日本標準商品分類番号
８７６１７９

200●年●月改訂（第12版）
2006年6月改訂

キャンディン系抗真菌剤

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

注射用ミカファンギンナトリウム

Funguard® 25mg・50mg・75mg for Infusion

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯　法　：遮光した密封容器，室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後３年）

	点滴用25mg
承認番号	21800AMZ10356
薬価収載	2006年6月
販売開始	2006年7月
国際誕生	2002年10月

	点滴用50mg	点滴用75mg
承認番号	21400AMZ00623	21400AMZ00624
薬価収載	2002年12月	2002年12月
販売開始	2002年12月	2002年12月
国際誕生	2002年10月	2002年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	1バイアル中	
	成分・分量	添加物
ファンガード点滴用 25mg	ミカファンギンナトリウム 25mg（力価）	乳糖 200mg pH 調節剤
ファンガード点滴用 50mg	ミカファンギンナトリウム 50mg（力価）	
ファンガード点滴用 75mg	ミカファンギンナトリウム 75mg（力価）	

2. 製剤の性状

本剤は白色の塊で生理食塩液，ブドウ糖注射液に溶解したときのpH及び浸透圧比は下表のとおりである．

濃度	溶解液	pH	浸透圧比*
25mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約1
50mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約1
75mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約1
150mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約1
300mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約1
25mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約1
50mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約1
75mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約1
150mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約1
300mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約1

*生理食塩液に対する比

【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
造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防

【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．

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：
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．

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．

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：
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．

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．]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の使用に際しては，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること．

(2)成人に対しては，下記の点に注意すること．

アスペルギルス症及びカンジダ症：

1)重症又は難治性の患者に対して 1 日 300mg（力価）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（力価）を超える用量での使用経験がなく，また，海外でも 1 日 300mg（力価）の用量での使用経験が少ない．］

2)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．

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

1)好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること．

2)体重 50kg 以下の患者に対しては，体重換算で 1 日あたり 1mg（力価）/kg を超えないこと．

(3)小児に対しては，下記の点に注意すること．

アスペルギルス症及びカンジダ症：

1)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．］

2)体重 50kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 300mg（力価）を超えないこと．

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

1)好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること．

2)体重 50kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 50mg（力価）を超えないこと．

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者

(2)肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある．］

2.重要な基本的注意

(1) 定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと［本剤投与中の患者で肝機能障害，黄疸があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)．また，動物試験において肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている（「その他の注意」の項参照)］．

(2)小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること．

(3)本剤の予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更する，又は本剤を増量するなど適切な処置を行うこと．

(4)本剤投与開始後において，原因菌がアスペルギルス属又はカンジダ属でないことが明確になった場合，又は本剤投与で効果が認められない場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと．

3.副作用

国内臨床試験において，成人67例中，副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は12例（17.9%)に12件報告され，その内訳は，静脈炎2件（3.0%），関節炎，血管痛，悪寒，頭痛，高血圧，動悸，下痢，軟便，発疹，丘疹性皮疹各1件（1.5%）であった．臨床検査値の異常変動は，Al-P上昇4.5%（3/67），BUN上昇4.5%（3/67），γ-GTP上昇3.0%（2/66），ALT(GPT)上昇3.0%(2/67)，クレアチニン上昇3.0%（2/67）等であった．

国内臨床試験において，小児20例中，副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は1例（5.0%）にアナフィラキシー様反応が報告された．臨床検査値の異常変動は，AST（GOT）上昇15.0%（3/20），ALT（GPT）上昇15.0%（3/20），γ-GTP上昇10.5%（2/19）等であった．

（用法・用量追加時：2006年4月）

(1)重大な副作用

1) **血液障害**：白血球減少(頻度不明注)），好中球減少(1.1%)，溶血性貧血（血管内溶血を含む)，血小板減少(いずれも頻度不明注))があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，溶血性貧血については，投与開始直後にあらわれることもあるので，溶血が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

2) **ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明注））があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，口内異常感，呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し，必要に応じて気道の確保，アドレナリン，ステロイド，抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと．

3) **肝機能障害，黄疸**：AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明注））があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

4) **急性腎不全**：急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明注））があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

注)頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない．

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，Al-P上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇	
代謝異常		カリウム上昇，カリウム低下	低カルシウム血症，低マグネシウム血症
血液		好酸球増多	
皮膚		発疹	
循環器		高血圧，動悸	
消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐
腎臓		BUN上昇，クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下
その他		静脈炎，関節炎，血管痛，悪寒，頭痛	CK(CPK)上昇，ミオグロビン上昇，発熱

注）頻度不明：臨床検査の実施例数が少ない，自発報告，あるいは海外のみで認められた副作用のため頻度が算出できない．

［参考］海外臨床試験

1)アスペルギルス症及びカンジダ症[注)]

真菌感染症患者で安全性が評価された症例799例（成人676例，小児123例)中289例（36.2%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた．主な副作用は，AST(GOT）上昇41件（5.1%），ALT（GPT)上昇38件(4.8%),Al-P上昇35件(4.4%)，嘔吐31件（3.9%），嘔気29件（3.6%），白血球減少26件（3.3%），低マグネシウム血症26件（3.3%）等であった．

注）最小有効用量検討試験，侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験，カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験．下表は，これらの試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した．

	5%以上	1～5%未満
肝臓	AST（GOT）上昇	ALT（GPT）上昇，Al-P上昇，高ビリルビン血症
代謝異常		低マグネシウム血症，低カルシウム血症，高クロール血症，低カリウム血症
血液		白血球減少，血小板減少，貧血
皮膚		発疹
循環器		血管拡張，高血圧
消化器		嘔吐，嘔気，下痢
腎臓		クレアチニン上昇，BUN上昇
その他		発熱，腹痛，無力症，さむけ，静脈炎，頭痛

2)造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防[注)]

造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例425例(成人386例，小児39例)中64例（15.1%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた．主な副作用は，高ビリルビン血症14件（3.3%），嘔気10件（2.4%），下痢9件(2.1%),低カリウム血症8件(1.9%)，発疹8件（1.9%）等であった．

注）米国第Ⅲ相予防投与試験．下表は，本試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した．

	5%以上	1～5%未満
肝臓		高ビリルビン血症
代謝異常		低マグネシウム血症，低カリウム血症，低リン酸塩血症
血液		白血球減少
皮膚		発疹
消化器		嘔吐，嘔気，下痢
その他		腹痛

4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量に留意するなど慎重に投与すること．

5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

(2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）において母乳中に移行することが報告されている．（「薬物動態」の項参照）］

6.小児等への投与

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．（国内での使用経験はない．海外臨床試験では，低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向が見られている.「薬物動態」の項参照)．小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること．

7.適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解時，泡立ちやすく，泡が消えにくいので強く振り混ぜないこと．

(2) **投与時**：光により徐々に分解するので直射日光を避けて使用すること．また，調製後，点滴終了までに6時間を超える場合には点滴容器を遮光すること．（点滴チューブを遮光する必要はない．）

溶解後の光安定性

濃度	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後
50mg（力価）/100mL 生理食塩液	光分解物（%）	0.05未満	2.61	6.58
	力価残存率(%)	100	96.6	88.8
300mg（力価）/100mL 生理食塩液	光分解物（%）	0.05未満	0.70	2.52
	力価残存率(%)	100	98.7	96.7
50mg（力価）/100mL	光分解物（%）	0.05未満	1.14	4.46

濃度	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後
ブドウ糖注射液(5w/v%)	力価 残存率(%)	100	98.0	93.6

保存条件：遮光なし，室温，室内散光下（3,000ルクス）

(3) **配合禁忌**：本剤は他剤と配合したとき，濁りが生じることがある．また，本剤は塩基性溶液中で不安定であるため，力価の低下が生じることがある．表１に配合直後に濁りが生じる主な薬剤を，表２に配合直後に力価低下が生じる主な薬剤を示す．

表１ 配合直後に濁りが生じる主な薬剤

塩酸バンコマイシン，硫酸アルベカシン，硫酸ゲンタマイシン，トブラマイシン，硫酸ジベカシン，塩酸ミノサイクリン，シプロフロキサシン，メシル酸パズフロキサシン，シメチジン，塩酸ドブタミン，塩酸ドキサプラム，ペンタゾシン，メシル酸ナファモスタット，メシル酸ガベキサート，チアミンジスルフィド・塩酸ピリドキシン・酢酸ヒドロキソコバラミン，メナテトレノン，乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン，塩酸ドキソルビシン

表２ 配合直後に力価低下が生じる主な薬剤

アンピシリン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アシクロビル，ガンシクロビル，アセタゾラミド

8. その他の注意

(1) ラットに4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）などの上昇と単細胞壊死などの肝障害像が認められた[1]．なお，3ヶ月間反復静脈内投与試験の32mg/kg投与群及び6ヶ月間反復静脈内投与試験の20及び32mg/kg投与群では，これら所見に加え，肝変異細胞巣の増加も認められたが，3ヶ月間反復静脈内投与試験の20mg/kg投与群では肝変異細胞巣は認められなかった[2)~4)]．また，ラットに32mg/kgを6ヶ月間反復静脈内投与し，その後18ヶ月間休薬した試験及び3ヶ月間反復静脈内投与し，その後21ヶ月間休薬した試験において，対照群に比べ肝細胞腫瘍の有意な増加が認められた．また，ラットに6ヶ月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．一方，10mg/kg投与群にこれらの所見は認められなかった．なお，ラットに20及び32mg/kgを3ヶ月及び6ヶ月間反復静脈内投与したときの平均AUCは，ヒトに300mg/日を投与したときAUCのそれぞれ2.2倍及び3.5倍に相当する．

(2) イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2，10及び32mg/kg，9ヶ月間）において，中及び高用量群に精子細胞及び精母細胞の障害による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，高用量群ではこれら所見に加え精細管上皮（セルトリ細胞）の空胞化が認められた[5]．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，雌雄親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頭部管上皮の空胞化，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[6]．

(3) *In vitro*試験において，本剤はイトラコナゾールとの併用によりイトラコナゾールのクリプトコックス・ネオフォルマンス[注)]に対する作用を減弱させた[7]．

注）クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である．

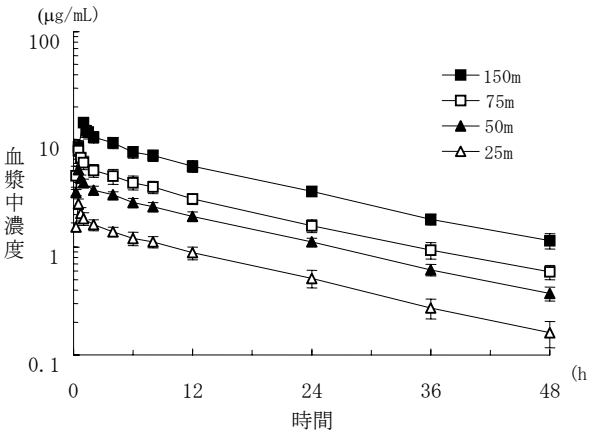
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1）単回投与[8]

健康成人23例に本剤25mg，50mg及び75mgを30分あるいは150mgを1時間かけて静脈内持続投与したとき，血漿中未変化体のAUCは投与量に比例して増加した．血漿中濃度は投与終了時に最高となり，消失半減期は13.9時間であった．



薬物動態学的パラメータ

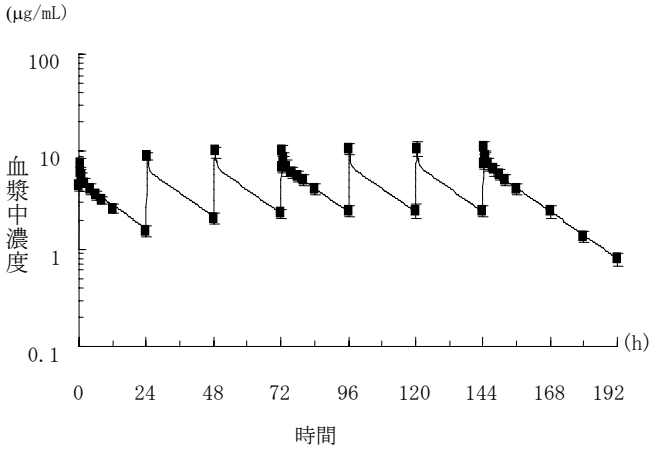
投与量 (mg)	例数	tmax (h)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	6	0.5±0	2.52±0.28	34.3±5.8	14.0±1.2
50	6	0.5±0	5.23±0.38	74.3±6.2	14.2±1.2
75	6	0.5±0	7.90±1.35	106.5±13.4	13.3±0.7
150	5	1.0±0	14.30±1.31	216.6±23.1	14.0±0.9
25～150	23	－	－	－	13.9±1.0

－：算出せず　　（平均値±S.D.）

注）本剤の承認された成人の1日用量はアスペルギルス症：50～150mg（重症又は難治性では300mgまで），カンジダ症：50mg（重症又は難治性では300mgまで）である．

2）反復投与[8]

健康成人6例に本剤75mgを1日1回，7日間，30分間かけて静脈内持続投与したとき，血漿中未変化体濃度は第4日には定常状態に達し，最終投与時のCmaxは10.87 μg/mL，消失半減期は14.0時間であった．血漿蛋白結合率は99.8%以上であった．



(2) 高齢者 [9]

高齢者 10 例（平均 71 歳，66～78 歳）及び非高齢者 10 例（平均 22 歳，20～24 歳）に本剤 50mg を 1 時間かけて静脈内持続投与すると，血漿中未変化体濃度は高齢者群，非高齢者群とも同様な推移を示し，両群間で Cmax， $AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$及び蛋白結合率に差はみられなかった．

(3) 深在性真菌症患者（成人）[10]

深在性真菌症の患者 65 例に本剤 12.5mg，25mg，50mg，75mg， 100mg 及び 150mg を反復投与したとき，消失半減期は 13.5 時間であり，各投与量間で差はみられなかった．

注）本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では300mgまで),カンジダ症:50mg（重症又は難治性では 300mg まで)である．

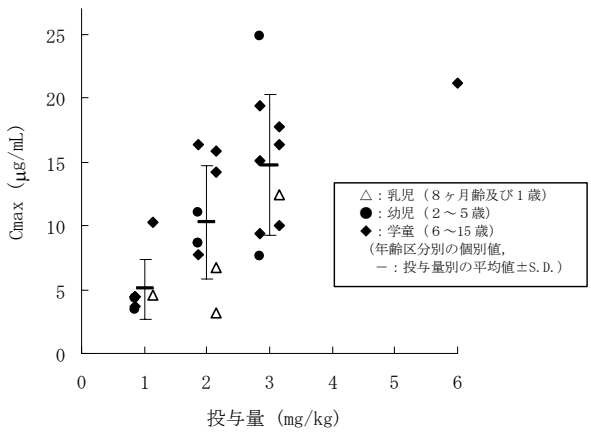
(4) 深在性真菌症患者（小児）[11]

深在性真菌症の 8 ヵ月～15 歳の小児患者 19 例（のべ 26 例）に本剤 1mg/kg（7 例），2mg/kg（9 例），3mg/kg（9 例）及び 6mg/kg（1 例）を 1～3 時間かけて静脈内持続投与したとき，定常状態での Cmax は，投与量に比例して増加した．消失半減期は 13.1 時間であった．乳児 (3 例) の血漿中濃度は幼児，学童に比べてやや低い傾向がみられた．

薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	7	5.03±2.33	13.0±1.8
2	9	10.25±4.45	12.3±1.9
3	9	14.76±5.52	14.4±3.2*
6	1	21.11	11.3
1～6	26	－	13.1±2.4

－：算出せず　　（＊：n＝8，平均値±S.D.）



(5) 深在性真菌症患者（低出生体重児：外国人における成績）[12]

深在性真菌症の584～2014gの低出生体重患者22例に本剤 0.75mg/kg，1.5mg/kg及び3mg/kgを30分以上かけて単回静脈内持続投与した。低出生体重児のCmaxは小児より低く，半減期は短かった．

薬物動態学的パラメータ

体重 (g)	投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg･h/mL)	CLt (mL/min/kg)	$t_{1/2}$** (h)
500-1000	0.75	4	1.31±0.31	8.8±1.4	1.32±0.21	5.5
>1000	0.75	6	2.53±0.92	16.5±9.0	0.97±0.82	8.0
>1000	1.5	6	4.51±1.34	44.1±24.0	0.64±0.15*	7.8*
>1000	3	6	9.28±5.31	59.5±29.0	1.19±1.32	8.2

*：n=5，**：調和平均値　　（平均値±S.D.）

(6) 移植患者（外国人における成績）[13) 14)]

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，米国では本剤 12.5～200 mg を，また英国では 3～8 mg/kg(約 230～600 mg)を 1 日 1 回，1 時間かけて反復静脈内持続投与した．定常状態（投与 7 日目）における未変化体の AUC は投与量に比例し，消失半減期はいずれの投与量においてもほぼ一定した値であった．

定常状態時の薬物動態学的パラメータ

投与量		例数	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
米国 (mg)	12.5	7	3.9±7.3	15.6±11.6	9.9±1.8
	25	8	4.8±2.7	24.4±7.5	13.8±4.0
	50	7	6.4±5.7	49.0±11.1	12.5±2.6
	75	8	8.3±4.8	66.1±20.6	13.2±4.4
	100	7	28.2±22.9	110.0±31.8	13.9±3.1
	150	8	17.6±8.4	166.4±49.3	13.1±2.5
	200	8	26.5±20.7	208.3±65.5	15.9±4.8
英国 (mg/kg)	3	8	21.1±2.8	234±33.6	14.0±1.4
	4	10	29.2±6.2	339±72.2	14.2±3.2
	6	8	38.4±6.9	479±157	14.9±2.6
	8	8	60.8±26.9	663±212	17.2±2.3

（平均値±S.D.）

注）本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では300mgまで),カンジダ症:50mg（重症又は難治性では 300mg まで)である．

2．代謝 [15～18)]

代謝物として 8 種類が同定又は推定された．ミカファンギンは主に肝で代謝を受けると考えられるが，ヒトの尿及び糞中にミカファンギンの側鎖の水酸化体（M5）が主代謝物として投与量の 3.7%排泄された．M5 はチトクローム P450 の CYP1A2，2B6，2C 及び 3A により生成し，その他，カテコール体（M1）はミカファンギンからサルファターゼにより，メトキシ体（M2）は M1 から COMT（catechol O－methyltransferase ）により，開環体（M3）はミカファンギンから水溶液中で非酵素的に生成すると考えられた．

3．排泄 [15) 19)]

〈外国人における成績〉

ミカファンギンは主に糞中に排泄され，外国人の健康成人 6 例に ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウム 28.3 mg を 1 時間かけて静脈内持続投与したとき，投与

後 7 日までの尿及び糞中放射能の排泄率はそれぞれ投与放射能の 7.36%及び 43.80%であった．尿中及び糞中には未変化体がそれぞれ投与放射能の 0.70%，11.71%排泄され，他は代謝物であった．なお，血漿中放射能濃度の推移は投与終了時で 2.29μg eq./mL，投与後 24 時間で 0.84μg eq./mL，投与後 7 日で 0.19μg eq./mL となった．投与後 42～51 日では，投与後 7 日の約 1/8 である 0.023μg eq./mL まで減少した．

［参考］

乳汁中移行[20)]

哺育中ラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1 mg/kg 静脈内投与したとき，乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間で最高濃度となり，その濃度は血漿中放射能濃度と同程度であった．また，投与後 24 時間以後は 1.4 日の半減期で血漿中放射能濃度と並行して消失した．

【臨床成績】

1. 国内における成績

1）成人

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値 (最小-最大)	有効例/ 症例数	有効率 (%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	26 (8-56)	6/10	60.0
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	56 (11-57)	6/8	—
	肺アスペルギローマ	39.5 (18-56)	10/16	62.5
	小計	39.5 (8-57)	22/34	64.7
カンジダ属	カンジダ血症	17 (14-28)	3/3	—
	食道カンジダ症	8 (7-29)	5/5	—
	小計	15.5 (7-29)	8/8	—
合計		28.5 (7-57)	30/42	71.4

2）小児

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値 (最小-最大)	有効例/ 症例数	有効率 (%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	27.5 (20-35)	2/2	—
	侵襲性肺アスペルギルス症 (疑) 注1)	36	1/1	—
	小計	35 (20-36)	3/3	—
カンジダ属	カンジダ血症	37 (18-56)	1/2	—
	カンジダ血症 (疑) 注2)	11 (9-56)	4/5	—
	肺カンジダ症 (疑) 注3)	20 (8-21)	2/3	—
	小計	16 (8-56)	7/10	70.0
合計		20 (8-56)	10/13	76.9

注 1)臨床症状及び画像所見から侵襲性肺アスペルギルス症が強く疑われたもの．

注 2)血清診断（β-D-グルカン陽性）及び臨床症状からカンジダ血症が強く疑われたもの．

注 3)血清診断（β-D-グルカン陽性あるいは抗原検査陽性），臨床症状及び画像所見から肺カンジダ症が強く疑われたもの．

2. 海外における成績

1）成人

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値 (最小-最大)	有効例/ 症例数	有効率 (%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	34 (7-126)	32/39	82.1
	副鼻腔アスペルギルス症	17 (14-29)	1/3	—
	アスペルギルス血症	17	1/1	—
	小計	33 (7-126)	34/43	79.1
カンジダ属	カンジダ血症	15 (5-56)	72/83	86.7
	食道カンジダ症	17 (7-42)	85/92	92.4
	肺カンジダ症	15 (5-22)	2/3	—
	口腔咽頭カンジダ症	12	1/1	—
	小計	17 (5-56)	160/179	89.4
合計		17 (5-126)	194/222	87.4

2）小児

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値 (最小-最大)	有効例/ 症例数	有効率 (%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	12 (7-27)	1/3	—
	アスペルギルス血症	30 (28-32)	2/2	—
	小計	27 (7-32)	3/5	—
カンジダ属	カンジダ血症	24 (7-56)	8/12	66.7
	食道カンジダ症	32.5 (17-42)	4/4	—
	小計	25 (7-56)	12/16	75.0
合計		27 (7-56)	15/21	71.4

3) 予防投与

全身性真菌感染症予防成功率（Full Analysis Set）

		ミカファンギン群	FLCZ 群	予防成功率の差（ﾐｶﾌｧﾝｷﾞﾝ群 － FLCZ 群）	95% CI
全　例		340/425 (80.0)	336/457 (73.5)	＋ 6.5%	(0.9%, 12.0%)
移植の型	同種移植	157/220 (71.4)	175/256 (68.4)	＋ 3.0%	
	自家・同系移植	181/203 (89.2)	161/201 (80.1)	＋ 9.1%	
	移植なし	2/ 2			

予防成功例数/症例数(%)

予防成功例数：　治験薬投与終了時までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)，強い疑い(Probable)，あるいは疑い(Suspected)が認められず，かつ試験終了時(治験薬投与終了後 4 週間)までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)あるいは強い疑い(Probable)が認められなかった症例

【薬効薬理】

1．抗真菌作用

深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属及びアスペルギルス属に対して幅広い抗真菌スペクトルを有し，フルコナゾール及びイトラコナゾール耐性のカンジダ属に対しても強力な *in vitro* 活性を示す[21~23]．カンジダ属に対する作用は殺菌的であり，アスペルギルス属に対しては発芽抑制及び菌糸の伸長抑制作用を示す[23)24)]．

マウスの播種性カンジダ症，口腔・食道カンジダ症，播種性アスペルギルス症及び肺アスペルギルス症において高い防御又は治療効果を示す[25~30]．

2．作用機序

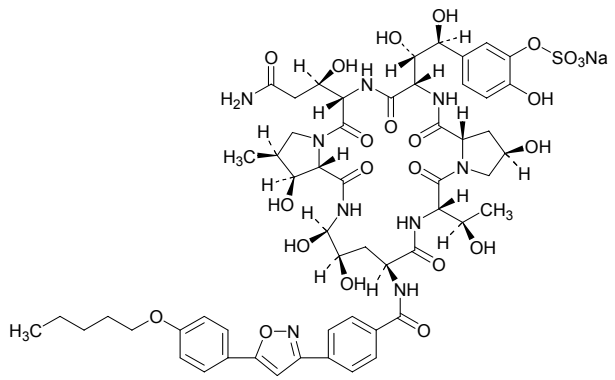
真菌細胞壁の主要構成成分である 1,3-β-D-glucan の生合成を非競合的に阻害する[24]．

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミカファンギンナトリウム
Micafungin Sodium (JAN)　**略号**：MCFG
(WHO recommended INN：Micafungin)

化学名：Sodium5-[(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

構造式：



分子式：$C_{56}H_{70}N_9NaO_{23}S$　　**分子量**：1292.26

融　点：明確な融点を認めない．

分配係数：0.39（pH7，1-オクタノール／水系）

性　状：ミカファンギンナトリウムは白色の粉末である．水及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，メタノールに溶けにくく，アセトニトリル，エタノール（95）及びジエチルエーテルにほとんど溶けない．吸湿性である．

【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．

【包装】

25mg（力価）点滴用：　10バイアル
50mg（力価）点滴用：　10バイアル
75mg（力価）点滴用：　10バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1．主要文献

1)西村信雄：社内報告書（DIR020071)
2)志賀敦史：社内報告書（DIR020073)
3)西村信雄：社内報告書（DIR020075)
4)志賀敦史：社内報告書（DIR020077)
5)長島吉和：社内報告書（DIR020079)
6)勝亦芳裕：社内報告書（DIR020081)
7)二木芳人ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）58，2002 [FUN00121]
8)東　純一ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）155，2002 [FUN00129]
9)東　純一ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）148，2002 [FUN00128]
10)山野勝弘ほか：社内報告書（DIR020062)
11)片島正貴ほか：社内報告書（DIR060001)
12)James Keirnsほか：社内報告書（DIR060002)
13)寺川雅人ほか：社内報告書（DIR020063)
14)寺川雅人ほか：社内報告書（DIR020064)
15)藤原友一ほか：社内報告書（DIR020065)
16)白神歳文ほか：社内報告書（DIR020066)
17)白神歳文ほか：社内報告書（DIR020067)
18)石井育子ほか：社内報告書（DIR020068)
19)寺川雅人ほか：社内報告書（DIR020069)
20)白神歳文ほか：社内報告書（DIR020070)
21)Tawara, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. **44**(1)57, 2000 [FUN00003]
22)Uchida, K. et al.：J. Antibiotics **53**（10）1175，2000 [FUN00009]
23)池田文昭ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）8，2002 [FUN00114]
24)山口英世ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）20，2002 [FUN00115]
25) Ikeda, F. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. **44**（3）614，2000 [FUN00004]
26)松本　哲ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）30，2002 [FUN00116]
27)Maesaki, S, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. **44**（6）1728，2000 [FUN00006]
28)中井 徹ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）48，2002 [FUN00119]
29)Matsumoto, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. **44**（3）619，2000 [FUN00005]
30) 松本　哲ほか：日本化学療法学会雑誌 **50**（S-1）37，2002 [FUN00117]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　営業本部DIセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1）効能・効果（案）

今回，追加改訂する部分を下線で表示した.

○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
○造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防

2）設定の根拠

ミカファンギンは，本邦では成人及び小児において「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」の適応が承認されている。現在小児について同一の適応を承認申請中である。

今回申請した新たな効能・効果（案）である「造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防」は，**米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**において得られた以下の結果に基づき設定した。

米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］

米国及びカナダにて 19[redacted] 年 [redacted] 月より，小児及び成人の造血幹細胞移植患者を対象として，ミカファンギンの真菌感染症予防効果（有効性）及び安全性を検討するため，フルコナゾール（FLCZ）を対照とした**米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**を実施した。対象は，造血幹細胞移植を受ける患者で真菌感染症を有さず，治験薬投与開始前 72 時間以内に全身的抗真菌剤の投与を受けていない患者とした。用法･用量は，ミカファンギン 50 mg（体重 50 kg 未満は 1.0 mg/kg）又は FLCZ 400 mg（体重 50 kg 未満は 8.0 mg/kg）を 1 日 1 回，1 時間点滴静注とした。

その結果，全身性真菌感染症の予防成功率は，ミカファンギン群で 80.0%（340/425 例），FLCZ 群で 73.5%（336/457 例）であり，その予防成功率の差（ミカファンギン群－FLCZ 群）は 6.5%（95%CI： 0.9%～12.0%）で 95%CI の下限が 0%を超えていたことから，ミカファンギン群での予防成功率は FLCZ 群より有意に優ることが示された。安全性については，治験薬との因果関係が否定されなかった副作用の発現率は,ミカファンギン群で 15.1%（64/425 例），FLCZ 群で 16.8%（77/457 例）であり，両群の副作用発現率はほぼ同じであった。

以上，**米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**の結果より，本剤の造血幹細胞移植患者における真菌感染症予防効果及び安全性が確認された。

本邦では成人において「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」の適応が承認されており，本剤のアスペルギルス症及びカンジダ症の治療に対する有効性・安全性は既に確立している。

本剤の体内動態は，成人及び小児において，日米民族間で大差なく類似していることが確認されており，アスペルギルス属及びカンジダ属による深在性真菌症に対する治療効果，安全性

についても日本と海外との間に差は認められなかった。また，**米国第Ⅲ相予防投与試験**［98-0-050］及び造血幹細胞移植後の真菌感染症を対象とした国内外の研究報告から，日米間における原因真菌の菌種分布に大きな差はなく，本剤の臨床分離株に対する薬剤感受性についても大きな差はないことが確認された。さらに，日米における造血幹細胞移植の医療環境の違い，疾患の類似性について検討した結果，患者背景，移植手技等，医療環境に違いは認められるものの本剤の有効性・安全性に大きく影響するほどのものではなく，また，日米における真菌感染発症のリスクに大きな地域差はないと考えられた。

以上のことから，**米国第Ⅲ相予防投与試験**［98-0-050］の成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1）用法・用量（案）

今回，追加改訂する部分を実線で表示した。

1．成人

〇アスペルギルス症：

通常，成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150 mg（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 300 mg（力価）を上限とする．

〇カンジダ症：

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．

〇造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

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．

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

〇アスペルギルス症：

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．

〇カンジダ症：

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．

〇造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

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．

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） 設定の根拠

米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］の結果，成人及び小児の造血幹細胞移植患者において，50mg（体重 50 kg 未満は 1 mg/kg）の 1 日 1 回点滴静注により，以下に示すように本剤の真菌感染症予防効果が確認された。

米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］における有効性主要評価項目である予防成功率はミカファンギン群が 80.0%（340/425 例），FLCZ 群が 73.5%（336/457 例）であり，ミカファンギン群が 6.5%上回った（**表 1.8.2-1**）。両群の予防成功率の差の 95%信頼区間は 0.9～12.0%と算出されたことから，ミカファンギンは真菌感染症の予防において FLCZ に対し有意に優ることが示された。

予防成功率を移植の型別に解析したところ(**表 1.8.2-1**)，自家・同系移植では予防成功率の差は+9.1%（95%CI: : 2.1～16.0%）となり，前述の主解析の結果と同様にミカファンギン群の予防効果は FLCZ 群に対し統計学的に有意に優った。一方，同種移植では予防成功率の差は+3%（95%CI: : -5.3～11.3%）であった。95%CI の下限（-5.3%）は-10%を下回っておらず，かつ，ミカファンギン群の方が FLCZ 群より予防成功率が高かったことから，同種移植においてもミカファンギンの真菌感染予防効果は FLCZ に劣らないと考えられた。

表 1.8.2-1　全身性真菌感染症の予防成功率（有効性主要評価項目）

		ミカファンギン群	FLCZ 群	予防成功率の差 (ﾐｶﾌｧﾝｷﾞﾝ群－FLCZ 群)	95%信頼区間
全例		80.0% (340/425)	73.5% (336/457)	+ 6.5%	0.9%，12.0%
移植の型	同種移植	71.4% (157/220)	68.4% (175/256)	+ 3.0%	-5.3%，11.3%
	自家･同系移植	89.2% (181/203)	80.1% (161/201)	+ 9.1%	2.1%，16.0%
	移植なし	2/2			

解析対象：FAS

数字は，予防成功率%（予防成功例数／解析対象例数）

ミカファンギン群の 2 例には移植が行われなかったため，当該症例は FAS には採用したが PPS からは除外

治験期間中に発生した全身性真菌感染症（Proven, Probable）を移植の型及び菌種別に**表 1.8.2-2** に示した。移植全体でみると，カンジダ症（Proven 及び Probable）の発症率は，ミカファンギン群 0.9% （4/425 例），FLCZ 群 0.4% （2/457 例）であり，両群ともに予防効果が認められた。一方，アスペルギルス症（Proven 及び Probable）の発症率はミカファンギン群 0.2%（1/425 例），FLCZ 群 1.5% （7/457 例）であり，ミカファンギン群では FLCZ 群に比べ低かった。真菌感染発症例は全例が同種移植であった。

表 1.8.2-2　移植の型及び菌種別の真菌感染症発生率

移植の型	菌種	ミカファンギン群	FLCZ 群
全体		425	457
	Proven	6 (1.4)	8 (1.8)
	Aspergillus species	0 (0.0)	4 (0.9)
	Candida species	4 (0.9)※	2 (0.4)※※
	Fusarium species	1 (0.2)	2 (0.4)
	Zygomyces species	1 (0.2)	0 (0.0)
	Probable	1 (0.2)	3 (0.7)
	Aspergillus species	1 (0.2)	3 (0.7)
同種移植		220	256
	Proven	6 (2.7)	8 (3.1)
	Aspergillus species	0 (0.0)	4 (1.6)
	Candida species	4 (1.8)	2 (0.8)
	Fusarium species	1 (0.5)	2 (0.8)
	Zygomyces species	1 (0.5)	0 (0.0)
	Probable	1 (0.5)	3 (1.2)
	Aspergillus species	1 (0.5)	3 (1.2)
自家・同系移植		203	201
	Proven	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable	0 (0.0)	0 (0.0)
移植なし		2	0
	Proven	0 (0.0)	
	Probable	0 (0.0)	

解析対象：FAS

数字は，発症例数（%）

※ 3 例は治験薬投与期間中に発症（起因菌は *Candida lusitaniae*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*），残り 1 例は投与終了後の観察期間に発症（起因菌は *C. glabrata*）

※※ 2 例とも治験薬投与期間中に発症（起因菌は *Candida krusei, C. parapsilosis*）

効能・効果（案）の設定根拠で述べた理由により，本試験成績を日本人に外挿することは可能と判断したことから，FLCZ に対して有意に優る真菌感染予防効果を示した 50mg の 1 日 1 回点滴静注を成人の用法・用量として設定した。また，小児においては，成人の 50mg に相当する 1mg/kg の 1 日 1 回点滴静注を用法・用量として設定した。

これまでの非臨床および臨床試験の結果から，国内での治療投与における成人（小児）の用法・用量は，通常量としてカンジダ症は 50mg/日（1mg/kg/日），アスペルギルス症は 50～150mg/日（1～3mg/kg/日）と設定している（**成人概要 p.529**，**小児 CTD1.8.2**）。今回，予防投与において設定した用法・用量は，カンジダ症では治療投与と同一用量とし，アスペルギルス症については，治療投与の最低用量，すなわちカンジダ症と同じ 50mg/日（1mg/kg/日）としている。

上述の**米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**の結果をもとに設定した 50mg/日（1mg/kg/日）が，カンジダ症およびアスペルギルス症予防の用法・用量として妥当と判断した根拠について，以下に示した。

(1) 薬動力学パラメータの観点から

ミカファンギンの薬動力学解析を目的として実施した *C. albicans* によるマウス播種性感染モデルを用いた非臨床試験において，本剤の薬効は C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC と比較的高い相関性を示し，さらに同投与量では分割投与に比べて 1 回の投与量が多いほど有効性が高くなる傾向が示されたことから，ミカファンギンの薬効を評価する上で重要な薬物動態パラメータは濃度（C_{max}/MIC）あるいは曝露量（AUC/MIC）と考えられた（**小児 CTD2.7.3 p.51** 参照）。ミカファンギンによるカンジダ感染の予防効果は，血管内に侵入したカンジダ属菌種を血中で殺菌することにより発現するものと考えられるが，本モデルにおいても，本剤の投与が尾静脈から菌接種 1 時間後の感染初期段階であることから，血中に存在する *C. albicans* に殺菌的に作用することで薬効を発現したと考えられる。したがって，本モデルでの検討結果より得られた薬効と相関するパラメータ（C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC）は，治療の効果発現のみならず予防投与による効果発現にもある程度反映されるものと推察した。

なお，本剤はアスペルギルス属に対してカンジダ属に対するような殺菌的作用を有していないが，本剤のカンジダ属に対する作用機序とアスペルギルス属に対する作用機序が同一であること，さらに本剤と同じキャンディン系薬剤であるカスポファンギンでは，*A. fumigatus* によるマウス呼吸器感染モデルを用いた検討により，C_{max}/MIC が最もよく薬効と相関する薬物動態パラメータであると報告されていることから [1]，アスペルギルス属についても *C. albicans* と同様に C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC が重要な薬物動態パラメータと考えられた。

一方，臨床においては，食道カンジダ症を対象としてミカファンギン 150mg 1 日 1 回連日投与（150mgQD 群）と 300mg 隔日投与（300mgQOD 群）における有効性を比較した結果，その有効性はほぼ同等であった [2]。本試験では MIC を基にした薬物動態パラメータの解析は実施していないが，ミカファンギン 150mg QD 群とミカファンギン 300mg QOD 群の有効性がほぼ同等であったことは，臨床においても AUC/MIC が重要なパラメータであることを支持するものと考えられる。したがって，これらミカファンギンの非臨床試験及び臨床試験の結果から，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 が重要であると考えられるが，ミカファンギンの臨床における薬物動態パラメータ（C_{max}/MIC 及び AUC/MIC）の目標値を設定するためには，更なる非臨床及び臨床試験データの収集と解析が必要と考えられる。

今回の予防投与における申請用量の 50mg は治療投与時の投与量（カンジダ症: 50mg，アスペルギルス症: 50～150mg）の範囲内であることより，予防投与においても十分に効果が得られる投与量と考えられるが，前述のように本剤が有効性を得るには濃度（C_{max}/MIC）及び曝露量（AUC/MIC）が重要な薬物動態パラメータであることから，予防効果を評価する上で，少なくとも MIC を上回る濃度あるいは曝露量を得ることが重要と考えられた。そこで，本申請での用法・用量である 50mg/日（小児は 1 mg/kg/日）が薬動力学的にみてこの目標を達成する上で妥当なものであるかどうかを検討した。

ミカファンギンは血清蛋白に対する結合率が高く，通常培地における MIC（**表 1.8.2-3**）に比べ，ヒト血清又はヒト血清アルブミン添加培地での MIC は 64～128 倍高くなる。したがって，ヒトでの蛋白結合を考慮した場合，*C. albicans*（MIC_{90}:0.0313μg/mL）及び，*A. fumigatus*

（MIC_{90}:0.0313μg/mL）に対する MIC_{90} は 2～4μg/mL になると推定される（**成人概要 p.475**）。一方, マウスの *C. albicans* による全身感染モデル及び *A. fumigatus* による呼吸器感染モデルにおける本剤の最小有効血漿中濃度は，それぞれ 0.16～0.26μg/mL，0.55～0.80μg/mL であった（**成人概要 p.256, p.261**）。当該試験で使用した菌株に対する本剤の MIC は 0.0313μg/mL（*C. albicans*）及び 0.0078μg/mL（*A. fumigatus*）であり，蛋白結合を考慮した MIC は約 2～4μg/mL 及び 0.5～1μg/mL に相当すると考えられた。したがって，前記の *C. albicans* による全身感染モデルではこの蛋白結合を考慮した MIC よりも低い血漿中濃度で有効性が認められ，*A. fumigatus* による呼吸器感染モデルではほぼ同じ血漿中濃度で有効性が認められた。

次に，ヒトにおいては，成人に 50mg/日投与したときの C_{max} は約 5μg/mL，トラフ濃度は約 1μg/mL 以上であり，更に AUC から算出した平均血漿中濃度（=AUC/投与間隔）は約 2.5μg/mL であった（**成人概要 p.306**）。このことより，成人に 50mg/日投与したときの血漿中濃度は，前記のヒト血清又はヒト血清アルブミン添加時の MIC_{90}（2～4μg/mL）及び感染モデル動物での最小有効血漿中濃度（*C. albicans*：0.16～0.26μg/mL，*A. fumigatus*：0.55～0.80μg/mL）を十分に上回っていた。一方, 小児に 1mg/kg/日投与したときの C_{max} は約 5μg/mL, トラフ濃度は約 1μg/mL 以上であり，成人と同様の体内動態を示した（**小児 CTD M2.5.4.4.2 p.21**）。

以上のことから，本剤の予防投与における用法・用量である 50mg/日（小児は 1mg/kg/日）投与により，予防効果を評価する上で重要な薬物動態パラメータであるカンジダ属及びアスペルギルス属に対する MIC 及び非臨床試験から推定される有効血中濃度を十分上回ると考えられ，成人及び小児において予防効果を示す用量と考えられた。

表 1.8.2-3　ミカファンギンの *in vitro* 抗真菌活性

菌種	株数	MIC_{90}（μg/mL）
A. fumigatus	39	0.0313
A. niger	11	0.0313
A. flavus	11	0.0313
A. terreus	6	0.0156
C. albicans	55	0.0313
C. albicans（FLCZ 耐性）	4	0.0313
C. tropicalis	42	0.0625
C. glabrata	36	0.0313
C. krusei	11	0.125

成人概要 p234，p238 より

(2) 予防投与と治療投与における有効用量の観点から

マウスの *C. albicans* による全身感染モデル及び *A. fumigatus* による呼吸器感染モデルに対するミカファンギンの防御効果（ED_{50}）を**表 1.8.2-4** に示した。*A. fumigatus* によるマウス呼吸器感染モデルにおいて，感染 1.5 時間後から投与を開始した場合と感染 24 時間後から投与を開始した場合の防御効果（ED_{50}）は，それぞれ 0.32mg/kg と 1.21mg/kg であり，ED_{50} に約 3 倍の用量差が認められた。一方，*C. albicans* によるマウス全身感染モデルでは，投与開始時期による用量差は認められなかった。

ちなみに, マウスの *A. fumigatus* による呼吸器感染モデルにおける感染 1.5 時間後投与の ED_{50}

（0.32mg/kg）を単回投与した時のマウスの血漿中濃度は，C_{max} が 0.81μg/mL，トラフ濃度が 0.05μg/mL 以下であり，ヒトにおける 50mg/日投与時の血漿中濃度はその濃度を十分に上回っていた（**成人概要 p.282**）。

表 1.8.2-4　マウス感染防御効果に及ぼす投与開始時間の影響

感染菌株（モデル）	感染防御効果（ED_{50}: mg/kg）	
	感染 1 又は 1.5 時間後	感染 24 時間後
A. fumigatus IFM40836（呼吸器感染モデル）	0.32	1.21
C. albicans 16007（全身感染モデル）	0.13	0.18

成人概要 p.254，p.260 より

アスペルギルス症は呼吸器感染を主としており，空気中に浮遊している胞子が肺胞に定着し菌糸を血管（肺組織）内へ伸ばすことから肺に感染が始まり，菌糸を伸ばすにつれて組織障害及び炎症細胞の浸潤が起こり，肺内に病巣が形成される。本剤のアスペルギルス属に対する作用は静菌的であることから，感染が進行した状態では，病巣への移行性や菌糸の伸長状態など様々な要因が本剤の薬効発現に影響を及ぼすが，感染の初期段階では本剤が作用する上で複雑な要因がなく，また肺に定着した菌から菌糸が伸長する段階を抑制することができるため，より低い用量で有効性が認められたと推察された。一方，カンジダ症は血液感染を主としていることから，感染初期と感染が進行した時期においても，その病態はアスペルギルス症ほど大きな差はなく，更に本剤のカンジダ属に対する作用が殺菌的であることから，投与開始時期によって有効用量に差が認められなかったと推察された。すなわち，アスペルギルス症の予防投与においては，治療投与より低い用量で予防効果が得られ，カンジダ症の予防投与においては，治療投与と同じ用量で予防効果が得られると考えられた。

（3）まとめ

- **米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**において，本剤 50 mg/日の真菌感染予防成功率は 80.0%と FLCZ 群の 73.5%より有意に優っていた。さらに，アスペルギルス症（Proven 及び Probable）の発症率はミカファンギン群 0.2%（1/425 例），FLCZ 群 1.5%（7/457 例）であり，ミカファンギン群では FLCZ 群に比較して，その発症率が低かった。
- ヒトに 50 mg/日投与したときの血漿中濃度は，*C. albicans*，*A. fumigatus* に対する *in vitro* でのヒト血清又はヒト血清アルブミン添加時の MIC_{90} 及びこれら感染モデル動物での有効血漿中濃度を十分に上回っていた。
- カンジダ症の予防投与においては，治療投与と同じ用量で予防効果が得られると考えられた。本剤 50 mg/日は，カンジダ症の治療における通常用量であり，十分な感染予防効果が得られる用量と考えられた。
- アスペルギルス症の予防投与においては，治療投与より低い用量で予防効果が得られると考えられた。アスペルギルス症に対する治療投与の通常用量は 50～150 mg/日であり，50 mg/日は治療投与の最低用量であるが，感染前または感染初期に投与される条件下では，

十分な感染予防効果が得られる用量と考えられた。

以上のことから，造血肝細胞移植後のアスペルギルス属およびカンジダ属の予防に対する本剤の用法・用量として，成人では 50 mg/日，小児では 1 mg/kg/日を設定することは妥当であると考えた。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1）使用上の注意（案）

今回，追加改訂する部分を実線で表示した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の使用に際しては，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること．

(2) 成人に対しては，下記の点に注意すること．

○アスペルギルス症及びカンジダ症：

1）重症又は難治性の患者に対して 1 日 300 mg（力価）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 150 mg（力価）を超える用量での使用経験がなく，また，海外でも 1 日 300 mg（力価）の用量での使用経験が少ない.]

2）体重 50kg 以下の患者に対しては，体重換算で 1 日あたり 6 mg（力価)/kg を超えないこと．

○造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

1）好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること．

2）体重 50kg 以下の患者に対しては，体重換算で 1 日あたり 1mg（力価)/kg を超えないこと．

(3)小児に対しては，下記の点に注意すること．

○アスペルギルス症及びカンジダ症：

1）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.]

2）体重 50kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 300mg（力価）を超えないこと．

○造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

1）好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど，適切な時期に投与を終了すること．

2）体重 50kg 以上の患者に対しては，1 日あたり 50mg（力価）を超えないこと．

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者

(2)肝障害のある患者［肝障害を悪化させることがある.］

2.重要な基本的注意

(1) 定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと［本剤投与中の患者で肝機能障害，黄疸があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）．また，動物試験において肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている（「その他の注意」の項参照）］.

(2) 小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること.

(3) 本剤の予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更する，又は本剤を増量するなど適切な処置を行うこと.

(4) 本剤投与開始後において，原因菌がアスペルギルス属又はカンジダ属でないことが明確になった場合，又は本剤投与で効果が認められない場合は，漫然と使用せず，他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと.

3.副作用

国内臨床試験において，成人 67 例中，副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は 12 例（17.9%）に 12 件報告され，その内訳は，静脈炎 2 件（3.0%），関節炎，血管痛，悪寒，頭痛，高血圧，動悸，下痢，軟便，発疹，丘疹性皮疹各 1 件（1.5%）であった．臨床検査値の異常変動は，Al-P 上昇 4.5%（3/67），BUN 上昇 4.5%（3/67），γ-GTP 上昇 3.0%（2/66），ALT（GPT）上昇 3.0%（2/67），クレアチニン上昇 3.0%（2/67）等であった.

国内臨床試験において，小児 20 例中，副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は 1 例（5.0%）にアナフィラキシー様反応が報告された. 臨床検査値の異常変動は, AST（GOT）上昇 15.0%（3/20），ALT（GPT）上昇 15.0%（3/20），γ-GTP 上昇 10.5%（2/19）等であった.

（用法・用量追加時：2006 年 4 月）

(1)重大な副作用

1)**血液障害**: 白血球減少（頻度不明[注)]），好中球減少（1.1%），溶血性貧血（血管内溶血を含む），血小板減少（いずれも頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと. なお，溶血性貧血については，投与開始直後にあらわれることもあるので，溶血が認めら

れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

2) **ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，口内異常感，呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫, 蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し，必要に応じて気道の確保，アドレナリン，ステロイド，抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと.

3) **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

4) **急性腎不全**：急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明[注)]）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

注）頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない.

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，Al-P上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇	
代謝異常		カリウム上昇，カリウム低下	低カルシウム血症，低マグネシウム血症
血液		好酸球増多	
皮膚		発疹	
循環器		高血圧，動悸	
消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐
腎臓		BUN上昇，クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下
その他		静脈炎, 関節炎, 血管痛, 悪寒, 頭痛	CK(CPK)上昇, ミオグロビン上昇，発熱

注）頻度不明：臨床検査の実施例数が少ない，自発報告，あるいは海外のみで認められた副作用のため頻度が算出できない.

[参考]海外臨床試験

1）アスペルギルス症及びカンジダ症[注)]

真菌感染症患者で安全性が評価された症例 799 例(成人 676 例，小児 123 例)中 289 例（36.2%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた. 主な副作用は, AST（GOT）上昇 41 件（5.1%），ALT（GPT）上昇 38 件（4.8%），Al-P 上昇 35 件（4.4%），嘔吐 31 件（3.9%），嘔気 29 件（3.6%），白血球減少 26 件（3.3%），低マグネシウム血症 26 件（3.3%）等であった.

注）：最小有効用量検討試験，侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験，カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験．下表は，これらの試験において 1%以上の頻度で認められた副作用を記載した.

	5%以上	1～5%未満
肝臓	AST（GOT）上昇	ALT（GPT）上昇，A1-P上昇， 高ビリルビン血症
代謝異常		低マグネシウム血症, 低カルシウム血症, 高クロール血症，低カリウム血症
血液		白血球減少，血小板減少，貧血
皮膚		発疹
循環器		血管拡張，高血圧
消化器		嘔吐，嘔気，下痢
腎臓		クレアチニン上昇，BUN上昇
その他		発熱, 腹痛, 無力症, さむけ，静脈炎， 頭痛

2）造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防[注)]

造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例 425 例（成人 386 例, 小児 39 例）中 64 例（15.1%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた．主な副作用は，高ビリルビン血症 14 件（3.3%），嘔気 10 件（2.4%），下痢 9 件（2.1%），低カリウム血症 8 件（1.9%），発疹 8 件（1.9%）等であった．

注）：米国第Ⅲ相予防投与試験．下表は，これらの試験において 1%以上の頻度で認められた副作用を記載した．

	5%以上	1～5%未満
肝臓		高ビリルビン血症
代謝異常		低マグネシウム血症, 低カリウム血症, 低リン酸塩血症
血液		白血球減少
皮膚		発疹
消化器		嘔吐，嘔気，下痢
その他		腹痛

4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので,用量に留意するなど慎重に投与すること.

5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.］

(2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること.［動物実験（ラット）において母乳中に移行することが報告されている.（「薬物動態」の項参照）］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．（国内での使用経験はない．海外臨床試験では，低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向が見られている．「薬物動態」の項参照）．小児では，臨床試験において，成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので，十分配慮すること．

7. 適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解時，泡立ちやすく，泡が消えにくいので強く振り混ぜないこと．

(2) **投与時**：光により徐々に分解するので直射日光を避けて使用すること．また，調製後，点滴終了までに6時間を超える場合には点滴容器を遮光すること．（点滴チューブを遮光する必要はない．）

溶解後の光安定性

濃度	試験項目	溶解直後	6 時間後	24 時間後
50 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（%）	0.05 未満	2.61	6.58
	力価 残存率（%）	100	96.6	88.8
300 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（%）	0.05 未満	0.70	2.52
	力価 残存率（%）	100	98.7	96.7
50 mg（力価）/100 mL ブドウ糖注射液(5w/v%)	光分解物（%）	0.05 未満	1.14	4.46
	力価 残存率（%）	100	98.0	93.6

保存条件：遮光なし，室温，室内散光下（3,000 ルクス）

(3) **配合禁忌**：本剤は他剤と配合したとき，濁りが生じることがある．また，本剤は塩基性溶液中で不安定であるため，力価の低下が生じることがある．表1に配合直後に濁りが生じる主な薬剤を，表2に配合直後に力価低下が生じる主な薬剤を示す．

表1 配合直後に濁りが生じる主な薬剤

塩酸バンコマイシン，硫酸アルベカシン，硫酸ゲンタマイシン，トブラマイシン，硫酸ジベカシン，塩酸ミノサイクリン，シプロフロキサシン，メシル酸パズフロキサシン，シメチジン，塩酸ドブタミン，塩酸ドキサプラム，ペンタゾシン，メシル酸ナファモスタット，メシル酸ガベキサート，チアミンジスルフィド・塩酸ピリドキシン・酢酸ヒドロキソコバラミン，メナテトレノン，乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン，塩酸ドキソルビシン

表2 配合直後に力価低下が生じる主な薬剤

アンピシリン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アシクロビル，ガンシクロビル，アセタゾラミド

8. その他の注意

(1) ラットに 4 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）などの上昇と単細胞壊死などの肝障害像が認められた[1)]．なお，3 ヶ月間反復静脈内投与試験の 32mg/kg 投与群及び 6 ヶ月間反復静脈内投与試験の 20 及び 32mg/kg 投与群では，これら所見に加え，肝変異細胞巣の増加も認められたが，3 ヶ月間反復静脈内投与試験の 20mg/kg 投与群では肝変異細胞巣は認められなかった[2)~4)]．また，ラットに 32mg/kg を 6 ヶ月間反復静脈内投与し，その後 18 ヶ月間休薬した試験及び 3 ヶ月間反復静脈内投与し，その後 21 ヶ月間休薬した試験において，対照群に比べ肝細胞腫瘍の有意な増加が認められた．また，ラットに 6 ヶ月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．一方， 10mg/kg 投与群にこれらの所見は認められなかった．なお，ラットに 20 及び 32mg/kg を 3 ヶ月及び 6 ヶ月間反復静脈内投与したときの平均 AUC は，ヒトに 300mg/日を投与したとき AUC のそれぞれ 2.2 倍及び 3.5 倍に相当する．

(2) イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2，10及び32mg/kg，9ヶ月間）において，中及び高用量群に精子細胞及び精母細胞の障害による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，高用量群ではこれら所見に加え精細管上皮（セルトリ細胞）の空胞化が認められた[5)]．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，雌雄親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頭部管上皮の空胞化，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[6)]．

(3) *In vitro*試験において，本剤はイトラコナゾールとの併用によりイトラコナゾールのクリプトコックス・ネオフォルマンス[注)]に対する作用を減弱させた[7)]．

注）クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である．

2）設定の根拠

（1）用法・用量に関連する使用上の注意

漫然と投与されることを避けるため，本剤を予防に用いる場合，アスペルギルス症及びカンジダ症を発症するリスクが低くなった時期に投与を終了することを明記した。

造血幹細胞移植では早期すなわち移植骨髄が生着するまでの約 30 日間は好中球減少が深在性真菌症のリスクファクターであり，好中球数が 500 個/mm^3 以下になると重症感染症のリスクが高まるとされていること [3]，**米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］**においても好中球数の回復（500 個/mm^3 以上）を投与終了の目安としていたことから，アスペルギルス症及びカンジダ症の発症リスクを判断する指標として好中球数 500 個/mm^3 を用いた。

また，成人については，1 日 50mg を体重あたりの用量（mg/kg）として 1mg/kg（平均体重 50kg で換算）に設定し，体重換算でこの用量を超えないように注意喚起した。小児においては，成人の投与量の上限である 1 日 50mg を超えないように注意喚起した。

（2） 重要な基本的注意

注意喚起のため，動物試験の結果を記載した。

本剤を予防投与したにもかかわらず，アスペルギルス症及びカンジダ症が発症した場合の処置を明記した。

1.8.4 参考文献

1) Wiederhold NP, et al. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: evidence of concentration-dependent activity. J Infect Dis. 2004; 190: 1464-71.
2) ファンガード点滴用 25mg，50mg，75mg 承認事項一部変更申請（小児） [redacted]指示・照会事項（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に対する回答：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日提出.
3) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編．深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 第 1 版．医歯薬出版株式会社. 2003

1.9　一般的名称に係る文書

1. JAN

平成 14 年 7 月 24 日付けの医薬審第 0724001 号により通知された。

JAN：
（日本名）ミカファンギンナトリウム
（英　名）Micafungin Sodium
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)イソオキサゾール-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

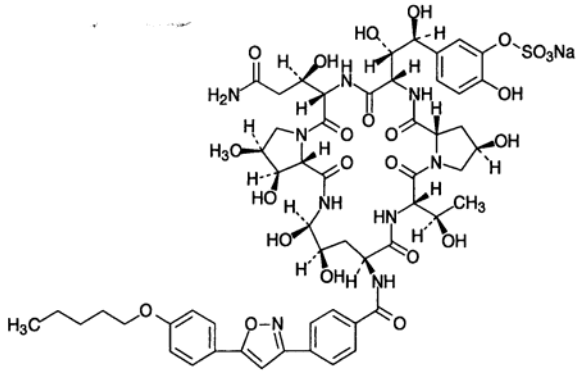
2. INN

WHO Drug Information, Vol. 15, No. 3-4, 2001, r-INN List46 に以下のように収載された。

INN：micafungin
化学名：(4*R*,5*R*)-4,5-dihydroxy-*N* ^{2}-[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]benzoyl]-L-ornithyl-L-threonyl-trans-4-hydroxy-L-prolyl-(4*S*)-4-hydroxy-4-[4-hydroxy-3-(sulfooxy)phenyl]-L-threonyl-(3*R*)-3-hydroxy-L-glutaminyl-(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-L-proline cyclic(6→1)-peptide

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現　行

化学名・別名	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)イソオキサゾール-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（別名ミカファンギンナトリウム）及びその製剤
構　造　式	
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．］

劇薬等の指定	劇　薬	原体・製剤	指　定	原体・製剤	処方せん	製剤

市販名及び有効成分・分量	原体：ミカファンギンナトリウム 製剤：　ファンガード点滴用 25mg：1 バイアル中ミカファンギンナトリウムとして 25mg（力価）含有 ファンガード点滴用 50mg：1 バイアル中ミカファンギンナトリウムとして 50mg（力価）含有 ファンガード点滴用 75mg：1 バイアル中ミカファンギンナトリウムとして 75mg（力価）含有

毒　　性

急性

概略の致死量（mg/kg）

	経口	皮下	腹腔	静脈
ラット♂	実施せず	実施せず	実施せず	125
♀	実施せず	実施せず	実施せず	250
イヌ　♂	実施せず	実施せず	実施せず	＞200
♀	実施せず	実施せず	実施せず	＞200

亜急性

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	最大無影響量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	4	静脈内	3.2，10，32	3.2	赤血球数↓, 網赤血球率↑, GOT↑, GPT↑,BIL↑, K↑, 肝細胞内好酸性小体形成及び単細胞壊死, 投与部位血管周囲出血及び細胞浸潤, 脾臓の鬱血及び褐色色素沈着, 脾臓及び大腿骨骨髄での造血亢進, 腎盂及び膀胱粘膜上皮空胞化
	13	静脈内	1.25，2.5，5，10	2.5	網赤血球率↑, BIL↑, K↑, 投与部位血管周囲出血及び細胞浸潤
イヌ	4	静脈内	3.2，10，32	10	肝臓重量増加，腫大及び淡明化, 肝細胞肥大
	13	静脈内	3.2，10，32	10	白血球数↓, GPT↑ 肝臓重量増加，腫大及び淡明化, 肝細胞肥大, 脾臓重量増加及び鬱血
新生児ﾗｯﾄ	4	静脈内	3.2，10，32	10	尿沈査中の小円形上皮細胞出現例数及び細胞数の増加，赤血球数の低値と平均赤血球容積の高値, β - グロブリン分画比率の高値，α_2 - グロブリン分画比率の高値，肝臓及び脾臓の相対重量の高値，腎盂粘膜上皮の空胞化，膀胱粘膜上皮の空胞化，肝細胞の単細胞壊死及び好酸性小体

<table>
<tr><td>毒　　性</td><td>慢性
動物種　投与期間（週）　投与経路　投与量（mg/kg/日）　最大無影響量（mg/kg/日）　主な所見
ラット　26　静脈内　1,3.2,10,32　3.2　亜急性毒性試験の所見に加え，尿量↑，尿中 Na 及び Cl↑，肝臓変異細胞巣数↑
イヌ　39　静脈内　3.2，10，32　3.2　亜急性毒性試験の所見に加え，精巣重量低下，精細管萎縮，精巣上体中精子数↓</td></tr>
<tr><td rowspan="2">副　作　用</td><td>副作用発現率　12／67＝17.9%　臨床検査異常発現率　11／67＝16.4%
副作用の種類　件数　臨床検査異常の種類　件数
静脈炎 2　関節炎 1　血管痛 1　高血圧 1　動悸 1　頭痛 1　悪寒 1　発疹 1　丘疹性皮疹 1　下痢 1　軟便 1
Al-P 上昇 3　BUN 上昇 3　GPT 上昇 2　γ-GTP 上昇 2　クレアチニン上昇 2　等</td></tr>
<tr><td>（小児）
副作用発現率　1／20＝5.0%　臨床検査異常発現率　5／20＝25.0%
副作用の種類　件数　臨床検査異常の種類　件数
ｱﾅﾌｨﾗｷｼｰ様反応 1
GOT 上昇 3　GPT 上昇 3　γ-GTP 上昇 2　等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>アステラス富山株式会社　　原体・製剤：製造</td></tr>
</table>

追　加

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防
用法・用量	1．成人 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 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. 2．小児 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 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.
劇薬等の指定	＊
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	亜急性 動物種　投与期間（週）　投与経路　投与量（mg/kg/日）　最大無影響量（mg/kg/日）　主な所見 ラット　13　静脈内　20, 32　20*　肝臓変異細胞巣数↑ 肝細胞腺腫（21 ヵ月休薬時） ＊：肝変異細胞巣及び腫瘍発現に対する無影響量 慢性 動物種　投与期間（週）　投与経路　投与量（mg/kg/日）　最大無影響量（mg/kg/日）　主な所見 26　静脈内　20, 32　20*　肝臓変異細胞巣数↑ 肝細胞腺腫（18 ヵ月休薬時） ＊：腫瘍発現に対する無影響量
副　作　用	（予防：海外） 副作用発現率（臨床検査異常を含む）　64／425 ＝15.1% 副作用の種類　件数 高ビリルビン血症　14 嘔気　10 下痢　9 低カリウム血症　8 発疹　8　等
会　社	製造　：アステラス富山株式会社　原体：製造，製剤：製造 製造販売：アステラス製薬株式会社

＊新薬承認情報提供時に置き換え

1.12　添付資料一覧

ﾓｼﾞｭｰﾙ No.	CTD　No.	表　題
第４部 （ﾓｼﾞｭｰﾙ４） 非臨床試験報告書	4.2.3.7.7.1 （参考資料）	[redacted] FR179463投与ラットの肝に発生した変異細胞巣の推移に関する検討試験(3 ヵ月間反復静脈内投与ならびに回復性試験)（7153）に関する最終報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	4.2.3.7.7.2 （参考資料）	[redacted] FR179463投与ラットの肝に発生した変異細胞巣の推移に関する検討試験(6 ヵ月間反復静脈内投与ならびに回復性試験)（7154）に関する最終報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
第５部 （ﾓｼﾞｭｰﾙ５） 臨床試験報告書	5.2	臨床試験一覧表
	5.3.5.1.1	Fujisawa Healthcare, Inc. 米国第Ⅲ相予防投与試験(98-0-050) に関する総括報告書 [19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.3.1	アステラス製薬株式会社 FK463 予防投与 CTD 解析報告書 [20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.1 (参考資料)	藤沢薬品工業株式会社 ミカファンギンの深在性真菌症に対する第Ⅲ相試験 － 重症例・難治例を対象とした承認申請後臨床試験－(FJ-463-0006) に関する総括報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.2 (参考資料)	Fujisawa GmbH 食道カンジダ症比較試験（HIV 陽性患者を対象にした食道カンジダ症での用量検索多施設二重盲検試験）(FG-463-21-09) に関する総括報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.3 (参考資料)	Fujisawa Healthcare, Inc. 米国食道カンジダ症第Ⅲ相試験（フルコナゾールとの第Ⅲ相二重盲検比較試験）（03-7-005）に関する報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.4 (参考資料)	Fujisawa Healthcare, Inc. 米国食道カンジダ症第Ⅲ相試験（カスポファンギンとの第Ⅲ相二重盲検比較試験）（03-7-008）に関する報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.5 (参考資料)	Fujisawa Healthcare, Inc. 食道カンジダ症での薬物動態試験（03-7-009）に関する報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.6 (参考資料)	Fujisawa Healthcare, Inc. 侵襲性アスペルギルス症での*アムホテリシンBリポソーム製剤*併用試験 (01-0-125) に関する報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]
	5.3.5.4.7 (参考資料)	Fujisawa Healthcare, Inc. PREEMPTIVE での第Ⅲ相試験（プラセボとの第Ⅲ相二重盲検比較試験）（01-0-124）に関する報告書 [20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ﾓｼﾞｭｰﾙ No.	CTD No.	表 題
	5.3.5.4.8 (参考資料)	アステラス製薬株式会社 日米における造血幹細胞移植の患者背景・移植手技・真菌感染発症率の相違について [20■年 ■月]
第５部 (ﾓｼﾞｭｰﾙ５) 臨床試験報告書	5.3.5.4.9 (参考資料)	アステラス製薬株式会社 キャンディン低感受性 *Candida albicans, Candida glabrata* に対するミカファンギンの抗菌力測定 [20■ 年 ■ 月]
	5.3.5.4.10 (参考資料)	新鮮臨床分離 *Candida* 属, *Aspergillus* 属株の micafungin に対する感受性
	5.3.5.4.11 (参考資料)	■■■■■■■■■■■■■■■■ ファンガード特別調査「臨床分離株の感受性分布調査」の最終報告書（第１回試験計画書分） [20■ 年 ■月]
	5.3.6.1	アステラス製薬株式会社, アステラス富山株式会社 ファンガード第５回安全性定期報告書
	5.3.6.2	■■■■■■■■■■■■ ファンガード CTD 解析結果報告書（市販後データ） [20■ 年 ■ 月]
	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
	5.4.1	医薬品申請前相談　対面助言記録(平成■ 年 ■月 ■■日付　薬機審長発 第 ■■■■■■号　相談番号#P■■) 相談実施日：平成 ■■年 ■■ 月 ■■日

提出すべき資料がない項目リスト

第 4 部 非臨床試験報告書

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.2　吸収

4.2.2.3　分布

4.2.2.4　代謝

4.2.2.5　排泄

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

第 5 部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3　臨床薬物動態試験報告書

5.3.4　臨床薬力学試験報告書