。従って、体重あたり同量を投与することにより、成人と小児で同様のクリアランスが得られる結果、同様の血漿中濃度が得られると考えられ、本剤においては体重あたりの投与量で成人と体重当たり同量を用いることが適切であると考えられた。

機構は、小児全体として見た場合には申請者の説明は妥当と考えられ、本剤の小児における用法・用量の設定に大きな問題はないと判断する。

機構は、以上の議論を踏まえ、臨床試験における有効性・安全性の結果に基づいて、本剤の申請用法・用量の妥当性を示すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

有効性については、臨床試験において以下の結果が得られた。

小児カンジダ症患者については、国内では最高投与量として 1.0~3.0mg/kg が投与され、有効率は 63.6%（7/11 例）、海外（単独投与例）では最高投与量として 1.0~5.9mg/kg が投与され、有効率は 65.0%（13/20 例）であった。一方、成人カンジダ症の単独投与例では、国内（成人承認申請時の国内第Ⅱ相試験結果）では 25~75mg/日が投与され 78.6%（11/14 例）、海外では 40~400mg/日が投与され 87.1%（183/210 例）が有効であった。

小児アスペルギルス症患者については、国内では最高投与量として 2.6~3.0mg/kg が投与され、3 例全例が有効であり、海外（単独投与例）では最高投与量として 1.5~2.3mg/kg が投与され、有効率は 66.7%（4/6 例）であった。一方、成人アスペルギルス症では、国内では 25~150mg/日が投与され 57.1%（24/42 例）、海外では 50~400mg/日が投与され 74.0%（37/50 例）が有効であった。

これらの成績から、小児では 1.0~6.0mg/kg/日の用量幅で、成人の承認用量であるカンジダ症 50mg/日（重症・難治例には 300mg/日まで増量可）、アスペルギルス症 50~150mg/日（重症・難治例には 300mg/日まで増量可）と同様の有効性が得られると考えた。

安全性について、国内臨床試験及び海外臨床試験における副作用発現率を小児／成人別に下表に示す。

小児及び成人における副作用発現率

適応症	国内第Ⅲ相試験	国内第Ⅱ相試験 ¹⁾	海外臨床試験 ²⁾	海外臨床試験 ²⁾
	小児	成人	小児	成人
有害事象	20/20 (100)	51/67 (76.1)	222/231 (96.1)	938/950 (98.7)
副作用	6/20 (30.0)	21/67 (31.3)	59/231 (25.5)	273/950 (28.7)
重篤有害事象	7/20 (35.0)	9/67 (13.4)	84/231 (36.4)	356/950 (37.5)
重篤副作用	1/20 (5.0)	1/67 (1.5)	12/231 (5.2)	45/950 (4.7)
副作用による中止	1/20 (5.0)	1/67 (1.5)	6/231 (2.6)	39/950 (4.1)

1) 成人承認申請時資料

(%)

2) 米国小児 MTD 試験、侵襲性アスペルギルス症に対する試験、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験、米国第Ⅲ相予防投与試験

国内外とも、副作用発現率に小児患者と成人患者の間で差は無いと考えられ、重篤な副作用の発現率も、国内外の小児患者で差はないと考えられた。また、小児患者における副作用のほとんどは重篤な副作用例も含め成人で認められているものであり、小児に特徴的な副作用は認めなかった。これらのことから、小児と成人で、副作用の発現率及び種類に大きな差異はないと判断した。

投与量別に安全性について、小児における国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験での最高投与量別の副作用発現率を下表に示す。

小児における最高用量別副作用発現率

最高投与量 (mg/kg)	国内第Ⅲ相 試験	海外臨床試験				合計
		米国 MTD 試験	米国第Ⅲ相 予防投与試験	アスペルギル ス症試験	カンジダ症 試験	
≤1.0	3/ 4	3/28 (10.7)	11/39 (28.2)	1/ 2	7/23 (30.4)	22/ 92 (23.9)
1.0< ≤1.5		1/11 (9.1)		5/20 (25.0)	3/ 8 (37.5)	9/ 39 (23.1)
1.5< ≤2.0	2/ 6 (33.3)	0/12 (0)		5/17 (29.4)	4/ 7 (57.1)	9/ 36 (25.0)
2.0< ≤3.0	1/ 7 (14.3)	2/10 (20.0)		7/14 (50.0)	3/ 7 (42.9)	12/ 31 (38.7)
3.0< ≤4.0		1/ 8 (12.5)		0/ 5 (0)	1/ 5 (20.0)	2/ 18 (11.1)
4.0< ≤5.0	0/ 1			2/ 7 (28.6)	0/ 1	2/ 8 (25.0)
5.0< ≤6.0	0/ 2			1/ 2	0/ 1	1/ 3
6.0< ≤7.0				1/ 1		1/ 1
7.0< ≤8.0				1/ 1	0/ 1	1/ 2
8.0< ≤9.0				0/ 1		0/ 1
合計	6/20 (30.0)	7/69 (10.1)	11/39 (28.2)	23/70 (32.9)	18/53 (34.0)	59/231 (25.5)

(%)

国内においては最高投与量として 1.0~6.0mg/kg、海外においては 0.4~8.6mg/kg が投与され、安全性が評価された。最高投与量別の副作用発現率は、国内外ともに用量依存性は認められず、3.0mg/kg を超える用量とそれ以下の用量でも大きな差は認められなかった。

以上の結果より、国内の小児患者で投与された 1.0~6.0mg/kg の用量幅で、本剤は安全に使用できることが示されたと考えた。

機構は、小児の申請用法・用量を用いた臨床試験の結果、有効性、安全性について成人の結果と比較して大きな違いは見られなかったとする申請者の説明は了承するものの、3.0mg/kg を越える用量の使用経験は少ないため、この用量範囲における特に安全性について慎重に判断する必要があると考えた。

(2) 安全性について

1) 高用量における安全性

本剤の高用量範囲（3mg/kg 超）での安全性について検討するため、機構はまず、用量依存的に生じる可能性がある副作用について示すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

用量依存的に生じる可能性がある本剤の副作用を特定するために、1 日平均投与量及び最高投与量別の副作用発現状況を、国内臨床試験（国内小児第Ⅲ相臨床試験、深在性真菌症に対する第Ⅱ相試験 [FJ-463-0003]、重症・難治例を対象とした承認申請後臨床試験 [FJ-463-0006]）及び海外臨床試験（終了した海外 9 試験）について、小児、成人別に検討した。その結果、国内臨床試験の小児（20 例）・成人（102 例）及び海外臨床試験の小児（231 例）においては、1 日平均投与量及び最高投与量別のいずれにおいても高用量で副作用発現率が高くなる傾向は認められず、特に用量依存的に生じる副作用は認められなかった。海外臨床試験の成人（1613 例）においては、静脈炎の発現率は 1 日平均投与量が高くなるにつれて上昇する傾向がみられたが（ $25 < \leq 50\text{mg} : 0.8\%$ （5/627 例）、 $200\text{mg} < : 5.7\%$ （3/53 例））、その他には用量依存的に生じる副作用は認められなかった。国内の小児第Ⅲ相試験において、静脈炎を含めた点滴投与に伴う投与部位における副作用は認められず、海外での臨床試験では小児 2/231 例（0.9%）に静脈炎がみられたが、これらの投与量は 1.0 又は 1.1mg/kg であった。また、1 日平均投与量又は最高投与量が小児、成人でそれぞれ 3mg/kg、150mg を超える高用量でのみ認められた副作用は、小児では、腎機能異常、溢血斑、無力症、そう痒、筋肉痛、事故損傷（accidental injury）、女性化乳房、成人では、腎機能異常、小腸炎、筋無力症、膵炎、胸膜障害、蛋白尿、注射部反応、視力喪失、胆汁うっ滞性黄疸、であったが、いずれも 1 件ずつの報告であった。以上のことから、小児において、1 日 6mg/kg、最大 300mg/日を上限とした投与により、用量依存的に副作用が発現する可能性は低いと考えた。

機構は、申請者から提出されたデータを精査し、その範囲で特に重要な用量依存の副作用が認められないことを確認した。しかしながら、以上の申請者の説明は、そもそも高用量の投与された症例の極めて少ない臨床試験の結果に基づくものであり、高用量範囲においても用量依存の副作用が無いことを証するものではないことに留意するべきと考える。

次に機構は、本剤 6mg/kg/日相当（成人 300mg/日）の投与によって、AUC及び C_{\max} が、動物で肝毒性及び腎毒性が認められる値に近くなることが予測されることから【機構注：審査報告書（衛研発第 3240 号、平成 14 年 8 月 8 日）p8】、臨床試験のデータから、肝機能障害及び腎機能障害の発現と血中薬物濃度との関係を示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害が認められた小児症例は、国内で 3/19 例、海外では 0/40 例であったが、薬物動態パラメータと肝機能障害の有無には一定した関係は確認できなかった。また、腎機能障害が認められた小児症例、成人症例においても、いずれも薬物動態パラメータも腎機能障害発現例と非発現例の間で差はなかった。

機構は、回答として提出されたデータから以下のように考える。腎機能障害が認められた

小児症例は、国内に 19 例中 1 例で認められたのみであるが、この症例のAUC (232.25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)、 C_{max} (20.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、 C_{min} (5.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、腎機能障害の無かった国内小児の各パラメータの平均値(±S.D.):AUC(178.37±145.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)、 C_{max} (13.71±9.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、 C_{min} (3.95±3.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$) よりいずれも高い傾向がみられ、この傾向は、成人の腎機能障害症例(国内 4/95 例、国外 1/145 例)についても同様であった。従って、腎機能障害発現例と非発現例の間で薬物動態パラメータに差がないとする申請者の見解は受け入れがたい。少数症例の所見であるため、明確な結論を導く事は困難であるものの、機構は、腎機能障害のリスクが本剤の血中濃度と関連している可能性については留意が必要であると考え。

また、機構は臨床試験における小児の 6mg/kg 超の使用経験について示すよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

国内の小児第Ⅲ相試験における 6mg/kg 投与例は、同用量投与期間が 1 日間(総投与期間 10 日間)の 1 例(症例番号 1303、3 歳、消化管カンジダ症)及び同用量投与期間が 13 日間(総投与期間 28 日)の 1 例(症例番号 0301、対象外疾患:細菌性肝膿瘍のため有効性対象除外)であった。この 2 例とも有効性判定は「判定不能」であり、副作用はみられなかった。海外臨床試験における小児では、最高用量が 6mg/kg 以上の症例は、有効性解析対象例、安全性解析対象例ともに、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験で 1 例、侵襲性アスペルギルス症に対する試験で 3 例であった。これら 4 例は全例有効と判定され、副作用は 4 例のうち侵襲性アスペルギルス症に対する試験の 2 例に認められた<1 例は(症例 No.249778、5 歳、肺アスペルギルス症、Day63-132 に 7.4mg/kg 投与):重度の GOT 上昇及び GPT 上昇がそれぞれ Day5 及び Day8 に発現し、Day133 の死亡まで回復しなかったが、副作用発現時の用量は 1.5mg/kg であり、高用量の投与により程度が悪化することもなかった。なお、本剤と死亡との因果関係は否定されている。他の 1 例は(症例 No.505771、15 歳、播種性アスペルギルス症、Day516-681 に 6.5~6.9mg/kg の 3 日/週間歇投与、総投与期間 681 日):開始用量 1.5mg/kg/日使用時(Day1-13)に嘔吐、頭痛、そう痒、3.0mg/kg/日使用時(Day14-64)に Al-P 上昇がみられ、以後 4.3mg/kg 週 3 回使用時(Day65-310)に呼吸困難(軽度)、GOT 上昇、GPT 上昇、Al-P 上昇、筋肉痛、無力症、関節痛、肝腫、事故損傷(肋骨骨折)がみられた。このうち Day123 にみられた GPT 上昇(中等度)及び Day307 にみられた GOT 上昇(中等度)の際には本剤の投与は一時中止された。その後 1 回投与量は徐々に増量(週 3 回間歇投与)され、Day516 から Day681(投与終了時)まで 6mg/kg を越えたが(6.5~6.9mg/kg)、当該期間の副作用は女性化乳房 1 件であった。本症例の以上の副作用は、骨折を除きすべて回復した>。

以上より、国内外で 6mg/kg 以上が投与された以上の 6 症例に関して特に問題となる副作用は認められなかったと考え、致死的な疾患である深在性真菌症を対象とする本剤は、ベネフィット/リスクの観点から十分な用量を用いることが小児においても重要であり、小児における最高用量として成人で承認された最高用量である 300mg を体重換算(50kg)した 6mg/kg に設定することに問題はないと判断した。ただし、3.0mg/kg を超える用量の使用経験は少なかったことから、成人と同様、添付文書(案)において用法・用量には、3.0mg/kg を超える用量については重症又は難治性の患者に限ることと記載し、用法・用量に関連する使用上の注意に、「重症又は難治性の患者に対して 1 日 6mg (力価) /kg 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〔国内及び海外で1日6mg（力価）/kgまで増量した使用経験が少ない。〕と明記することとした。

機構は、以上の申請者の説明ならびに対応を概ね了承するものの、高用量を含む申請用法・用量の妥当性については専門協議の議論を踏まえて結論を出したいと考える。

なお、高用量での追加臨床データの必要性について申請者に見解を尋ねたところ、申請者は、高用量が不必要に使用されることなく本剤が適正に使用されるよう医療現場に十分な情報提供を行うとともに、市販後調査の中で高用量の症例を集積したいと回答した。追加臨床データの必要性についても、専門協議における意見を踏まえて対応を検討することとする。

2) 肝機能障害について

予防投与試験（試験番号 98-0-050）における肝機能に関連する有害事象及び副作用の発現率は、小児において FLCZ 群に比して本剤群で高く、本剤群の成人と小児を比較すると、小児で高かったことから、機構は、本剤の小児における肝機能障害のリスクについて申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

小児FLCZ群との比較に関して

本試験での小児における肝機能に関連する有害事象及び副作用発現率は、FLCZ 群（26.7%、2.2%）と比較し本剤群（51.3%、15.4%）において高かったが、肝機能に関連する副作用（本剤群 6 例、FLCZ 群 1 例）はいずれも投与中止に至らず、重篤でもなかった。

本剤群・成人との比較に関して

本剤の肝機能に関連する有害事象及び副作用発現率は、予防投与試験（98-0-050）及び侵襲性アスペルギルス症に対する試験（98-0-046）ならびに国内で実施した試験において、成人と比較し小児において高かった（下表参照）。しかし、本剤群の小児における肝機能に関連する副作用発現率は、重篤副作用については 0～2.9%、投与中止に至った副作用については 0～3.8%であり、成人と同程度であった（重篤副作用については 0.3～1.7%、投与中止に至った副作用については 0.4～3.0%）。また、国内の小児第Ⅲ相臨床試験における本剤の肝機能に関連する副作用はいずれも重篤な副作用ではなく、海外臨床試験（予防投与試験、侵襲性アスペルギルス症に対する試験、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験及び米国小児 MTD 試験）では、肝機能に関連する副作用 42 件のうち、16 件が軽度、14 件が中等度、12 件が高度であり、このうち、重篤な副作用は高ビリルビン血症の 2 件であった。また、今回の申請において安全性評価に用いた試験の合計において、本剤の肝機能に関連する副作用発現率は、小児 12.0%（30/251 例）、成人 8.9%（90/1017 例）であった。

小児における肝機能に関連する副作用発現のリスクについて

以上、小児における本剤の肝機能に関連する副作用発現率は、小児 FLCZ 群、及び本剤群・成人と比較し、やや高くなる傾向が認められた。しかし、重篤副作用及び投与中止に至った副作用の発現率については成人と同様に小児においても低く、また、小児において認められた肝機能に関連する副作用の多くは、軽度又は中等度であった。したがって、小児における本剤の肝機能に関連する副作用発現のリスクは、疾患の重篤性と治療のベネフィット/リスクを考慮した場合、臨床的に大きな問題となるものではないと考えている。

ただし、本剤の主な副作用は、肝機能に関連するものであり、小児においても、本剤投与時には患者の状態を十分観察する必要があるとあり、市販後においても、肝機能に関連する副作用

に留意することが必要と考える。

肝機能¹⁾に関連する有害事象及び副作用の発現率（安全性解析対象）

小児及び成人

試験名（試験番号）	評価例数		有害事象		副作用		重篤副作用		治験薬投与中止に至った副作用		
	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	小児	成人	
予防投与試験 (98-0-050)	本剤群	39	386	20(51.3)	109(28.2)	6(15.4)	16(4.1)	0	1(0.3)	0	4(1.0)
	FLCZ群	45	412	12(26.7)	138(33.5)	1(2.2)	34(8.3)	0	7(1.7)	0	11(2.7)
侵襲性アスペルギルス症 に対する試験(98-0-046)	70	256	36(51.4)	80(31.3)	11(15.7)	21(8.2)	2(2.9)	3(1.2)	1(1.4)	1(0.4)	
カンジダ血症及び侵襲性 カンジダ症に対する試験 (98-0-047)	53	300	15(28.3)	88(29.3)	9(17.0)	48(16.0)	0	5(1.7)	2(3.8)	9(3.0)	
米国小児 MTD 試験 (98-0-043)	69	8	8(11.6)	2(25.0)	1(1.4)	1(12.5)	0	0	0	0	
国内臨床試験 ²⁾	20	67	14(70.0)	13(19.4)	3(15.0)	4(6.0)	0	0	0	0	
国内外臨床試験 合計 ³⁾	251	1017	93(37.1)	292(28.7)	30(12.0)	90(8.9)	2(0.8)	9(0.9)	3(1.2)	14(1.4)	

例数 (%)

小児年齢別

試験名（試験番号）			成人	小児合計	学童	幼児	乳児	新生児
					(6歳以上～ 16歳未満)	(24カ月以上～6歳未 満)	(生後29日 以上～24カ 月未満)	(生後29日 未満)
予防投与試験 (98-0-050)	有害事象	本剤群	28.2 (109/386)	51.3 (20/39)	56.0 (14/25)	55.6 (5/9)	20.0 (1/5)	
		FLCZ群	33.5 (138/412)	26.7 (12/45)	28.6 (8/28)	30.0 (3/10)	14.3 (1/7)	
	副作用	本剤群	4.1 (16/386)	15.4 (6/39)	16.0 (4/25)	22.2 (2/9)	0.0 (0/5)	
		FLCZ群	8.3 (34/412)	2.2 (1/45)	3.6 (1/28)	0.0 (0/10)	0.0 (0/7)	
侵襲性アスペルギ ルス症に対する試 験 (98-0-046)	有害事象	本剤群	31.3 (80/256)	51.4 (36/70)	47.2 (25/53)	66.7 (8/12)	60.0 (3/5)	
	副作用	本剤群	8.2 (21/256)	15.7 (11/70)	9.4 (5/53)	41.7 (5/12)	20.0 (1/5)	
カンジダ血症及び 侵襲性カンジダ症 に対する試験 (98-0-047)	有害事象	本剤群	29.3 (88/300)	28.3 (15/53)	26.3 (5/19)	14.3 (1/7)	26.3 (5/19)	50.0 (4/8)
	副作用	本剤群	16.0 (48/300)	17.0 (9/53)	15.8 (3/19)	0.0 (0/7)	15.8 (3/19)	37.5 (3/8)

% (例数)

- 1) 肝腫(肝腫大), 黄疸, 肝機能検査値異常, GOT 上昇, GPT 上昇, γ -GTP 上昇, ALP 上昇, 高ビリルビン血症(又は総ビリルビン上昇, 直接ビリルビン上昇, 間接ビリルビン上昇), 肝不全, 肝障害, 肝炎, 肝脾腫のいずれかがみられた場合を肝機能異常とした
- 2) 小児: 国内小児第Ⅲ相試験(FJ-463-FP01)
成人: FK463 の深在性真菌症に対する第Ⅱ相試験(FJ-463-0003)
- 3) 国内小児第Ⅲ相試験(FJ-463-FP01), FK463 の深在性真菌症に対する第Ⅱ相試験(FJ-463-0003), 侵襲性アスペルギルス症に対する試験 (98-0-046/FG-463-21-01), カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 (98-0-047/FG-463-21-02), 米国第Ⅲ相予防投与試験(98-0-050), 米国小児 MTD 試験(98-0-043)

機構は、以上の申請者の見解に対して以下のように考える。本剤の主な副作用である肝機能に関連する障害について、小児においては FLCZ と比して本剤で発現率が高いこと、また、本剤を成人に投与した場合より、小児に投与した場合の発現率が高いことは、本剤の小児適応において特に留意すべき点であり、特段の注意喚起が必要であると考え。また、非臨床試験においてみられた肝の変異細胞巢の腫瘍への進展が肝機能障害の継続によるものである

との考察がなされている点から、成人に比べ肝機能障害発現率の高い小児では、腫瘍化のリスクも成人より高い可能性が否定できない。機構は、本剤の対象疾患の重篤性を勘案して、リスク/ベネフィットの観点から本剤の小児適応を必ずしも否定するものではないが、小児に対する本剤の投与については、他の抗真菌薬にて効果が期待できない症例に限定するなどの対応の必要性、注意喚起の方策等について、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

3) アナフィラキシーについて

国内小児第Ⅲ相試験において 20 例中 1 例にアナフィラキシー様反応が見られたことから、機構は、実施中を含む国内外の臨床試験ならびに市販後調査データにおけるアナフィラキシーの発現状況について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

実施した 32 試験（国内 7 試験、海外 25 試験）及び実施中の海外 7 試験、市販後調査データ（使用成績調査・特別調査・自発報告副作用）について、アナフィラキシー発現状況を検討するため以下の 3 基準を設定した。

選択基準 1：「アナフィラキシー」の語が含まれる有害事象の発現した症例

選択基準 2：呼吸困難、血圧低下（あるいはそれらの別表現）の有害事象により投与中止に至った症例（選択基準 1 該当症例を除く）

選択基準 3：アナフィラキシーで見られることのある有害事象（血管浮腫、蕁麻疹、喉頭浮腫、低血圧、意識消失、嘔吐等）が同日に複数発現し投与中止に至った症例（選択基準 1 または選択基準 2 該当症例を除く）

その結果、選択基準 1 に合致した症例は本剤投与例 2401 例中 4 例であった。うち、他剤によるものと考えられた 1 例（26 歳）を除く 3 例（13 歳、37 歳、44 歳）では、本剤との因果関係は否定されなかった。選択基準 2 に合致した本剤投与例は 57 例であり、うち 51 例が侵襲性アスペルギルス症に対する試験（試験番号 98-0-046：32 例）、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験（試験番号 98-0-047:19 例）の 2 試験でみられた。57 例全例において本剤との因果関係は否定され、当該有害事象（呼吸困難、血圧低下）は原疾患あるいは併用薬によるものと考えられた。選択基準 3 に合致した症例は 4 例（いずれも成人）であり、いずれの症例も担当医により本剤との因果関係が否定されなかった。この 4 例における有害事象はそう痒 4 件、発疹 3 件、蕁麻疹 1 件、嘔吐 3 件、アレルギー反応 2 件であった。以上より、選択基準 1、2 又は 3 のいずれかに合致した症例は 2.7%（65/2401 例）であり、このうち担当医により本剤との因果関係が否定されなかった症例は 0.3%（7/2401 例）であった。なお、フルコナゾール（FLCZ）を対照とした比較試験 4 試験（本剤群 932 例、FLCZ 群 787 例）において、選択基準 1、2 又は 3 のいずれかに合致した症例は、本剤群 8 例（0.9%）、FLCZ 群 8 例（1.0%）であり、因果関係が否定されなかったものは、このうち本剤群 1 例（0.1%）、FLCZ 群 2 例（0.3%）であった。実施中の 7 試験においては、選択基準 1、2 又は 3 のいずれかに合致した症例は 1112 例中 4 例（0.4%）報告されていたが、盲検下にあるため評価できなかった。一方、使用成績調査・特別調査においては、選択基準 1、2 又は 3 のいずれかに合致した症例は 4.4%（9/204 例）あり、それらの症例のうち因果関係が否定されなかった症例は 2 例であったが、1 例（84 歳）は皮膚症状（紅斑及びそう痒症）のみであり、1 例（73

歳)は本剤投与終了後 22 日目に発現したショック・呼吸不全であるため、申請者はいずれも本剤によるアナフィラキシー症例ではないと考えた。

副作用自発報告においては、2002 年 12 月の販売開始後、2004 年 9 月末現在までに本剤が投与された症例数を、出荷数量と市販後調査における平均総投与量から延べ約 11 万人と推定し、この期間に自発報告された副作用症例 314 例を対象として検索を行った。選択基準 1 に合致した症例は 7 例、選択基準 2 に合致した症例は 7 例、選択基準 3 に合致した症例は 1 例であった。これら計 15 例のうち 10 例(選択基準 1 の全 7 例及び選択基準 2 の 3 例)については、本剤によるアナフィラキシーあるいはその可能性があると考えられた。残りの 5 例は、いずれも低血圧を伴わず、皮膚症状のみ 1 例、意識レベルの低下・消失 4 例であり、アナフィラキシーとは考えられなかった。以上から、自発報告においては、選択基準 1、2 又は 3 のいずれかに合致した症例は 15 例で 0.014%(15/11 万例)と推定され、10 例(0.009%)についてはアナフィラキシーが発現した可能性が否定できなかった。

以上、使用成績調査・特別調査及び自発報告の成績からも、本剤によるアナフィラキシーが発現する頻度は高くないと申請者は考える。

機構は、提出された個々の症例の情報を精査した上で、本剤によるアナフィラキシーの症例は存在するものの、現在までの投与経験の中ではその頻度は高くないとする以上の申請者の説明を概ね了承した。しかし、海外臨床試験(侵襲性アスペルギルス症に対する試験)の小児症例においても、本剤投与直後に重篤な低酸素症、低血圧を呈した症例が 70 例中 1 例(No.262776)に見られており(事象発現後も本剤の投与が継続されたため上記選択基準には合致しない)、機構は、小児におけるアナフィラキシーの発現状況について、なお注意深い監視が必要であると考ええる。

(3) その他

1) 低出生体重児、新生児への開発計画について

機構は、本剤の低出生体重児、新生児への開発予定について申請者に尋ね、申請者は以下のように回答した。

低出生体重児、新生児は、免疫機能が未成熟であるため種々の感染症に罹患しやすいことが知られており、特に早産、先天性奇形、IVH 長期留置の場合に深在性真菌症が発生することが多い。また、低出生体重児、新生児における用法用量の確立された全身性抗真菌薬はないことから、低出生体重児、新生児においても本剤の必要性があると考ええる。しかしながら、低出生体重児、新生児を対象とした治験は、倫理的な観点および対象となる患者が少なく、実施が困難であることから、低出生体重児、新生児については、市販後の使用実態の中で該当する症例の情報が得られた場合、必要に応じて医療現場に情報を提供していくこととする。

一方、海外では既に早産低出生体重児での検討がなされており、更に、日本の新生児の年齢定義とは異なるものの、新生児カンジダ症患者()における 試験が計画されていることから、将来本試験で得られる低出生体重児ならびに新生児の薬物体内動態、安全性及び有効性の成績についても医療現場に提供していく予定である。

以上の申請者の回答に対し、機構は以下のように考える。低出生体重児、新生児は、高齢者、造血器疾患・悪性腫瘍(及びその治療)、その他の免疫不全状態患者と並んで、深在性

真菌感染症の代表的なハイリスクグループの一つである。当該年齢患者における本剤を含む全身性抗真菌薬の必要性は明らかであり、実際に医療現場において使用されている実態も存在する。当該年齢グループの特殊性による臨床試験の困難性は理解されるものの、ICHの合意に基づく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に基づき、本邦においても、今後本剤の開発計画に、低出生体重児及び新生児を組み入れることが望まれる。

2) 予防適応の開発計画について

機構は、本剤の予防適応の開発予定の有無について申請者に尋ね、申請者は以下のように回答した。

本邦では予防適応を持った全身性抗真菌薬はないものの、2003年2月に公表された深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編. 医歯薬出版株式会社;2003）では、各領域における診断と治療のフローチャートの中に予防投与についての項目が設けられており、その必要性に関する記述もあり、特に血液内科領域で予防投与が行われている実態もある。また、米国での造血幹細胞移植患者を対象とした予防投与試験（試験番号：98-0-050）において、本剤の真菌感染症予防効果はフルコナゾールに対して統計学的に有意に優ることが示されていることから、本邦における医療実態及び本剤の予防投与試験成績より、予防適応の承認取得は意義あるものと認識しており、今後、効能・効果の一部変更申請を考慮したい。なお、欧米諸外国では、本剤の造血幹細胞移植患者における真菌感染予防の適応を承認取得（カンジダのみ）又は申請準備中である。

機構は上記の申請者の回答について、以下のように考える。抗真菌薬の予防投与については、疾患領域や患者背景等により、その必要度が異なる可能性が示唆されているものの、その必要性について十分なエビデンスが収集されていない領域も多いと考える。この旨は、申請者が引用しているガイドラインにも記載されている。不必要な抗微生物薬の投与は、耐性誘導の危険性や患者に対し副作用のリスクを負わせることになることから、予防投与については、その投与対象については慎重に議論する必要があると考える。

3) 販売名に関して

申請者は、25mgバイアルについては、「小児用」の文字を販売名に付して申請している。しかしながら、25mgバイアルと50mg若しくは75mgバイアルは添加物等も含め全く同一の製剤であること、医療機関においては同一製剤を何規格も在庫し難いと思われることから、25mgバイアルについても成人の用量調節等に使用可能なよう「小児用」の文字を削除し、「ファンガード点滴用25mg」とし、また、効能・効果についてもファンガード点滴用50mg、同75mgと同様とするよう指示したところ、申請者はこれを了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備、治験薬の管理不備（被験者の使用状況を確認する治験薬管理表が作成されていなかった）、症例報告書と原資料（診療録及び検査伝票）との不整合が認められたものの、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判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について上記のような審査を行った結果、下記のとおり、本剤に小児の用法・用量を追加承認して差し支えないと判断するものの、用量の上限や安全性に関する情報提供の方法等については、専門協議における議論も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

[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]	1.成人 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。] 2.小児 アスペルギルス症： 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1～3mg(力価)/kg 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6mg(力価)/kg を上限とする。 カンジダ症： 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1mg(力価)/kg 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 6mg(力価)/kg 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、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。]

審査報告（2）

平成 18 年 1 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ファンガード点滴用 25mg、同 50mg、同 75mg
[一 般 名]	ミカファンギンナトリウム
[申 請 者]	富山フジサワ株式会社（現：アステラス製薬株式会社）
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 30 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 薬効と相関する薬物動態学的パラメータと 1 日 1 回投与の妥当性について

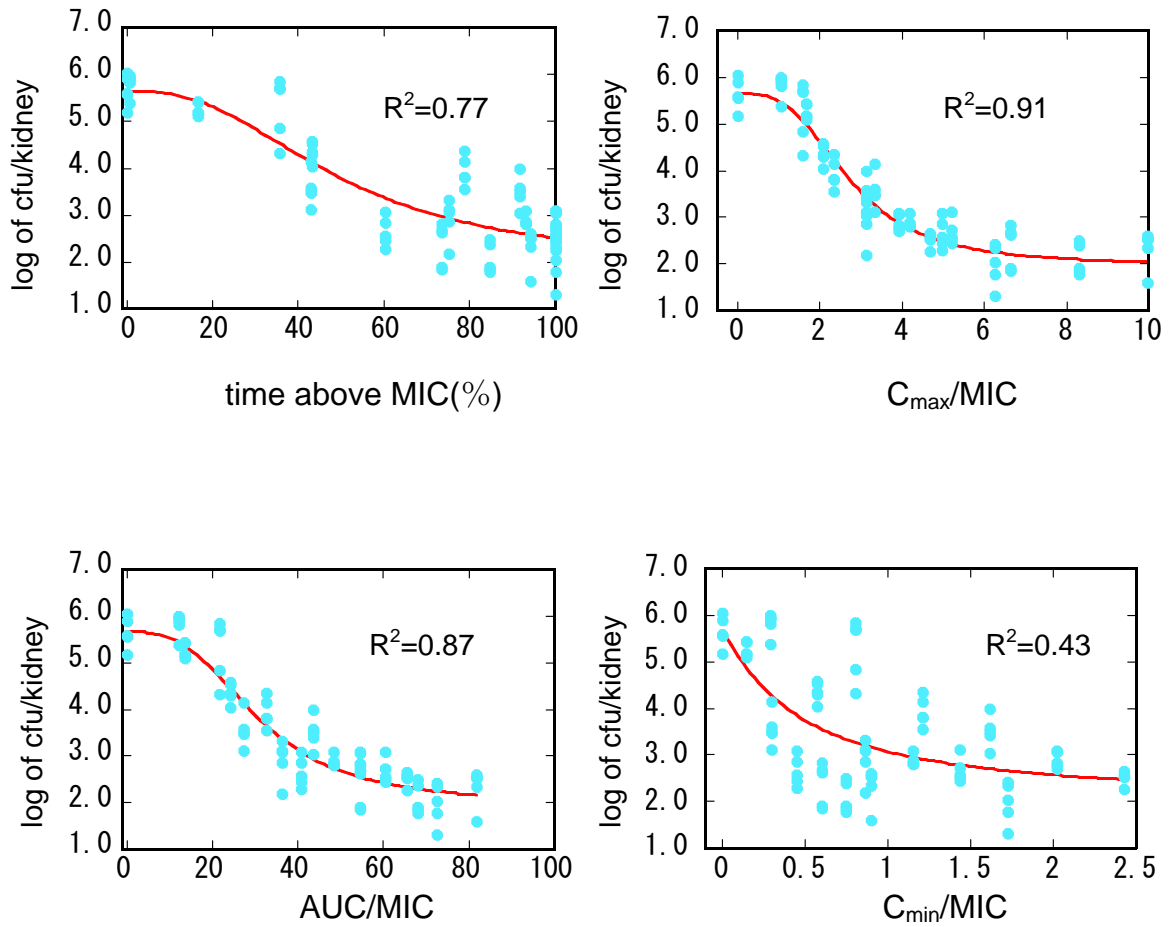
申請者は、本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータは、*in vitro*試験成績に基づき C_{min}/MIC と述べているにもかかわらず、本剤の投与方法を 1 日 1 回投与として申請している。機構は、本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータが C_{min}/MIC であれば、その投与方法は 1 日 1 回ではなく、複数回投与とした方がより高い効果が得られると考える。今般提出された試験成績から、1 日 1 回投与における安全性・有効性は確認できるものの、更に良い投与方法について検討する必要性について機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より、 C_{min}/MIC が薬効と相関するパラメータであるとする、本剤の用法・用量（1 日 1 回投与）については、分割投与などを含め至適投与法のさらなる検討が必要であるとの意見が述べられた。

機構は、本剤の至適用法について感染動物モデルなどによる再検討を実施するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

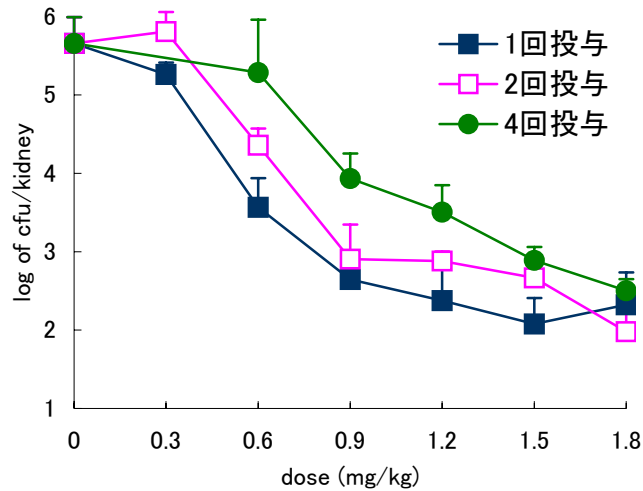
本剤の薬効と最も相関するパラメータについては、現在は C_{max}/MIC 及び AUC/MIC であると考えている。その根拠は 2005 年 2 月～2005 年 5 月（報告書は回答時点で作成中）に実施した以下の試験結果のとおりである。シクロフォスファミドにより顆粒球を減少させたマウスに *C.albicans*を静脈内接種したマウス播種性感染モデルに、接種 1 時間後から本剤を 1 回、2 回及び 4 回投与群に分けて投与した。初回投与の 24 時間後に腎を摘出し、腎内生菌数を測定した。また、感染 10 日後の生存数より各群の生存率を求め、延命効果を評価した。さらに PK/PD パラメータと薬効との相関を腎内生菌数の減少効果より解析した。

その結果、腎内生菌数と time above MIC、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC 及び C_{min}/MIC との相関係数はそれぞれ 0.77、0.91、0.87、0.43 となり（Sigmoid E_{max} -model）、 C_{max}/MIC 及び AUC/MIC が薬効と相関する PK/PD パラメータと推定された。



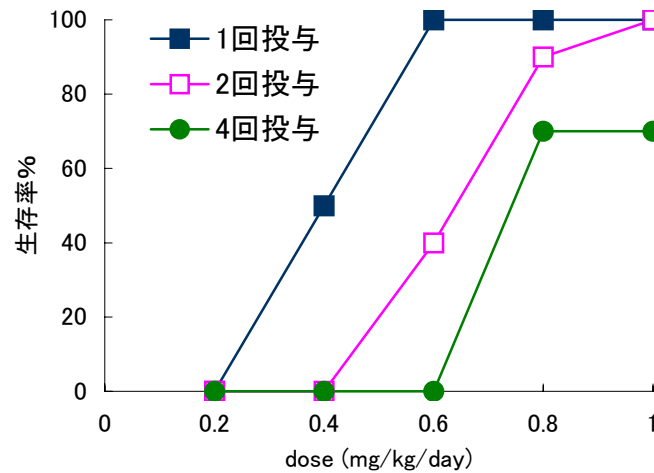
本剤の PK/PD パラメータとマウス腎内生菌数の減少効果

また、分割投与については、いずれの投与回数も投与量の合計が 1.8mg/kg では、無治療群に比べ約 1/1000 に生菌数を減少させ、効果の最大値であると推定された。合計投与量が 0.6mg/kg から 1.5mg/kg では、いずれの用量でも分割投与により腎内生菌数の減少効果は減弱した。



本剤の分割投与回数・投与量とマウス腎内生菌数の減少効果

延命効果については、1回投与群では0.4mg/kg以上、2回投与群では1mg/kgの投与量で生存率が100%となった。0.4mg/kgから0.8mg/kgのいずれの投与量においても分割投与により生存率が低下した。



本剤の分割投与回数・投与量と延命効果（感染10日後の生存率）

以上の感染モデル動物による検討から、本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータは C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC が重要と判断された。 AUC は投与量に依存し、投与回数によって変動せず、 C_{max} は投与回数が少ないほど高くなるため、本剤の分割投与によって更なる有効性を期待することは困難であると考えられた。

機構は、平成16年9月24日に実施した初回面談前より、本剤の薬効と最も相関するパラメータについては着目をしており、初回面談前に申請者に対し提示した事前照会事項においてもこの件を文書にて照会している。これに対して、当時、申請者は、初回面談事前照会並びに初

回面談後の追加照会に対する回答においては、非臨床試験 (*in vitro*) 成績から、 C_{min}/MIC が本剤の薬効と最も相関するパラメータであると述べているが、詳細なデータについては提示していなかった。機構は、薬効と相関するパラメータを特定するに際し根拠となるデータが明示されていないこと、また、もし申請者の見解が真実であるとするれば、申請者が設定した1日1回投与という用法は C_{min}/MIC が薬効と相関する薬物の投与方法としては適切ではない可能性が高いと考え、明らかに申請者とは見解を異にしていた。このため専門協議において、専門委員に機構の見解の妥当性について意見を聞いた上で、今回の照会をするに至っている。一方、申請者は初回面談事前照会事項回答等において、臨床試験成績からは有効性と相関するパラメータを特定できなかったものの、非臨床成績から C_{min}/MIC 及びその代用として C_{min} が指標となり得ると述べ、その後、他のパラメータの関与については言及していなかったが、専門協議後の指示事項に対する反論として既に行っていた非臨床試験データを初めて提示して、他のパラメータの関与がより大きいと説明したものである。機構は、審査途中の照会等を受けて追加試験を実施することは構わないが、申請者は回答に十分な根拠がないため追加試験を実施するのであれば、その旨を回答内容に含めるべきであったと考える。また、今般提出された試験結果は、平成17年5月に得られているものであり、その結果が初回面談事前照会事項回答における自らの理論を覆すものであることからすれば、本結果が得られた段階で既提出の回答を変更するなどの対応をすべきであったと考える。しかしながら、実際には上記の通り申請者は何ら対応を取ることなく、機構から再度照会を受けてから初めて本データを提示するに至った。機構は、データに基づいた最終的な申請者の見解は了承し得るものの、この対応は、良い薬剤は、より良い形で少しでも早く必要とする患者の手元に届けようとするべき製薬企業の立場として適切とは言い難いと考え。この結果がタイムリーに提示されていれば、本剤の審査はより迅速に進行していたと考えられ、このような対応が取られたことは遺憾である。

(2) 本剤の小児における高用量の安全性と市販後調査について

本剤の開発の過程においては、 3.0mg/kg を超える用量の使用経験が少ないことから、この用量範囲における安全性については慎重に判断する必要があると考えるものの、市販後の更なる情報収集を付した上で対象疾患の重篤性を考慮し、最大用量を1日 6mg/kg として差し支えないという機構の見解は専門協議において支持された。また、専門委員より、高用量に限らず、通常用量においても肝機能障害等については成人に比して小児でやや発現率が高い傾向が認められていることから小児に関して幅広く安全性データを収集するべきであるとの意見が述べられた。

機構は、申請者に市販後の情報収集の方策について尋ねた。

申請者は、これに対し、肝機能に関する事象を重点調査事項とする使用成績調査の概要を示した。

機構は、これを了承した。

(3) 本剤投与による肝障害と肝変異細胞巣の発生の関連性について

今般申請された小児用量取得に関する審査中に、本剤が新有効成分として申請された際の審査において審査センター（当時）が指示していた非臨床試験において、ラット肝変異細胞巣（Foci）が腫瘍へと進展することが確認された旨、申請者より報告された。そこで、機構は、

臨床試験において認められている本剤投与による肝機能障害と肝変異細胞巢の発生の関連性について精査するために、ラットにおける個体ごとの肝機能検査値と肝変異細胞巢の発生、腫瘍発生の関連を示すデータの有無について申請者に求め、申請者より以下の回答を得た。

個体ごとの肝機能検査値と腫瘍発生との関連を直接的に示すデータはないが、肝変異細胞巢の一部が腫瘍に進展するものと考えられることから、肝機能検査値と肝変異細胞巢の発生の関連を示すことによって、肝機能検査値と腫瘍発生との関連も明らかにできるものと考えている。既に実施済みの試験データより、肝変異細胞巢を有する動物と有しない動物で肝機能検査値及び肝組織障害の程度を比較したところ、肝変異細胞巢を有する動物では、有しない動物に比べ、肝機能検査値及び肝組織障害の程度共に高い傾向が示された。また、肝変異細胞巢の発生には、このような肝機能障害が長期間継続することが必要であると考えられることから、臨床においても本剤による継続的な肝機能障害を避けることが、肝変異細胞巢の発生及び発癌リスク回避につながると考える。

機構は、これに対し、以下の通り考える。申請者が根拠としているデータは、肝変異細胞巢を有している動物において肝機能検査値異常の程度が重度であったという事実であり、肝変異細胞巢の前駆症状として肝機能障害が認められるという点については、確認されていない。個体ごとのデータを見ると、比較的肝機能検査値や肝組織障害の程度が低い動物においても肝変異細胞巢が認められている例もあり、肝変異細胞巢の発生については肝機能障害以外の要素が関与している可能性もある。しかしながら、長期にわたる継続的な肝機能障害が肝変異細胞巢を誘引する可能性は否定できない。よって、臨床使用において定期的に肝機能検査値をモニターしながら投与を行うことは、適切な対応と考える。

さらに機構は、申請者に対して今後とも肝変異細胞巢の発生原因については継続して研究を行うことを求め、申請者はこれを了承した。

また、機構は、肝変異細胞巢について、①これまでに臨床的に本剤が使用された症例における肝変異細胞巢あるいは肝腫瘍発生と関連がありそうな有害事象の報告の有無と、②他の抗真菌薬の毒性試験において、同様な所見が認められているか否かについて申請者に調査を指示し、申請者より以下の回答を得た。

①については、肝変異細胞巢あるいは肝腫瘍発生と関連がありそうな有害事象として、肝細胞癌、肝硬変及び線維化肝について、国内外臨床試験、国内市販後調査及び米国市販後自発報告のデータを調査したが、本剤投与との関連性が否定できない有害事象は認められなかった。②については、国内で承認されている全ての全身性抗真菌薬及び海外で承認されているカンディン系抗真菌薬（*casporfungin*）について、調査を実施した。その結果、ポリコナゾールにおいてはラット及びマウスのがん原性試験において、肝変異細胞巢の増加及び肝腫瘍の増加が認められていた。また、フルコナゾール及びテルビナフィンにおいてはラットのがん原性試験において肝腫瘍の増加が認められた。一方、反復投与試験において肝変異細胞巢が確認された薬剤はなかった。

以上より、機構は、本剤の使用にあたり、少なくともただちに発癌の危険性はないものと考ええるものの、本剤の肝変異細胞巢誘発能について十分留意する必要があると考える。感染症治療薬においては、耐性菌出現を最小限に留める観点から、漫然と長期に使用することは好ましくないのは当然であるが、本剤においてはそれに加え、この肝変異細胞巢誘発能についても留意し、そのリスクベネフィットを熟考した上で、必要最小限度の使用を行うべきであると考え

る。また、本剤については、アムホテリシン B 等、本剤以前の抗真菌薬に比べ、副作用が少ないことから、医療現場において、他の抗真菌薬に比して安易にかつ漫然と使用されている実態があるとの旨が専門委員から指摘されている点も踏まえ、添付文書等において本剤の安全性に関する情報を適切に情報提供していく必要があると考える。

(4) 小児における本剤の第一選択薬としての位置づけについて

小児においては成人に比して肝機能障害発現率が高いこと、肝変異細胞巢の腫瘍化に関する非臨床試験成績から、小児においては腫瘍化のリスクも成人より高い可能性が否定できないと機構は考える。そこで、機構は、小児に対し本剤を使用する際には、他の抗真菌薬で効果が期待できない症例に限定するなどの対応の必要性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員からは、本邦において上市している薬剤のうち、アムホテリシン B については腎機能障害等の問題から使用し難い症例もあること、またアゾール系薬については小児等に対する安全性は確立されていないとされていることから、既存の類薬と本剤とを比較した場合、本剤が第一選択薬となる場合も考えられる。よって、必要な症例については第一選択薬として使用できるように配慮する必要がある、本剤の対象を限定することは適切ではないとの意見が述べられた。ただし、本剤を第一選択薬として使用する場合には、そのリスクとベネフィットについて十分考慮する旨の十分な注意喚起が必要であるとの意見も述べられた。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新用量医薬品（小児に対して）であることから、再審査期間は4年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

IV. 審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
4. (ii) <機構における審査の概略>(2) 1)高用量における安全性、32 行目	肝機能障害が認められた小児症例は、国内で 3/19 例、海外では 0/40 例であったが、...	肝機能障害が認められた小児症例は、国内で 3/19 例、海外では 0/40 例 (<u>AUC算出症例</u>) であったが、...
4. (ii) <機構における審査の概略>(2) 1)高用量における安全性、32 行目 40～41 行目	...この傾向は、成人の腎機能障害症例（国内 4/95 例、国外 1/145 例）についても同様であった。...	...この傾向は、成人の腎機能障害症例（国内 4/95 例、国外 1/145 例 (<u>AUC算出症例</u> ））についても同様であった。...