

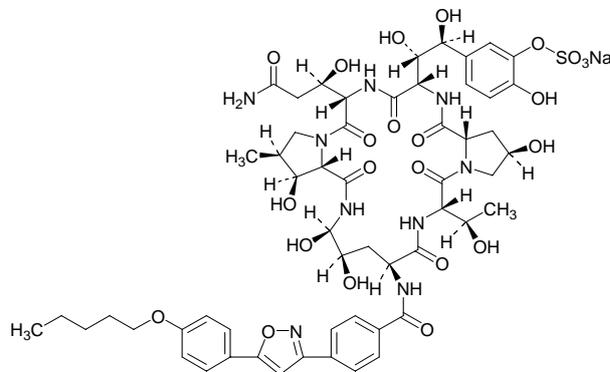
審査報告書

平成 18 年 11 月 20 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 50mg、同 75mg
ファンガード点滴用 25mg
- [一般名] ミカファンギンナトリウム
- [申請者名] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 1 月 31 日
平成 18 年 8 月 1 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(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品
- [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

[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 11 月 20 日作成

- [販 売 名] ファンガード点滴用 50mg、同 75mg
ファンガード点滴用 25mg
- [一 般 名] ミカファンギンナトリウム
- [申 請 者] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 1 月 31 日
平成 18 年 8 月 1 日
- [審 査 結 果] (1) 今般申請された効能・効果を対象とした国内臨床試験は実施されていないものの、海外臨床試験成績より日本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に対する本剤の有効性は期待できると判断した。
- (2) 安全性については、国内外における市販後の調査成績や海外臨床試験成績より、特段の問題点は検出されていないものの、既承認効能・効果に比較し、今般申請された効能・効果では投与期間が長くなることが予測されることから、長期投与における安全性を中心とした情報収集を実施する必要があると考える。
- (3) 初回申請時に審査チームより実施を求められた毒性試験の結果、肝臓の変異細胞巣の一部が腫瘍に進展することが確認されたことから、この点について十分な情報提供を実施するとともに、漫然とした使用をしないよう更なる注意喚起を実施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
・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。]

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。]

(下線部、今回の変更箇所)

・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)(現 アステラス製薬株式会社)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、「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、2006年4月に小児に対する用法・用量の追加並びに25mg製剤が承認されている。

今回申請は、「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」の効能・効果を追加するものである。造血幹細胞移植(HSCT)患者では、移植前処置や骨髄生着後の細胞性免疫の低下、同種移植においては移植片対宿主病(GVHD)に対するステロイド、免疫抑制剤の使用などにより、易感染状態にある。HSCT後の真菌感染症は重大な予後規定因子の1つと考えられており、一度、発症すると、重篤な転帰を辿ることが多く、その死亡率は60%以上であり、特にアスペルギルス症を合併した場合は90%以上と報告されている(Oliver A et al. Blood 2003; 101: 3365-3372)ことから、その対策としては、予防に重点が置かれている。

上記のような状況を踏まえ、申請者は、本剤のHSCT患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防に対する開発を実施し、その有効性が確認できたとして、今般の申請に至っている。

なお、2006年10月現在、本剤は本邦以外に米国、ヨルダン、中国及び台湾にて承認されており、そのうち、予防投与に関しては、米国及び台湾において、成人に対する「造血幹細胞

胞移植患者におけるカンジダ感染予防」の適応が承認（米国：2005年3月、台湾：2006年8月）されている。

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

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

() 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。

() 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。

() 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

() 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 >

有効性及び安全性の評価資料として、海外第 Ⅲ 相試験 1 試験が提出された。また、安全性の参考資料として、国内臨床試験 1 試験、海外臨床試験 6 試験が提出された。下記に試験一覧を示す。

	試験区分 (試験番号)	資料区分*		対象症例数	投与量及び投与期間	主な結果
		有効性	安全性			
海外	米国第 Ⅲ 相予 防投与試験 (98-0-050 試 験)			6 カ月齢以上で自家 造血幹細胞移植(造 血器腫瘍による)又 は同種造血幹細胞 移植を受ける患者、 小児及び成人 889 例(安全性解析対象 例:MCFG 群:425 例 小児:39 例、 成人:386 例 FLCZ 群:457 例 小児: 45 例、成人:412 例	MCFG 群:50mg/日(体重 50kg 未満の患者は 1mg/kg/日)、FLCZ 群: 400mg/日(体重 50kg 未 満の患者は 8mg/kg/日)。移 植前処置開始時から 48 時 間以内に投薬を開始し、好 中球数が回復(500 個 /mm ³)するまで投与。	副作用発現頻度 MCFG 群:成人 53 例(13.7%)、 小児 11 例(28.2%)、 FLCZ 群成人 72 例 (17.5%)、小児 5 例 (11.1%)

	食道カンジダ症での薬物動態試験 (03-7-009)	-	食道カンジダ症 14 例	本剤 150mg/日を 14 日間投与。	有害事象は 24 例 (80.0%)、副作用は 17 例 (56.7%) に発現。
	食道カンジダ症試験 (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 試験)	-	食道カンジダ症と確定診断された HIV 陽性患者 251 例中、安全性解析対象 245 例	本剤 3 用量 (50mg/日、100mg/日及び 150mg/日) あるいは FLCZ200mg/日 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注。	有害事象は FLCZ 群 56/60 例 (93.3%) に対し、本剤群 185 例中 165 例 (89.2%)、副作用は FLCZ 群 26/60 例 (43.3%) に対し、本剤群は 92/185 例 (49.7%) に発現。
	米国食道カンジダ症第 1 相試験 (フルコナゾールとの第 2 相二重盲検比較試験) (03-7-005 試験)	-	食道カンジダ症患者登録 523 例中、安全性解析対象 518 例 (MCFG 群 260 例、FLCZ 群 258 例)	本剤 150mg あるいは FLCZ200mg を 1 日 1 回、最低 14 日間又は食道カンジダ症の全臨床症状消失後 7 日間にわたり点滴静注。	有害事象は本剤群 202/260 例 (77.7%)、FLCZ 群 186/258 例 (72.1%)、副作用は本剤群 72/260 例 (27.7%)、FLCZ 群 55/258 例 (21.3%) に発現。
	米国食道カンジダ症第 2 相試験 (カスポファンギンとの第 2 相二重盲検比較試験) (03-7-008 試験)	-	食道カンジダ症患者登録 454 例中、安全性解析対象 452 例 (本剤 qod 群 149 例、本剤 qd 群 151 例、CPFG 群 152 例)	本剤 150mg 連日投与 (qd) 本剤 300mg 隔日投与 (qod) 群 あるいは CPFG50mg/日を少なくとも 14 日間、もしくは食道カンジダ症の臨床症状消失後 7 日間のいずれか長い方、もしくは患者が試験を中止するまで投与。	有害事象は本剤 qod 群 125/149 例 (83.9%)、本剤 qd 群 122/151 例 (80.8%)、及び CPFG 群 120/152 例 (78.9%) に、副作用は各々 70/149 例 (47.0%)、74/151 例 (49.0%) 及び 66/152 例 (43.4%) に発現。
	侵襲性アスペルギルス症での <i>Amphotericin B</i> リポソーム製剤* 併用試験 (01-0-125 試験)	-	侵襲性アスペルギルス症 2 例	本剤 100mg/日と Amphotericin B リポソーム製剤 3~5mg/kg/日の併用投与。	2 例組入れ後に中止。
	PREEMPTIVE での第 2 相試験 (プラセボとの第 2 相二重盲検比較試験) (01-0-124 試験)	-	侵襲性真菌感染症の高リスク患者と判断される集中治療室入室者 102 例 (本剤群 51 例、プラセボ群 51 例)	本剤 100mg あるいはプラセボとして生理食塩水を 1 日 1 回、ICU に在室する期間投与。ただし、最長 42 日まで。	有害事象は本剤群 47/51 例 (92.2%)、プラセボ群 51/51 例 (100%) に、副作用は本剤群 6/51 例 (11.8%)、プラセボ群 5/51 例 (9.8%) に発現。
国内	MCFG の深在性真菌症に対する第 2 相試験 - 重症・難治例を対象とした承認申請後臨床試験 - (FJ-463-000 6 試験)	-	深在性真菌症患者 35 例 (アスペルギルス症 19 例、カンジダ症 8 例、その他の真菌症 6 例、真菌症以外 2 例)	アスペルギルス症に対しては 50mg~150mg、カンジダ症に対しては 50mg を 1 日 1 回点滴静注。ただし重症又は難治性のカンジダ症に対しては 1 日 150mg までの投与量で投与開始可能。原則として 56 日間以内 (真菌感染症が治癒あるいは著しく軽快し、本剤による治療継続の必要がなくなった時には、速やかに試験を終了)。	有害事象は 27 例 (77.1%) に 96 件発現し、副作用は 5 例 (14.3%) に 8 件発現。

*資料区分： ：評価資料、 ：参考資料

(1) 評価資料

1) 海外第 相予防投与試験（添付資料：5.3.5.1.1、試験番号 98-0-050 治験実施期間：19 年 月～20 年 月）

6カ月齢以上で自家造血幹細胞移植（造血器腫瘍による）又は同種造血幹細胞移植を受ける患者を対象（目標症例数 800 例）に、MCFG の真菌感染予防における有効性及び安全性を検討することを目的とし、フルコナゾール（以下、FLCZ）を対照とした多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、米国及びカナダの 72 施設で実施された。

用法・用量として、MCFG50mg（体重 50kg 未満は 1.0mg/kg）又は FLCZ400mg（体重 50kg 未満は 8.0mg/kg）を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注することとされた。また、治験薬の投与は移植前処置を実施後 48 時間以内に開始し、好中球数が 500 個/mm³ 以上のレベルに回復するまで投与を継続することとされた（ただし、最長投与期間は移植後 42 日と設定）。

本試験には 889 例（成人 803 例、小児 86 例）が組入れられ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 882 例（MCFG 群 425 例、FLCZ 群 457 例）が Full Analysis Set（FAS）とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。また、FAS のうち治験実施計画書の適格性に抵触した各々 28 例（6.6%）及び 24 例（5.3%）を除いた 830 例が Per Protocol Set（PPS）とされた。FAS における MCFG 群（成人 386 例、小児 39 例）と FLCZ 群（成人 412 例、小児 45 例）の主な患者背景（性、人種、年齢、体重、移植の型）に偏りは認められなかった。

主要評価項目は全身性真菌感染症予防成功率（以下、予防成功率）とされ、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が「予防成功例」とされた。

有効性について、予防成功率は、下表のとおりであり、MCFG 群は FLCZ 群より高い予防成功率を示した。

全身性真菌感染症の予防成功率（FAS）

	MCFG 群	FLCZ 群	予防成功率の差 (M 群 - F 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%
	自家・同系移植	89.2%(181/203)	80.1%(161/201)	+9.1%
	移植なし	2/2		

M 群：MCFG 群、F 群：FLCZ 群

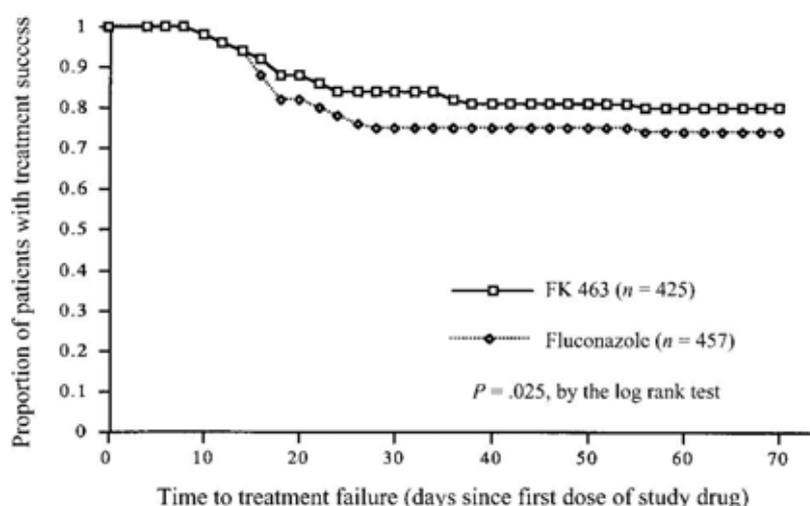
副次評価項目である治験期間中の全身性真菌感染症発症率（Proven、Probable）は、MCFG 群 1.6%（7/425 例）、FLCZ 群 2.4%（11/457 例）であった。なお、菌種別真菌感染症発症率（Proven、Probable）は下表のとおりであった。

菌種別真菌感染症発症率 (FAS)

菌種	MCFG 群 n(%) N=425	FLCZ 群 n(%) N=457
Proven	6(1.4)	8(1.8)
<i>Aspergillus species</i>	0(0.0)	4(0.9)
<i>Candida species</i>	4(0.9)	2(0.4)
<i>Fusarium species</i>	1(0.2)	2(0.4)
<i>Zygomycetes species</i>	1(0.2)	0(0.0)
Probable	1(0.2)	3(0.7)
<i>Aspergillus species</i>	1(0.2)	3(0.7)

3例は治験薬投与期間中に発症(起因菌は *Candida lusitanae*、*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 *C.krusei*、*C. parapsilosis*)

また、MCFG 及び FLCZ を投与してから、真菌感染症が発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであり、MCFG は FLCZ に比べて真菌感染症の発症時期を統計学的に有意に遅延させた (Log-rank 検定: $p=0.025$)。



移植後の真菌感染症発現の時間推移

安全性について、全例(882例)に1件以上の有害事象が発現した。いずれかの群で25%以上の症例に認められた主な有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群に25%以上認められた有害事象 (FAS)

	MCFG 群	FLCZ 群
評価例数	425	457
発現例数	425(100%)	457(100%)
[一般全身症状]		
発熱	221(52.0%)	248(54.3%)
腹痛	174(40.9%)	170(37.2%)
無力症	153(36.0%)	185(40.5%)

感染症	140(32.9%)	155(33.9%)
手技上の合併症*	134(31.5%)	160(35.0%)
敗血症	102(24.0%)	127(27.8%)
さむけ	106(24.9%)	119(26.0%)
[循環器系]		
頻脈	113(26.6%)	112(24.5%)
高血圧	93(21.9%)	117(25.6%)
[消化器系]		
粘膜炎	331(77.9%)	368(80.5%)
下痢	315(74.1%)	359(78.6%)
嘔気	300(70.6%)	315(68.9%)
嘔吐	282(66.4%)	308(67.4%)
食欲不振	224(52.7%)	231(50.5%)
便秘	129(30.4%)	143(31.3%)
消化不良	121(28.5%)	142(31.1%)
[血液及びリンパ系]		
白血球減少	331(77.9%)	346(75.7%)
血小板減少	318(74.8%)	321(70.2%)
貧血	172(40.5%)	193(42.2%)
[代謝及び栄養系]		
低マグネシウム血症	226(53.2%)	268(58.6%)
低カリウム血症	213(50.1%)	235(51.4%)
浮腫	116(27.3%)	112(24.5%)
[神経系]		
頭痛	182(42.8%)	167(36.5%)
不眠	152(35.8%)	148(32.4%)
[呼吸器系]		
咳増加	103(24.2%)	119(26.0%)
[皮膚及び付属器]		
発疹	182(42.8%)	187(40.9%)

* 外科手術後の合併症（疼痛、腫脹）、カテーテル/ラインに関連した事象（漏出、疼痛、凝固、出血）若しくは化学療法による合併症

治験期間中の死亡以外の重篤な有害事象は、MCFG 群で 80/425 例（18.8%）、FLCZ 群で 74/457 例（16.2%）に認められた。主な有害事象は、MCFG 群で敗血症（14 例、3.3%）、発熱（13 例、3.1%）、低血圧（9 例、2.1%）、FLCZ 群で敗血症（13 例、2.8%）、呼吸困難（8 例、1.8%）であった。重篤な副作用は、MCFG 群で 4 例（0.9%；発疹 2 例、高ビリルビン血症 1 例、低酸素症 1 例）、FLCZ 群で 10 例（2.2%）であった。

因果関係が否定されない有害事象（以下、副作用）の発現率は、MCFG 群で 15.1%（64/425 例）、FLCZ 群で 16.8%（77/457 例）であった。主な副作用は、MCFG 群で高ビリルビン血症（3.3%）、嘔気（2.4%）、下痢（2.1%）、低カリウム血症（1.9%）、発疹（1.9%）であり、FLCZ 群で下痢（3.3%）、高ビリルビン血症（3.1%）、嘔気（2.6%）、肝機能検査値異常（2.2%）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（以下、GOT）上昇（2.0%）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（以下、GPT）上昇（2.0%）であった。

また、いずれかの群で発現率 1%以上の副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群に 1%以上発現した副作用（FAS）

	MCFG 群	FLCZ 群
評価例数	(n=425)	(n=457)

発現例数	64(15.1%)	77(16.8%)
[一般全身症状]		
腹痛	6(1.4%)	7(1.5%)
さむけ	1(0.2%)	6(1.3%)
無力症	0(0.0%)	5(1.1%)
[循環器系]		
血管拡張	2(0.5%)	6(1.3%)
[消化器系]		
下痢	9(2.1%)	15(3.3%)
嘔気	10(2.4%)	12(2.6%)
肝機能検査値異常	4(0.9%)	10(2.2%)
嘔吐	7(1.6%)	5(1.1%)
[血液及びリンパ系]		
白血球減少	5(1.2%)	4(0.9%)
血小板減少	4(0.9%)	5(1.1%)
[代謝及び栄養系]		
高ビリルビン血症	14(3.3%)	14(3.1%)
低カリウム血症	8(1.9%)	8(1.8%)
GPT 上昇	4(0.9%)	9(2.0%)
GOT 上昇	3(0.7%)	9(2.0%)
低マグネシウム血症	5(1.2%)	6(1.3%)
低リン酸塩血症	7(1.6%)	4(0.9%)
[神経系]		
めまい	0(0.0%)	5(1.1%)
[皮膚及び付属器]		
発疹	8(1.9%)	6(1.3%)

治験期間中の死亡例は、MCFG 群で 18/425 例(4.2%)、FLCZ 群で 26/457 例(5.7%)であった。そのうち 2 例が投与期間中に死亡したが、いずれも FLCZ 群であり、死亡と治験薬に関係はないと判断された。同種移植における死亡例は MCFG 群 14/220 例(6.4%)、FLCZ 群 22/256 例(8.6%)であり、自家移植における死亡例はそれぞれ 4/203 例(2.0%)、4/201 例(2.0%)であった。なお、FLCZ 群の 2 例に真菌感染症に関連した死亡が認められ、ともに肺アスペルギローシスによる死亡であった。また、MCFG 群の 7 歳の男性で、投与後 12 日目に *Zygomycetes sp.*の全身播種、多発性の真菌塞栓、右中大脳動脈領域及び左視床領域の梗塞による死亡が認められた。

副作用による投与中止は、MCFG 群で 2.6% (11/425 例)(発疹 3 例、高ビリルビン血症 3 例、心悸亢進、肝機能検査値異常、クレアチニン増加、関節痛、蕁麻疹が各 1 例)、FLCZ 群で 3.5% (16/457 例)であった。なお、各群の有害事象発現状況は下表のとおりであった。

有害事象発現状況

薬剤群	MCFG 群	FLCZ 群
評価例数	425	457
有害事象	100%	100%
副作用	15.1% (64/425 例)	16.8%(77/457 例)
肝機能障害に関わる副作用**	5.2% (22/425 例)	7.7% (35/457 例)
副作用による中止	2.6% (11/425 例)	3.5% (16/457 例)
死亡*	4.2% (18/425 例)	5.7% (26/457 例)
死亡以外の重篤有害事象	18.8% (80/425 例)	16.2%(74/457 例)

死亡以外の重篤副作用	0.9% (4/425 例)	2.2% (10/457 例)
------------	----------------	-----------------

* すべての死亡例と治験薬との因果関係は否定されている。FLCZ 群の 2 例(いずれも小児)は投与期間中に死亡。

** 肝機能障害に関わる副作用：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、Al-P 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、肝脾腫のいずれかに該当するもの

また、肝機能障害に関連した有害事象及び副作用の発現状況は下表のとおりであった。

評価例数	MCFG 群		FLCZ 群	
	425		457	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
肝機能関連事象	119(28.0%)	22 (5.2%)	131(28.7%)	31(6.8%)
ALP 増加	11(2.6%)	0 (0.0%)	15(3.3%)	2(0.4%)
高ビリルビン血症	66(15.5%)	14 (3.3%)	71(15.5%)	14(3.1%)
γ -GTP 増加	0(0.0%)	0 (0.0%)	2(0.4%)	1(0.2%)
肝機能検査値異常	27(6.4%)	4 (0.9%)	42(9.2%)	10(2.2%)
GOT 増加	24(5.6%)	3 (0.7%)	29(6.3%)	9(2.0%)
GPT 増加	31(7.3%)	4 (0.9%)	36(7.9%)	9(2.0%)

本試験において、シクロスポリンが併用された症例は、MCFG 群で 39.8% (169/425 例)、FLCZ 群で 42.5% (194/457 例)であった。両群のシクロスポリン併用例における GOT 及び GPT に大きな変動は認められなかった。総ビリルビン値については下表の通りであり、両群間で差は認められなかった。

測定時期	総ビリルビン値 (mg/dL)	
	MCFG 群	FLCZ 群
投与前	0.65 ± 0.38 (n=159)	0.60 ± 0.32 (n=181)
投与 1 週間	0.82 ± 0.85 (n=131)	0.73 ± 0.59 (n=146)
投与 2 週間	1.17 ± 0.92 (n=155)	1.27 ± 2.34 (n=175)
投与 3 週間	1.60 ± 1.66 (n=119)	1.77 ± 2.29 (n=118)
投与 4 週間	2.15 ± 3.84 (n=52)	2.76 ± 5.58 (n=48)

また、タクロリムスが併用された症例は、MCFG 群で 46 例 (10.8%)、FLCZ 群で 53 例 (11.6%)であった。なお、両群のタクロリムス併用例における GOT、GPT 及び総ビリルビン値の推移に差は認められなかった。

(2) 参考資料

安全性の参考資料として、以下の 7 試験が提出された。

1) 食道カンジダ症での薬物動態試験 (参考資料：5.3.5.4.5、試験番号 03-7-009 治験実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月)

本剤 150mg/日を 14 日間投与したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的として、食道カンジダ症を対象(目標症例数：30 例)に、多施設共同非盲検反復投与

試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量及び投与期間は、本剤 150mg を 14 日間毎朝同時刻に、1 時間かけて点滴静注することとされた。

本試験には、30 例が登録され、全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は、80.0% (24/30 例) に認められ、血栓性静脈炎の発現率が 40.0% (12/30 例) と最も高かった。副作用は、56.7% (17/30 例) に認められ、血栓性静脈炎の発現率が 23.3% (7/30 例) と最も高かった。また、処置合併症、静脈炎及び下痢がそれぞれ 3 例 (10.0%)、肝機能検査値異常、血清 GOT 上昇、血清 GPT 上昇、喘息がそれぞれ 1 例に認められた。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

2) 食道カンジダ症試験 (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) (参考資料: 5.3.5.4.2、試験番号 FG-463-21-09 治験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

本剤 3 用量 (50mg/日、100mg/日及び 150mg/日) の用量反応性を FLCZ200mg/日と比較することを目的として、食道カンジダ症と確定診断された HIV 陽性患者を対象 (目標症例数: 各群 50 例、計 200 例) に、多施設共同ランダム化二重盲検 4 群比較試験が海外 24 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 (50、100 又は 150mg) 又は FLCZ (200mg) を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注することとされた。投与期間は、14 日間とされたが、14 日目までに内視鏡検査で完全寛解と判定されなかった患者に対しては 21 日まで継続可能とされた。また、投与終了後の観察期間は 2 週間とされた。

本試験には、251 例が組み入れられ、ランダム化後に治験薬が 1 回以上投与された 245 例が安全性解析対象とされた。

有害事象は、本剤群で 89.2% (165/185 例) 50mg/日群: 87.5% (56/64 例)、100mg/日群: 91.9% (57/62 例)、150mg/日群: 88.1% (52/59 例)、FLCZ 群で 93.3% (56/60 例) に認められた。また、重篤な有害事象は、本剤群で 13.0% (24/185 例) 50mg/日群: 15.6% (10/64 例)、100mg/日群: 11.3% (7/62 例)、150mg/日群: 5/59 例 (11.9%)、FLCZ 群で 8.3% (5/60 例) に認められた。なお、3 用量間に用量相関的な毒性は認められなかった。

副作用は、本剤群で 49.7% (92/185 例) 50mg/日群: 50.0% (32/64 例)、100mg/日群: 54.8% (34/62 例)、150mg/日群: 44.1% (26/59 例)、FLCZ 群で 43.3% (26/60 例) に認められた。また、重篤な副作用は、本剤群で 3.8% (7/185 例) 50mg/日群: 1.6% (1/64 例)、100mg/日群: 6.5% (4/62 例)、150mg/日群: 3.4% (2/59 例)、FLCZ 群で 3.3% (2/60 例) に認められた。本剤群の重篤な副作用の内訳は、アレルギー型反応 4 例、エイズ痴呆合併症、白血球減少症、発疹がそれぞれ 1 例であった。

治験期間中の死亡例はなく、投与終了後 2 週間の観察期間中に 10 例が死亡 50mg/日群 3 例 (肺結核、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群各 1 例)、100mg/日群 3 例 (敗血症、心停止、肺炎各 1 例)、150mg/日群 3 例 (肺結核、心停止、呼吸不全各 1 例)、FLCZ 群 1 例 (痴呆症) したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3) 米国食道カンジダ症第 相試験 (FLCZ との第 相二重盲検比較試験) (参考資料 : 5.3.5.4.3、試験番号 03-7-005 治験実施期間 : 20■年■月 ~ 20■年■月)

本剤と FLCZ との有効性及び安全性を比較することを目的として、食道カンジダ症患者を対象 (目標症例数 : 各群 230 例以上、計 460 例以上) に、多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、海外 35 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 150mg 又は FLCZ200mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注することとされた。投与期間は、最低 14 日間又は食道カンジダ症の全臨床症状消失後 7 日間にわたり点滴静注することとされた。また、治験薬の投与は最大 42 日までとされた。

本試験には、523 例が登録され、このうち 1 回以上の治験薬投与を受けた症例 518 例 (本剤群 260 例、FLCZ 群 258 例) が安全性評価対象とされた。

有害事象は、本剤群で 77.7% (202/260 例)、FLCZ 群で 72.1% (186/258 例) に認められた。また、重篤な有害事象は、本剤群で 13.5% (35/260 例)、FLCZ 群で 9.3% (24/258 例) に認められた。副作用は、本剤群で 27.7% (72/260 例)、FLCZ 群で 21.3% (55/258 例) に認められ、本剤群の発疹の発現率が 4.2% (11/260 例) と最も高かった。また、重篤な副作用は、本剤群で 1.2% 3/260 例、(譫妄 2 例、AIDS1 例) に認められ、FLCZ 群で 0.4% 1/258 例、(無力症及び譫妄 1 例) であった。

死亡は、本剤群 30/260 例 (11.5%)、FLCZ 群 28/258 例 (10.9%) に認められ、このうち、各群 2 例ずつが被験薬投与期間中に死亡した。なお、本剤群の 1 例 (症例番号 10655006、day13 に後天性免疫不全症候群の増悪により死亡) のみが、因果関係が否定されなかった。

4) 米国食道カンジダ症第 相試験 (カスポファンギンとの第 相二重盲検比較試験) (参考資料 : 5.3.5.4.4、試験番号 03-7-008 治験実施期間 : 20■年■月 ~ 20■年■月)

本剤 150mg 連日投与 (本剤 qd 群) と本剤 300mg 隔日投与 (本剤 qod 群) 及びカスポファンギン 50mg/日 (CPFG 群) の有効性及び安全性を比較することを目的として、食道カンジダ症患者を対象 (目標症例数 : 各群 150 例、計 450 例) に、多施設共同ランダム化二重盲検 3 群比較試験が、海外 32 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 150mg を 1 日 1 回、本剤 300mg を隔日投与、CPFG を 50mg 点滴静注することとされた。投与期間は、少なくとも 14 日間、もしくは食道カンジダ症の臨床症状消失後 7 日間のいずれか長い方、もしくは患者が試験を中止するまでとされた。

本試験では、454 例がランダム化後、治験薬が投与されなかった 2 例を除いた 452 例 (本剤 qod 群 149 例、本剤 qd 群 151 例、CPFG 群 152 例) が安全性解析対象とされた。

有害事象は、本剤 qod 群で 83.9% (125/149 例)、本剤 qd 群で 80.8% (122/151 例)、CPFG 群で 78.9% (120/152 例) に認められた。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 qod 群で 6.0% (9/149 例)、本剤 qd 群で 7.9% (12/151 例)、CPFG 群で 6.6% (10/152 例) に認められた。また、副作用は、本剤 qod 群で 47.0% (70/149 例)、本剤 qd 群で 49.0% (74/151 例)、CPFG 群で 43.4% (66/152 例) に認められた。いずれの群にも

10%以上の症例に発現した副作用は認められず、本剤 qod 群では白血球減少症及び血栓性静脈炎がそれぞれ 7.4% (11/149 例)、本剤 qd 群では発疹が 9.3% (14/151 例)、CPFG 群では白血球減少症が 9.2% (14/152 例)と最も高かった。死亡以外の重篤な副作用は、本剤 qod 群で 1.3% (2/149 例)、本剤 qd 群で 3.3% (5/151 例)、CPFG 群で 0.7% (1/152 例)に認められた。

治験薬投与期間中の死亡は、本剤 qod 群 3/149 例(2.0%)、CPFG 群 1/152 例(0.7%)に認められた。本剤群の死亡原因は、呼吸不全 2 例及び心停止 1 例であり、このうち心停止(症例番号 12000025)は、本剤との因果関係が否定されなかった。

5) 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(参考資料:5.3.5.4.6、試験番号 01-0-125 治験実施期間:20■年■月~20■年■月)

本試験は、侵襲性アスペルギルス症における本剤 100mg/日とアムホテリシン B リポソーム製剤 3~5mg/kg/日の併用療法の安全性及び有効性を評価することを目的として、少なくとも 1 用量の併用療法を受ける患者を対象(目標症例数:50 例以上)にした、第 Ⅲ 相非盲検非比較臨床試験であったが、2 例組入れ後に中止が決定された。

1 例は投与後 14 日目に呼吸不全により死亡、1 例はクレアチニン上昇のため投与後 3 日目にアムホテリシン B リポソーム製剤が中止、投与後 9 日目に本剤の投与が中止され、投与後 48 日目に消化管の GVHD により死亡した。両症例とも、死亡と本剤との因果関係は否定された。

6) 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)(参考資料:5.3.5.4.7、試験番号 01-0-124 治験実施期間:20■年■月~20■年■月)

予防的抗真菌剤としての本剤静注液の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的として、侵襲性真菌感染症の高リスク患者と判断される集中治療室入室者を対象(目標症例数:600 例)に、多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回、30 分かけて点滴静注することとされた。投与期間は、患者が ICU に在室する期間であり、最長 42 日までとされた。

本試験では、初回のデータ調査(盲検下)において有効性評価項目である真菌感染症の発生率が低いことが判明したため、治験責任医師を集めた研究会が開催された。本研究において、真菌感染の高リスク患者の多くは既に治験外で予防的に抗真菌剤を投与されていたことから、本治験への患者の組入れは困難であり、本試験における真菌感染症の発生頻度は低いまま推移する可能性が大きいことが確認された。以上のことから、本治験の中止が決定された。

治験薬が 1 回以上投与された 102 例(本剤群 51 例、プラセボ群 51 例)が安全性解析対象とされた。

有害事象は、本剤群で 92.2% (47/51 例)、プラセボ群で 100% (51/51 例)に認められ、本剤群では低カリウム血症の発現率が 19.6% (10/51 例)と最も高かった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 21.6% (11/51 例)、プラセボ群で 23.5% (12/51 例)に認められた。本剤群において、複数例に認められた重篤な有害事象は、敗血症(4 例)

ショック、呼吸不全（各 2 例）であった。副作用は、本剤群で 11.8%（6/51 例）、プラセボ群で 9.8%（5/51 例）に認められ、本剤群では悪液質、うっ血性心不全、肝機能検査値異常、酵素異常、めまい、低酸素症、発疹が発現した。

治験期間中の死亡は本剤群 5/51 例（9.8%）、プラセボ群 8/51 例（15.7%）に認められた。本剤群の死亡原因は、ショック 2 例（3.9%）、肺炎、呼吸不全及び敗血症がそれぞれ 1/51 例（2.0%）であった。両群の各 2 例（3.9%）が投与期間中に、また本剤群 3/51 例（5.9%）及びプラセボ群 6/51 例（11.8%）が観察期間中に死亡した。死因は両群ともショックが最も多かった。

7) MCFG の深在性真菌症に対する第 Ⅲ 相試験 - 重症・難治例を対象とした承認申請後臨床試験 - （参考資料：5.3.5.4.1、試験番号 FJ-463-0006 治験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月）

他の抗真菌剤併用下あるいは本剤単独投与での本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、重症例、難治例あるいは既存の抗真菌薬が使用できない深在性真菌症患者を対象（目標症例数：有効性解析対象として 50 例以上）に、非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、アスペルギルス症に対しては 50mg ~ 150mg、カンジダ症に対しては 50mg を 1 日 1 回点滴静注することとされた。ただし重症又は難治性のカンジダ症に対しては 1 日 150mg までの投与量で投与開始可能とされた。投与期間は、原則として 56 日間以内とされ、真菌感染症が治癒あるいは著しく軽快し、本剤による治療継続の必要がなくなった時には、速やかに治験を終了することとされた。

治験薬が投与された 35 例全例（アスペルギルス症 19 例、カンジダ症 8 例、その他の真菌症 6 例、真菌症以外 2 例）が安全性解析対象とされた。

有害事象は、77.1%（27/35 例）に認められ、消化管障害、一般的全身障害、呼吸器系障害の発現が多く認められた。また、副作用は、14.3%（5/35 例）に認められ、発疹、薬疹、消化管出血、下痢、軟便、血圧低下、心房細動、胸水の発現が認められた。臨床検査値異常変動（全事象）は、88.6%（31/35 例）に認められ、BUN 上昇、クレアチニン上昇、GPT 上昇、GOT 上昇、白血球増多、LDH 上昇、総ビリルビン上昇の発現が多く認められた。また、臨床検査値異常変動（副作用）は、25.7%（9/35 例）に認められ、LDH 上昇、Al-P 上昇、直接ビリルビン上昇、GOT 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇など、肝機能異常の発現が多く認められた。なお、随伴症状及び臨床検査値異常変動を合わせた有害事象は 91.4%（32/35 例）、副作用は 12 例（34.3%）に認められた。

重篤な有害事象は、45.7%（16/35 例）に認められた。また、重篤な副作用は 3 例に認められ、その内訳は、「血圧低下、消化管出血及び胸水（症例 0201）」、「赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、BUN 上昇及び血糖（FBS）上昇（症例 1402）」、「総ビリルビン上昇及び直接ビリルビン上昇（症例 2202）」であった。重篤な副作用が認められた 3 例中 2 例は死亡例であったが、1 例（症例 2202）に発現した事象は処置により回復した。また、投与終了又は中止後 2 週間以内の死亡は、35 例中 14 例（40.0%）であった。このうち、投与中止 1 日後に、腎

機能障害及び感染症に伴う全身状態の悪化により死亡した播種性カンジダ症の64歳の男性（症例1601）、投与中止1日後に肺炎の増悪及び腎障害の悪化により死亡した肺真菌症疑いの59歳の男性（症例1602）の2例においては、死亡と本剤の因果関係は多分なしとされた。

< 機構における審査の概略 >

(1) 提出された試験成績について

機構は、本申請においては、米国第 相予防投与試験成績（98-0-050 試験）のみが有効性の評価資料として提出され、本邦では治療効果については検討されたものの、予防効果について検討することを目的とした臨床試験が実施されていないため、以下のとおり海外試験成績の本邦への外挿の可否について検討した。その結果、国内外で入院期間に差異が認められたものの、海外試験成績を本邦においても利用可能であり、本剤の予防効果は本邦においても期待できると判断した。なお、機構の判断に関しては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

1) 海外臨床試験成績の日本人への外挿の可否について

機構は、米国第 相予防投与試験成績（98-0-050 試験）を日本人に外挿できると判断した理由について説明を求めた。

申請者は、その理由として以下の点を挙げた。

成人及び小児における MCFG の薬物動態は、日米民族間で類似していること
 米国試験成績と造血幹細胞移植後の真菌感染症患者を対象とした国内外の研究報告において、日米の臨床分離株の菌種分布に大きな差は認められなかったことから、本剤の薬剤感受性に地域差はないと考えられる（機構注：下表参照）
 こと

国内試験である成人第 相試験（FJ-463-0003 試験）と小児第 相試験（FJ-463-FP01 試験）、海外試験である侵襲性アスペルギルス症患者における試験（98-0-046 試験/FG-463-21-01 試験）とカンジダ血症及び侵襲性カンジダ症患者における試験（98-0-047 試験/FG-463-21-02 試験）の成績から、治療投与での有効性を比較した結果、カンジダ症とアスペルギルス症を併せた有効率は国内成人、国内小児、海外成人、海外小児でそれぞれ 62.5%（35/56 例）、71.4%（10/14 例）、84.6%（220/260 例）、65.4%（17/26 例）であり、本質的な地域差はなく、予防投与での日本人における有効性を裏付けるものと考えられること
 日米間で患者背景、入院期間、移植手技等の造血幹細胞移植の医療環境に相違が認められるが、この相違は本剤の有効性・安全性に大きく影響するほどのものではないと考えられること

Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) が定めた

微量液体希釈法による抗真菌活性

		MIC 90 (mg/mL)	
		Japan strain	US strain *

	n	MCFG	AMPH-B	FLCZ	ITCZ	n	MCFG	AMPH-B	FLCZ	ITCZ
<i>C. albicans</i>	55	0.0313	0.5	0.5	0.0625	733	0.03	0.25	2	0.5
<i>C. glabrata</i>	36	0.0313	1	32	1	458	0.06	0.5	32	4
<i>C. tropicalis</i>	42	0.0625	0.5	2	0.5	307	0.06	0.5	16	1
<i>C. parapsilosis</i>	28	4	1	1	0.5	391	2	0.5	2	0.25
<i>A. fumigatus</i>	39	0.0313	2	>64	1	20	0.0156	2	N.T.	0.5

* Ostrosky-Zeichnert L, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3149-3154 及び Ganesan LT, et al. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 961-966 より。

機構は、申請者の考察を概ね了承するものの、以下の理由から、入院期間は本剤の予防効果に大きな影響を与える要因であると考ええる。

米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における入院期間の中央値は、MCFG 群で 23 日（範囲：0～85 日）、FLCZ 群で 24 日（範囲：0～83 日）であるが、本邦における同種骨髄移植症例の入院期間の中央値は 108.5 日であると報告（守矢明子ら 臨床血液 . 2000; 41: 12-19）されていることから、本邦の造血幹細胞移植における入院期間は米国に比べて長いことが示唆される。また、Centers for Disease Control and Prevention（以下、CDC）、米国感染症学会（以下、IDSA）及び米国骨髄移植学会（以下、ASBMT）による「造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのガイドライン」（<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf>）では、同種移植患者及び好中球数減少が遷延するなどリスクが高い自家移植患者に対しては、HEPA フィルター（high efficiency particulate air filter）が設置された病室での管理を推奨し、LAF（laminar air flow）も真菌感染発症リスクを踏まえた上での使用を考慮すべきとされている。更に、アスペルギルス症は空気感染が主体の外因性感染症であるため、早期退院の影響を考慮する必要があると記載されている。したがって、入院期間の相違が、本剤の予防効果に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。

そこで、機構は、こうした国内外の入院期間の差異が本剤の予防効果に与える影響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。

HEPA フィルターまたは LAF による空調管理は、米国においては骨髄生着までの期間とされており、本邦においても一般的には同様である（金倉譲ら THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. 2004; 57: 421-424、今日の移植. 2005; 18: 49-63）。また、早期退院はアスペルギルス発症の初回ピークに影響すると考えられるが、アスペルギルス症の予防には、抗真菌剤による予防のほか、HEPA フィルターまたは LAF による空気対策が有効とされており、日米ともに好中球数減少から回復までの期間はこれらによる空気対策がガイドラインによって推奨されている。しかしながら、HEPA フィルターまたは LAF を用いた空気対策が行われない時期においては、入院期間中のアスペルギルスへの曝露は、院内の環境中のアスペルギルス孢子量に依存しているため、一概に病院内の方が病院外に比べて発症リスクが低いとは言い切れないと考える。以上のことを考慮すると、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）において認められた真菌感染症例の大部分が早期退院した患者であった場合、当該試験成績を日本人に外挿する上で、入院期間の差異が問題になると考えられる。しかしながら、米国第 相予防投

与試験（98-0-050 試験）において発症した真菌感染症のうち、MCFG 群及び FLCZ 群においてそれぞれ発症した疑診例（Suspected）1 例を除いては、全例が入院中に真菌感染症を発症していたことから、当該試験において発症した真菌感染症は本邦の医療環境とほぼ同じ空気感染対策下で発症したものと考えられ、入院期間の差異は当該試験成績の日本人への外挿に大きな影響を与えないと考える。

真菌感染発症時の入院状況（98-0-050 試験）

	MCFG (N=425)		FLCZ (N=457)	
	入院	外来	入院	外来
予防不成功率 (%)	85(20.0)		121(26.5)	
Proven	6	0	8	0
Probable	1	0	3	0
Suspected	70	1	100	1

判定不能含む(MCFG 7 例、FLCZ 9 例)

予防不成功率の定義: 試験薬投与中に Proven、Probable、Suspected、又は投与終了後 4 週間以内に Proven、Probable と定義した真菌感染を認めた場合

機構は、上記の申請者の回答に対し、以下のとおり考える。

申請者は、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）において発症した真菌感染症例のほぼ全例が入院中に真菌感染症を発症していたことから、これらの真菌感染症は本邦の医療環境とほぼ同じ空気感染対策下で発症したものと考えられ、入院期間の差異は当該試験成績の日本人への外挿に大きな影響はないと考察している。しかしながら、当該試験成績から確認されたことは、本邦の医療環境とほぼ同じ空気感染対策下で真菌感染症が発症していたことのみであり、早期退院の有無間での真菌感染症発症率の比較は行なわれていないため、入院期間が真菌感染症発症率に与える影響については不明であると考え。したがって、当該試験成績のみに基づき、早期退院により空気感染対策が行なわれないことの本剤の予防効果に与える影響の有無は判断できないと考える。

国内外の入院期間の差異に関しては、医療保険制度の相違等の医学的観点以外の相違が関係しており、真菌感染、特にアスペルギルス発症の予防に有効とされる HEPA フィルターや LAF が必要とされる骨髓生着までの期間、及び免疫抑制剤がある程度減量されるまでの期間は、少なくとも国内において、当該患者は入院中であることが予想される。また、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）では、入退院にかかわらず、好中球数が回復する（好中球数 500 個/mm³ 以上）まで治験薬を投与することが規定されていたため、入院環境下（移植病室）で移植を実施している日本と比較して、真菌感染発症リスクは同等若しくはそれ以上であることが予想される。このように本邦に比べて真菌感染発症リスクが高いと考えられる環境下において、本剤の予防効果が検証されたことから、入院期間の差異が本剤の予防効果に与える影響は不明確ではあるものの、日本人に対しても本剤の予防効果は期待できると判断し、米国第 相予防投与試験成績（98-0-050 試験）を日本人に外挿することは可能である。

次に、機構は、国内外の有効性の評価方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

有効性の主要評価項目は、国内外ともに総合臨床効果である。国内試験では、臨床症状、真菌学的効果、真菌血清学的検査あるいは画像所見を副次評価項目として判定し、これらを総合して総合臨床効果を判定した。海外試験では、臨床症状(画像所見含む)、真菌学的効果を副次評価項目として判定し、これらに基づき4段階(完全寛解、部分寛解、安定化、悪化)で評価した。また、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験では完全寛解、部分寛解を有効とし、侵襲性アスペルギルス症に対する試験では、カンジダ症に比べて当該疾患は重篤でかつ急激に症状が悪化・進行する疾患であるため、完全寛解、部分寛解に加え安定化も有効とした。以上のように、国内外の有効性の評価方法を比較した結果、国内試験のみ副次評価項目に真菌血清学的検査の改善度を採用しているものの、国内外いずれの試験もFDA及びIDSAガイドライン(Medoff G, et al. Clin Infect Dis. 1992; 15: S274-281.)と同様な観点、すなわち臨床症状・所見(画像診断)と真菌学的効果(真菌血清学的検査)によって評価されている。したがって、国内外の臨床試験における本剤の有効性はFDAガイドラインに準じてほぼ同様の水準にて評価されていると言える。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、真菌血清学的検査に関しては、その臨床上的位置付けを明確にする必要があると考える。そこで、機構は、確定診断例(培養検査、生検による病理学的検査等によりアスペルギルス又はカンジダによる感染症と診断された例)と β -D-グルカンを含む血清学的検査陽性例との関係(確定診断例と血清学的検査陽性例の相関)について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内で実施した成人第 相試験(FJ-463-0003 試験)、小児第 相試験(FJ-463-FP01 試験)、更に有効性の比較に使用しなかった成人第 相試験(FJ-463-0006 試験)において、病理組織学的検査、直接鏡検、培養検査(以下、培養検査等)のいずれかが陽性であった症例において、 β -D-グルカンをはじめとした真菌血清学的検査との相関について検討した。アスペルギルス属又はカンジダ属による深在性真菌症と診断された有効性解析対象例のうち、培養検査等が陽性であった症例は、アスペルギルス症で63.9%(39/61例)、カンジダ症で73.1%(19/26例)であった。これらのうち、アスペルギルス症における各血清学的検査の陽性率は、 β -D-グルカンが79.5%(31/39例)、アスペルギルス抗原のパストレックス・アスペルギルス及びプラテリア・アスペルギルスがそれぞれ42.1%(16/38例)、28.0%(7/25例)、アスペルギルス抗体が84.6%(33/39例)、PCRが21.1%(8/38例)であった。カンジダ症における各血清学的検査の陽性率は、 β -D-グルカンが73.7%(14/19例)、カンジダ抗原のカンジテック、パストレックス・カンジダ及びユニメディ・カンジダがそれぞれ33.3%(6/18例)、0.0%(0/17例)、100.0%(1/1例)、D-アラビニトールが41.7%(5/12例)、PCRが26.3%(5/19例)であり、カンジダ症全体でみると陽性率が50%以上であった項目は β -D-グルカンのみであった。一般的に深在性真菌症の確定診断には、感染部位における組織学的検査又は培養検査によって原因真菌を証明する必要があるものの、深在性真菌症患者は血液疾患等の重篤な基礎疾患を有することが多く、侵襲的検査の施行が困難な場合も少なくない。一方、真菌感染症における培養陽性率もそれほど高くなく、培養の検査結果を得

るには数日から数週間の日時を要することから（山口 英世 Jpn J. Med Mycol. 2002; 43: 215-231）特に国内では真菌特異的抗原やβ-D-グルカン等の真菌血清学的検査が真菌症の補助診断法として積極的に実施されている。このように血清学的検査の利用意義は高いと考えられるものの、その検出感度・特異度は未だ十分とは言えず、更に検査項目によっては日本と欧米で異なる cut off 値が使用されている。したがって、真菌血清学的検査の結果のみから深在性真菌症と確定する又は臨床診断することは適切でなく、これら検査の陽性所見と臨床症状・画像所見を総合的に勘案し、最終的な診断がなされるべきと考えられる。

機構は、真菌血清学的検査は有用ではあるものの、現状では、そのみでは確定診断には至らないものと認識している。MCFG の成人及び小児における真菌治療の国内臨床試験における有効性評価項目の判定基準は、臨床症状・所見の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的検査の改善度、X線・内視鏡検査等の画像診断の改善度に基づいて、治験責任医師が総合臨床効果を判定（「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階）することとされており、実際の臨床の現場においても、真菌血清学的検査の結果だけでなく、他の所見を含めて総合的に判断されているものと推察する。米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）においても、生検あるいは培養により全身性真菌感染症の確定診断に至った「Proven」はもとより、画像所見あるいは臨床症状を呈する免疫不全患者（すなわち、HSCT 後の患者である本試験登録患者は全例）である「Probable」及び「好中球数減少時（500 個/mm³以下）に広域抗生物質に反応しない 38 以上の発熱が 96 時間以上持続し、全身性抗真菌剤の Empiric therapy に至ったもの」と定義された「Suspected」、更に、治験薬投与終了時まで認められず、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を「予防成功例」として有効性が判定されていることから、国内外で有効性の評価方法に大きな相違はないと判断した。申請者の回答のように、真菌血清学的検査はあくまでも補助診断法として位置付けられていることを考慮すると、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）においては、骨髄生着まで MCFG を投与すると規定されていたため、試験終了時（治験薬投与終了後 4 週間）には通常、好中球数は改善しており、その状態で臨床症状や画像所見を呈さず、真菌血清学的検査のみ陽性であったとしても、臨床的意義は不明であると考えられる。真菌血清学的検査を行っていなかったとしても、有効性の評価の相違が米国第 相予防投与試験成績（98-0-050 試験）を日本人に外挿する上で、大きな影響を与えることはないと判断する。

2) 対照群の設定について

機構は、CDC、IDSA 及び ASBMT による「造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのガイドライン」(<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf>)では、Goodman ら（以下、Goodman 試験；N. Engl. J. Med. 1992; 326: 845-51）及び Slavin ら（以下、Slavin 試験；J. Infect. Dis. 1995; 171:1545-52）が実施した大規模なプラセボ対照比較臨床試験の結果に基づいて、移植前処置（化学療法、放射線療法）によって生じる好中球数減少期の真菌感染予防、特にカンジダ感染予防には、FLCZ（400mg/日）

が有効な薬剤であると位置づけられている (Dykewicz CA. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 139-44) ことを確認した。また、日本造血細胞移植学会 (以下、JSHCT) による「造血細胞移植ガイドライン-移植後早期の感染管理」(JSHCT monograph Vol.3. 2000 10; http://www.jshct.com/guide_pdf/2000.pdf) においても、移植後早期の好中球数減少期における侵襲的真菌感染症予防のために FLCZ を投与することが推奨されていることを確認した。

以上から、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) における対照群については、FLCZ と設定することは妥当であると機構は判断した。

また、FLCZ の用量に関しては、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) では、体重 50kg 未満の患者での FLCZ の用量は、小児の承認用量である 12mg/kg/日ではなく、8mg/kg/日とされている。この理由として、申請者は、FLCZ の米国添付文書 (1998 年 6 月版) において、成人での 400mg/日 (経口) 投与での C_{max} は 6.72 μ g/mL であるが、小児 (生後 9 カ月 ~ 13 歳) における 8mg/kg/日 (経口投与) での C_{max} は 9.8 μ g/mL、5 歳 ~ 15 歳における 8mg/kg/日 (静脈内投与) での C_{max} は 14.1 μ g/mL であると記載されていることから、小児の用量を 8mg/kg/日とすることで、成人に 400mg/日を投与した時に相当する最高血中濃度 (C_{max}) が得られるためであると説明している。機構は、CDC ガイドラインが発行された 2000 年以後に実施された小児を対象とした造血幹細胞移植に関する臨床試験において、予防投与として FLCZ が使用された際の用量について、公表論文をまとめるよう申請者に求めたところ、申請者は該当する臨床試験成績 2 本 (Koh LP et al. Am J Hematol. 2002; 71: 260-267, MacMillan ML et al. Am J Med. 2002; 112: 369-379) を挙げ、以下のとおり回答した。

FLCZ と AMPH-B の真菌感染予防効果を比較した Koh LP らの試験では、FLCZ の投与量は成人・小児とも 200mg/日 (1 日 1 回、経口) に設定されており、MacMillan ML らの試験では、好中球数減少期間中の FLCZ の用量として 200mg/日 (体重 40kg 未満の患者では 3mg/kg/日) と 400mg/日 (体重 40kg 未満の患者では 6mg/kg/日) の 2 用量が検討されており (いずれも 1 日 1 回、経口)、2 用量の真菌感染予防効果と安全性に差はないと報告されている。

機構は、小児における FLCZ の用量に関しては、小児科の教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. (Behrman RE, et al. ed. Saunders) に小児治療用量として 6-12mg/kg/24hr 静注あるいは経口投与と記載されていることから、本試験で用いられた 8mg/kg/日はその範囲にあり、予防投与ではあるものの、米国における用量としては妥当であったと判断する。しかしながら、本邦において FLCZ は小児用量を有しておらず、その使用実態にかかるデータ比較検討がされていないことから、本邦の小児真菌感染症における他の抗真菌薬との関係については、更なる情報収集が必要であると考える。

3) 予防成功率について

米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) の開始時の目標症例数は、Goodman 試験及び Slavin 試験成績を参考に、FLCZ の真菌感染予防成功率を 40% と仮定し、MCFG が FLCZ に対し 10% の差で非劣性であることを 80% 以上の検出力をもって検証するた

めには1群400例が必要であると計算された。しかしながら、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)の結果、FLCZ 群の予防成功率は73.5%であり、仮定と大きく乖離していた。

機構は、FLCZ 群の予防成功率が仮定と大きく異なった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

FLCZ 群の予防成功率が仮定と大きく乖離した理由は、FLCZ の予防不成功例、すなわち真菌感染発症例の割合が関係している。特に「Suspected」とされた症例割合が、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)では約20%、Goodman 試験及びSlavin 試験ではそれぞれ約60%、40%であり、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)ではかなり少なかった。この原因として、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)においては、「Suspected」の定義をEORTC - NIAID - MSG(European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Institute of Allergy and Infectious Disease / Mycoses Study Group) クライテリアを参考とし「好中球数減少時(500個/mm³以下)に広域抗生物質に反応しない38 以上の発熱が96時間以上持続し、全身性抗真菌剤のEmpiric therapyに至ったもの」と厳密に定義していたこと(いずれの試験においても、「Suspected」の定義を、全身性抗真菌剤のEmpiric therapyに至った症例としているものの、過去の2臨床試験、特にGoodman 試験においては、Empirical therapyの開始の定義は、98-0-050 試験ほど厳密なものではなく実質的には治験担当医の判断によるものであった) 過去の2試験は米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)の約10年前に実施された試験であり、この10年の間で、移植患者における真菌感染の実態についての理解が増したこと、過去の2試験では対照薬がプラセボであったため、治験担当医が予防投与からEmpiric therapyに切り替える傾向がFLCZ 対照の米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)よりも強かったと考えられることが挙げられる。他に、真菌感染のリスクファクターとされている対象集団、移植の種類(ドナーの種類、前治療、HLA 適合度等) 入院環境、感染防止対策等の相違が影響している可能性についても検討を行なったが、予防成功率が大きく異なった原因として説明のつくものではなく、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)では全身性抗真菌剤のEmpiric therapyに至った症例が過去の2試験よりも少なかったことに帰結すると考える。

機構は上記の回答を了承した。

(2) 有効性評価について

本邦では、本剤は「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」の効能・効果に対し、成人にはアスペルギルス症には50~150mg(力価)の1日1回点滴静注、カンジダ症には50mg(力価)の1日1回点滴静注、また、重症又は難治性アスペルギルス症及びカンジダ症には1日300mg(力価)までの増量、小児には、アスペルギルス症には1~3mg(力価)/kgを1日1回点滴静注、カンジダ症には1mg(力価)/kgを1日1回点滴静注、重症又は難治性アスペルギルス症及びカンジダ症には1日6mg(力価)/kgを上限という用法・用量が承認されており、成人・小児とも上

記真菌感染症に対する有効性・安全性は既に確認されている。

本申請においては、有効性の評価資料として米国第 相予防投与試験成績（98-0-050 試験）のみが提出されている。当該試験において、主要評価項目である予防成功率は、MCFG 群が 80.0%（340/425 例）、FLCZ 群が 73.5%（336/457 例）であり、HSCT 時の真菌感染症予防効果における FLCZ に対する非劣性が検証された。以下に、有効性の評価に関する議論を記載する。

機構は、同種造血幹細胞移植のうち、「それ以外のドナー」とされた症例（MCFG 群 89 例、FLCZ 群 96 例）が有効性評価に与える影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）においては、HSCT の内容に関して、移植方法（自家移植/同種移植：HLA 一致同胞/同種移植：それ以外のドナー/同系移植）と移植細胞（骨髓細胞/末梢血幹細胞/臍帯血）の調査しか行っていないため、「それ以外のドナー」とされた症例について、移植細胞は判明しているものの、ホストとの HLA 一致度など、移植に関する詳細な内容は不明である。また、これらの症例について有意水準 5% で主な患者背景の偏りについて検討したが、両群間に有意差は認められなかった。更に、好中球数減少期間及び GVHD 発症率について比較した結果、移植した造血幹細胞の生着率 92.1%（82/89 例）vs. 91.7%（88/96 例）、 $p=1.000$ ；Fisher の直接確率計算法、移植から好中球数回復までの期間（ 18.7 ± 6.90 日 vs. 18.4 ± 6.29 日、 $p=0.735$ ；一元配置分散分析）、GVHD の発症率 55.1%（49/89 例）vs. 45.8%（44/96 例）、 $p=0.240$ ；Fisher の直接確率計算法、発症した GVHD の程度（ $p=0.230$ ；Wilcoxon 2 標本検定）、GVHD 発症までの期間（ 19.9 ± 11.30 日 vs. 22.6 ± 12.24 日、 $p=0.273$ ；一元配置分散分析）のいずれの項目においても有意差は認められなかった。よって、「それ以外のドナー」とされた症例について、真菌感染症予防の成功率に影響を及ぼすような背景因子の偏りはなかったものと判断した。

機構は、上記の回答を了承した。

次に、機構は、移植の型別の菌種別真菌感染症発症率について申請者に説明を求め、真菌感染発症症例は全て同種移植の症例であったことを確認した。

移植の型別の菌種別真菌感染症発症率

	MCFG 群	FLCZ 群
同種移植	220	256
Proven	6 (2.7%)	8 (3.1%)
<i>Aspergillus</i> sp	0 (0.0%)	4 (1.6%)
<i>Candida</i> sp	4 (1.8%)	2 (0.8%)
<i>Fusarium</i> sp	1 (0.5%)	2 (0.8%)
<i>Zygomycetes</i> sp	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Probable	1 (0.5%)	3 (1.2%)

<i>Aspergillus</i>	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%)	

また、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における全身性真菌感染症予防成功率を年齢によって層別解析した結果から、いずれの年齢層においても、MCFG 群の予防成功率が FLCZ を上回っており、成人・小児ともに有効であることを確認した。

年齢別全身性真菌感染症予防成功率（米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験））（FAS）

		MCFG 群 (n=425)	FLCZ 群 (n=457)	予防成功率の差 (%)
年齢	12 歳以下	23/33 例(69.7%)	20/39 例(51.3%)	+18.4
	13 歳以上	317/392 例(80.9%)	316/418 例(75.6%)	+5.3
	16 歳未満	27/39 例(69.2%)	24/45 例(53.3%)	+15.9
	16 歳以上	313/386 例(81.1%)	312/412 例(75.7%)	+5.4
	65 歳以上	32/33 例(97.0%)	16/23 例(69.6%)	+27.4
	65 歳未満	308/392 例(78.6%)	320/434 例(73.7%)	+4.9

また、一般的にカンジダ症は移植早期の好中球数減少期に発現するが、アスペルギルス症については二峰性であり、その発症ピークは移植後 16 日及び 96 日であった（Wald A, et al. J. Infect. Dis. 1997; 175: 1459-66）との報告がある。米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）において、試験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）が、成人では MCFG 群で 18.8 ± 6.4 日（1 ~ 46 日）、小児では 23.2 ± 10.0 日（4 ~ 51 日）であったことから、移植早期における真菌感染予防に関しては、同様の傾向が認められた。

(3) 安全性評価について

MCFG の安全性に関しては、成人（平成 14 年 8 月 8 日付 衛研発第 3240 号 審査報告書）及び小児（平成 18 年 1 月 16 日付 審査報告書）の治療承認申請時の審査報告書において評価されている。したがって、本申請においては、予防投与を行うことによる HSCT 成績への影響と、長期投与に伴う安全性を中心に検討を行った。その結果、現時点で特段の問題はないものと判断した。ただし、下記のとおり、製造販売後の情報収集によって補完すべき事項があること、成人（平成 14 年 8 月 8 日付 衛研発第 3240 号 審査報告書）及び小児（平成 18 年 1 月 16 日付 審査報告書）の治療承認申請時に検討課題とされていた項目（小児における安全性、肝機能障害、肝変異細胞巢の腫瘍化）に関しては、依然として解明されておらず、引き続き情報収集していく必要があると考える。

1) 骨髄抑制について

HSCT 時の骨髄生着及び骨髄機能の回復は、移植成績に大きな影響を与える要因である。米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）において、移植 4 週間までに好中球

数の回復が認められた症例は、MCFG 群で 407/425 例 (95.8%)、FLCZ 群 432/457 例 (94.5%) で、回復までの中央値はともに 13 日、範囲はそれぞれ 3-54 日、7-44 日であった。

機構は、本剤が HSCT に与える影響を確認するため、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) における骨髄生着、好中球数減少期間及び GVHD 発症率について、同種移植と自家移植に分けて説明するよう申請者に求めたところ、下記の表のとおり回答された。

症例数	同種移植 n(%)			自家・同系移植 n(%)		
	MCFG	FLCZ	p 値(Fisher's exact test)	MCFG	FLCZ	p 値(Fisher's exact test)
	220	256		203	201	
骨髄生着例数 (生着率:%)	210(95.5)	241(94.1)	0.545	196(96.6)	191(95.0)	0.469
好中球数回復までの期間中央値 (日) (最短 - 最長)	15 (10-54)	15 (7-43)	0.219	12 (3-36)	12 (9-44)	0.648
急性 GVHD の発症 (%)	93(42.3)	99 (38.7)	0.454	3(1.5)	3(1.5)	1.000
~	26 (11.8)	28(10.9)	-	1(0.5)	3(1.5)	
急性 GVHD 発症までの期間中央値 (日) (最短 - 最長)	67(30.5) 20 (3-49)	71(27.7) 20 (1-66)	- 0.373	2(1.0) 9 (4-20)	0 16 (12-30)	0.343

機構は、MCFG が、移植成績に大きく関与する事項である骨髄生着や GVHD に与える影響は、FLCZ と大きな相違はないものと判断した。

2) 小児における安全性について

HSCT に関連する日米の医療環境の影響を検討するために、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) 及び JSHCT による全国調査結果に基づき、HSCT に関連する背景因子について日米比較を行った結果、差異の認められた項目は、年齢、移植方法、移植細胞、基礎疾患であった。これらの因子において、MCFG 群と FLCZ 群における背景因子別の副作用発現率の差を比較した結果、MCFG 群における副作用発現率が FLCZ 群より 10%以上高かった因子は、小児 (11/39 例、28.2%)、急性リンパ性白血病 (ALL) (12/33 例、36.4%) であった。

成人と小児の副作用発現率を比較すると、MCFG 群では各々 13.7% (53/386 例)、28.2% (11/39 例)、FLCZ 群では各々 17.5% (72/412 例)、11.1% (5/45 例) であり、MCFG 群では小児において副作用発現率が高い傾向が認められたが、FLCZ 群では成人で高い傾向が認められた。

ALL における成人と小児での副作用発現率を比較すると、MCFG 群では各々 22.2% (4/18 例)、53.3% (8/15 例)、FLCZ 群では各々 21.1% (4/19 例)、0% (0/11 例) であり、MCFG 群では小児で高い傾向が認められたが、FLCZ 群では成人で高い傾向が認められた。

臍帯血移植 (以下、CBT) (日米の割合の比 1.79) については、症例数は少なかった

が副作用発現率は MCFG 群では 21.4% (3/14 例)、FLCZ 群では 6.3% (1/16 例)であり、その差は 15.2% (95%CI: -9.4% ~ 39.7%) と大きかった。CBT における成人と小児の副作用発現率を比較すると、MCFG 群ではそれぞれ 0.0% (0/7 例)、42.9% (3/7 例)、FLCZ 群では 33.3% (1/3 例)、0.0% (0/13 例)であった。

申請者は、MCFG 群における副作用発現率が FLCZ 群より高かった因子については、背景因子 (ALL、CBT) に起因するものではなく、小児患者において MCFG の副作用発現率が高くなる可能性が示唆されたものであると説明している。

機構は、CBT は 19 歳以下で 50%を超えており (JSHCT、平成 17 年度全国調査報告書)、申請者の回答は妥当であると考えられる。小児における安全性の懸念は、小児治療における審査時にも既に指摘済みであり、予防投与においても、十分注意を払う必要があると考える。

3) 肝機能障害について

小児における副作用発現率は、MCFG 群及び FLCZ 群において、それぞれ 28.2% (11/39 例) 及び 11.1% (5/45 例) であり、MCFG 群で大きく、MCFG 群の小児における副作用発現率は MCFG 群の成人 (13.7% (53/386 例)) と比べても大きかった。その理由として、MCFG 群の小児では高ビリルビン血症、肝機能検査値異常等の肝機能障害に関わる副作用が他の患者層 (MCFG 群の成人、FLCZ 群の成人及び小児) に比べ多く認められたためと考えられる。

既に、小児への適応承認時に議論したとおり、米国第 Ⅲ 相予防投与試験 (98-0-050 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% (12/45 例)、2.2% (1/45 例)) に比べて、MCFG 群 (51.3% (20/39 例)、15.4% (6/39 例)) で高かったが、肝機能に関連する副作用はいずれも投与中止に至らず、重篤例も認められなかった。

MCFG 群の小児での年齢別の肝機能に関連する有害事象発現率では、症例数は限られていたものの、小児年齢層と発現率に顕著な傾向は認められなかった (学童 56.0% (14/25 例)、幼児 55.6% (5/9 例)、乳児 20.0% (1/5 例))。また、小児ではいずれの年齢層においても MCFG 群の方が FLCZ 群に比べて肝機能障害有害事象の発生率が高かった。

小児における MCFG の肝機能に関連する副作用発現率 (15.4%) についても同様の傾向が認められ、小児の FLCZ 群 (2.2%) 及び成人の MCFG 群 (4.1% (16/386 例)) と比較し、やや高くなる傾向が認められた。重篤な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 (各 0.3% (1/386 例)、1.0% (4/386 例)) と同様に小児 (各 0.0%、0.0%) でも低かった。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程度は、6 例 7 件中、軽度 2 例 3 件、中等度 2 例 2 件、高度 2 例 2 件であり、すべて回復が確認された。

小児年齢層別での肝機能に関連する副作用発現率に顕著な傾向は認められなかったものの、小児では MCFG 群の方が FLCZ 群より肝機能障害関連副作用の発現率が高かった。

**米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における
肝機能障害*に関連する有害事象（安全性解析対象例）**

	成人		小児合計		学童		幼児		乳児	
	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群
	n=386	n=412	n=39	n=45	n=25	n=28	n=9	n=10	n=5	n=7
発現例数（総数）	109 (28.2)	138 (33.5)	20 (51.3)	12 (26.7)	14 (56.0)	8 (28.6)	5 (55.6)	3(30.0)	1(20.0)	1(14.3)
肝腫	2(0.5)	6(1.5)	5(12.8)	2(4.4)	3(12.0)	1(3.6)	2(22.2)	-	-	1(14.3)
肝機能検査値異常	23 (6.0)	38 (9.2)	4(10.3)	4(8.9)	2(8.0)	4(14.3)	1(11.1)	-	1(20.0)	-
黄疸	20 (5.2)	31 (7.5)	2(5.1)	2(4.4)	1(4.0)	1(3.6)	1(11.1)	1(10.0)	-	-
肝炎	1(0.3)	1(0.2)	1(2.6)	-	1(4.0)	-	-	-	-	-
肝脾腫	-	-	-	2(4.4)	-	-	-	2(20.0)	-	-
肝不全	-	2(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
肝障害	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
高ビリルビン血症	58 (15.0)	67 (16.3)	8(20.5)	4(8.9)	6(24.0)	3(10.7)	2(22.2)	1(10.0)	-	-
GPT 上昇	24 (6.2)	35 (8.5)	7(17.9)	1(2.2)	6(24.0)	1(3.6)	1(11.1)	-	-	-
GOT 上昇	22 (5.7)	29 (7.0)	2(5.1)	-	2(8.0)	-	-	-	-	-
γ-GTP 上昇	-	1(0.2)	-	1(2.2)	-	1(3.6)	-	-	-	-
Al-P 上昇	11 (2.8)	15 (3.6)	-	-	-	-	-	-	-	-

* 肝機能障害の定義：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、Al-P 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、肝脾腫のいずれかに該当するもの

**米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における
肝機能障害*に関連する副作用（安全性解析対象例）**

	成人		小児合計		学童		幼児		乳児	
	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群	MCFG 群	FLCZ 群
	n=386	n=412	n=39	n=45	n=25	n=28	n=9	n=10	n=5	n=7
発現例数	16(4.1)	34 (8.3)	6(15.4)	1(2.2)	4(16.0)	1(3.6)	2(22.2)	0	0	0
肝機能検査値異常	2(0.5)	10 (2.4)	2(5.1)	-	1(4.0)	-	1(11.1)	-	-	-
肝腫	-	2(0.5)	1(2.6)	-	1(4.0)	-	-	-	-	-
黄疸	2(0.5)	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
肝不全	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
肝炎	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
肝障害	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
高ビリルビン血症	11 (2.8)	13 (3.2)	3(7.7)	1(2.2)	2(8.0)	1(3.6)	1(11.1)	-	-	-
GPT 上昇	3(0.8)	9(2.2)	1(2.6)	-	1(4.0)	-	-	-	-	-
GOT 上昇	3(0.8)	9(2.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Al-P 上昇	-	2(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
γ-GTP 上昇	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-

* 肝機能障害の定義：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、Al-P 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、肝脾腫のいずれかに該当するもの

また、参考資料である国内小児第 相試験（FJ-463-FP01 試験）及びそれと比較可能な国内成人第 相試験（FJ-463-0003 試験） 侵襲性アスペルギルス症に対する試験（98-0-046/FG-463-21-01 試験） 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 試験）及び米国小児 MTD 試験（98-0-043 試験）における成人・小児別の肝機能障害関連有害事象及び副作用の発現率は下表のとおりである。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 試験）及び米国小児 MTD 試験（98-0-043 試験）以外では成人に比べて小児では肝機能障害関連有害事象が多く認められ、副作用においても米国小児 MTD 試験（98-0-043 試験）以外で小児に多く認められた。

肝機能障害関連有害事象及び副作用の発現状況

試験名 (試験番号)	評価例数		有害事象		副作用		重篤副作用		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	
米国第 相予防投与試験 98-0-050 試験	MCFG 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/FG-463-21-01]		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/FG-463-21-02]		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#		20	67	14 (70.0)	13 (19.4)	3 (15.0)	4 (6.0)	0	0	0	0
国内外臨床試験の MCFG 投与症例の合計		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)

*本試験の組入れ年齢基準は 2～17 歳であったため、16～17 歳の患者を成人として集計。

深在性真菌症に対する治療効果を検討した国内成人第 相試験 [FJ-463-0003] 及び国内小児第 相試験 (FJ-463-FP01)

機構は、小児において、肝機能障害関連有害事象発現率が、治療投与時は 30.7% (59/192 例) であるのに対し、予防投与時では 51.3% (20/39 例) であり、予防投与時の有害事象発現率の方が高くなっている理由、並びに肝機能障害関連副作用発現率においても、治療投与時は 10.9% (21/192 例) であるのに対し、予防投与時では 15.4% (6/39 例) であり、予防投与時の副作用発現率の方が高くなっている理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

予防投与症例 (3 試験; 98-0-050 試験、97-0-041 試験、FG-463-21-03 試験) 及び治療投与症例 (8 試験; 98-0-046/FG-463-21-01 試験、98-0-047/FG-463-21-02 試験、97-7-003 試験、FG-463-21-09 試験、03-7-005 試験、01-0-124 試験、01-0-125 試験、98-0-043 試験、03-7-008 試験、03-7-009 試験) の安全性データベースを用いて、成人・小児別に予防投与症例と治療投与症例の 有害事象、副作用、中止に至った副作用、重篤副作用の発現率を下表のとおり比較した。MCFG を予防投与した小児は 39 例と少ないため、当該結果のみから明確な結論を導くことは困難であるものの、小児における予防投与症例の肝機能障害に関連する有害事象・副作用発現率は、治療投与症例に比べて高い傾向が認められた。HSCT の小児における予防投与と治療投与での肝機能障害に関連する有害事象の発現率の差は、治療投与に移植患者以外も含めた場合と比較し

て若干小さくなったものの、肝機能障害に関連する副作用については発現率に差はなかった。

MCFG 投与例における有害事象発現状況

解析項目	予防投与 n=484	治療投与(n=1512)					治療投与全例 n=1512
		造血幹細胞 移植患者* (n=146)	造血幹細胞移植以外の患者 (n=1366)				
			全例 n=1366	化学療法施 行患者 n=154	HIV 患者 n=978	低出生体重 児 n=0	
有害事象 (全体)	484(100.0)	146(100.0)	1183(86.6)	149(96.8)	817(83.5)		1329 (87.9%)
副作用	85(17.6)	42(28.8)	539(39.5)	41(26.6)	426(43.6)		581 (38.4%)
中止に至った副作用	12(2.5)	5(3.4)	53(3.9)	5(3.2)	32(3.3)		58 (3.8%)
重篤副作用	5(1.0)	12(8.2)	50(3.7)	5(3.2)	25(2.6)		62 (4.1%)
肝機能障害に関連する有害事象	141(29.1)	52(35.6)	229(16.8)	36(23.4)	159(16.3)		281 (18.6%)
肝機能障害に関連する中止に至った有害事象	4(0.8)	2(1.4)	17(1.2)	3(1.9)	8(0.8)		19 (1.3%)
肝機能障害に関連する重篤有害事象	6(1.2)	2(1.4)	18(1.3)	4(2.6)	9(0.9)		20 (1.3%)
肝機能障害に関連する副作用	18(3.7)	14(9.6)	124(9.1)	9(5.8)	100(10.2)		138 (9.1%)
肝機能障害に関連する中止に至った副作用	4(0.8)	2(1.4)	12(0.9)	1(0.6)	6(0.6)		14 (0.9%)
肝機能障害に関連する重篤副作用	1(0.2)	1(0.7)	10(0.7)	1(0.6)	5(0.5)		11 (0.7%)

解析項目	予防投与 (n=39)	治療投与(n=192)					治療投与全例 n=192
		造血幹細胞 移植患者 *(n=59)	造血幹細胞移植以外の患者 n=133				
			全例 n=133	化学療法施 行患者 n=89	HIV 患者 n=6	低出生体重 児 n=16	
有害事象 (全体)	39(100.0)	58(98.3)	125(94.0)	82(92.1)	5(83.3)	16(100.0)	183 (95.3%)
副作用	11(28.2)	17(28.8)	31(23.3)	17(19.1)	3(50.0)	4(25.0)	48 (25.0%)
中止に至った副作用	1(2.6)	1(1.7)	4(3.0)	3(3.4)		1(6.3)	5 (2.6%)
重篤副作用	1(2.6)	5(8.5)	6(4.5)	3(3.4)			11 (5.7%)
肝機能障害に関連する有害事象	20(51.3)	24(40.7)	35(26.3)	22(24.7)	2(33.3)	4(25.0)	59 (30.7%)
肝機能障害に関連する中止に至った有害事象	0	2(3.4)	2(1.5)	1(1.1)		1(6.3)	4 (2.1%)
肝機能障害に関連する重篤有害事象	1(2.6)	1(1.7)	3(2.3)	2(2.2)			4 (2.1%)
肝機能障害に関連する副作用	6(15.4)	7(11.9)	14(10.5)	7(7.9)	2(33.3)	2(12.5)	21 (10.9%)
肝機能障害に関連する中止に至った副作用	0	1(1.7)	2(1.5)	1(1.1)		1(6.3)	3 (1.6%)
肝機能障害に関連する重篤副作用	0	1(1.7)	1(0.8)	1(1.1)			2 (1.0%)

また、有害事象・副作用発現率を患者背景因子別に比較した結果、肝機能に関連する有害事象及び副作用ともに発現率が高かった患者背景因子は、CBT、ALL、移植関連

死亡リスク (Transplant Related Mortality ; TRM) の High risk 患者、Grade 以上の GVHD 発症例、ステロイド及び免疫抑制剤の併用、Growth factor 併用であった。しかしながら、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) の MCFG 群の小児投与例において肝機能に関連する有害事象・副作用の発現率が高い理由・機序は、症例数が有害事象 20 例及び副作用 6 例と少ないこともあり不明であった。

次に、機構は、予防投与による肝機能障害が移植成績に与える影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) の MCFG 群における、移植成功率 (移植細胞の生着率、すなわち好中球数が回復 (好中球数 500 個/mm³ 以上) した症例の割合)、移植不成功率、移植成功例における移植から好中球数回復までの期間を「副作用」、「肝機能に関連する有害事象」及び「肝機能に関連する副作用」の有無別に解析した結果は以下のとおりであり、小児、成人を問わず各項目において、大きな相違は認められなかった。

MCFG 群における副作用・肝機能に関連する有害事象の有無別の移植成績 (FAS)

		副作用		肝機能に関連する有害事象		肝機能に関連する副作用	
		発症した症例 (n=11)	発症しなかった症例 (n=28)	発症した症例 (n=20)	発症しなかった症例 (n=19)	発症した症例 (n=6)	発症しなかった症例 (n=33)
小児	各症例数	(n=11)	(n=28)	(n=20)	(n=19)	(n=6)	(n=33)
	移植成功例 (成功率)	10(90.9)	26(92.9)	18(90.0)	18(94.7)	6(100.0)	30(90.9)
	移植不成功例 (不成功率)	1(9.1)	2(7.1)	2(10.0)	1(5.3)	-	3(9.1)
	移植成功例での移植から好中球数回復までの期間 (日)						
	平均値	16.5	18.7	19	17.1	17.8	18.1
標準偏差	4.93	6.74	7.44	4.93	6.05	6.45	
成人	各症例数	(n=53)	(n=333)	(n=109)	(n=277)	(n=16)	(n=370)
	移植成功例 (成功率)	51(96.2)	320* (96.1)	105** (96.3)	266(96.0)	15(93.8)	356*** (96.2)
	移植不成功例 (不成功率)	2(3.8)	13(3.9)	4(3.7)	11(4.0)	1(6.3)	14(3.8)
	移植成功例での移植から好中球数回復までの期間 (日)						
	平均値	14.8	14.6	16.8	13.7	17.5	14.5
標準偏差	5.46	5.54	7.55	4.19	7.41	5.41	

一部の症例が欠損していたため、好中球数回復までの期間の算出に用いた症例は* : n=319、** : n=104、*** : n=355

機構は上記の回答を踏まえ、以下のとおり考える。

造血幹細胞移植においては、移植前の肝機能障害、特に血清 GPT 高値の症例は肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease (VOD) /sinusoidal obstruction syndrome (SOS)) の発症率が高い (McDonald GB. et al. Ann. Intern. Med. 1993; 118: 255-67、Carreras E. et al. Blood 1998; 92: 3599-3604) との報告があり、VOD/SOS の発症危険因子のひとつとされている。予防投与においては、特に高率となる小児において、肝機能障害の発現と VOD/SOS の発症との関連が問題となるが、海外の HSCT

患者を対象とした MCFG の予防投与試験 3 試験において、移植後に VOD/SOS を発症した症例は、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）では MCFG 群 425 例中 22 例（5.2%）、FLCZ 群 457 例中 24 例（5.3%）、米国最大耐量試験（97-0-041 試験）では MCFG 群（MCFG と FLCZ の併用投与）62 例中 1 例（1.6%）、FLCZ 群（生理食塩水と FLCZ の併用投与）12 例中 1 例（8.3%）、英国最大耐量試験（FG-463-21-03 試験）では MCFG 投与例 36 例中 7 例（19.4%）であった。MCFG 投与例における VOD/SOS 発症頻度は対照群と大きな相違はなく、また、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）の 1 例以外は全て MCFG との因果関係は否定されていることから、本剤の予防投与が VOD/SOS の発現を助長するような結果は得られていないと判断した。

また、小児に対して本剤を投与した場合、肝機能に関連する障害の発現率は、FLCZ を投与した場合に比べて高く、更に、本剤を成人に投与した場合と比べても、小児に投与した場合の方が肝機能に関連する障害の発現率が高いことから、本剤を小児に使用する際において特に留意する必要がある、特段の注意喚起が必要である。真菌感染を予防することは、HSCT、特に同種移植時には、移植成績にも関わり、予後に大きく影響するものであるため、予防投与そのものには臨床的意義は存在する。したがって、移植成績に影響を及ぼさない程度の肝機能障害の発現は、許容できると考える。ただし、予防投与に関しては、結果として感染の機会がない小児に投与することも想定されることから、定期的に肝機能検査を行う等、特段の注意を払う必要がある。また、非臨床試験において見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考察されている点から、成人に比べて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ことは、治療投与時と同様であり、また、予防投与に対する製造販売後調査においては、VOD/SOS の発症に関する情報も収集する必要があるものとする。

4) 長期投与における安全性について

長期投与が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため、海外の予防及び治療投与試験での MCFG 投与症例 2227 例（成人 1996 例、小児 231 例）及び国内で実施した治療投与 3 試験（国内成人第 相試験（FJ-463-0003 試験）深在性真菌症に対する第 相試験・重症・難治例を対象とした承認申請後臨床試験（FJ-463-0006 試験）、国内小児第 相試験（FJ-463-FP01 試験））の MCFG 投与症例 122 例（成人 102 例、小児 20 例）で認められた有害事象及び副作用の時期別発現状況を調査した結果、ほとんどの症例はプロトコル規定の投与期間内（国内試験は 3 試験とも 56 日以内、海外は試験毎に異なり最長 90 日）に投与を終了し、本剤を長期間使用する患者は少なかった。57 日以降に発現した副作用は、国内試験では発疹の 1 例のみであり、海外試験については、症例数は少ないものの、57 日以降に副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。

機構は、長期投与に起因する耐性菌発現の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本邦で発売されてから 3 年間（2002-2005 年）に MCFG を使用した患者数は 19 万人と見積もられるが、この間に見出された MCFG 低感受性株はカンジダ属の 4 株

(*C.albicans* 1 株、*C.glabrata* 3 株) で、アスペルギルス属では見いだされていない。海外においても本剤が投与された口腔カンジダ症のエイズ患者から、本剤低感受性の *C.albicans* が 1 株分離されたとの報告にとどまっている (Laverdiere M, et al. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 57: 705-8)。このように、*in vitro* において獲得耐性が起こりにくいこと、一次耐性菌は存在しないこと、臨床で感受性が低下した菌の分離例は少ないこと、アスペルギルス属の菌では感受性の低下は見られないこと、本邦において造血幹細胞移植患者は年間 2000 例とされ対象患者数も少ないこと、予防薬として好中球数の減少期間のみに投与し、長期間にわたり継続して投与する可能性は低いことから、予防投与により耐性菌発現のリスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承したが、製造販売後には感受性の動向について、引き続き情報を収集する必要があると考える。

5) 肝変異細胞巣の腫瘍化について

肝変異細胞巣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が成人より高い可能性が否定できないことは、既に小児への適応取得の際の審査報告書にて指摘している事項であり、肝変異細胞巣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ている。機構は、現時点での知見について説明を求めたところ、申請者は、近年、非遺伝子障害物質による肝変異細胞巣誘発あるいは発がんメカニズムに関与している可能性があるものの 1 つとして、酸化ストレスが注目されている (Poulsen H.E. Experimental and Toxicologic Pathology, 2005, 57: 161-169) ため、現在予備検討試験を行い、検討中である旨を回答し、機構はこれを了承した。

なお、機構は申請者からの回答として海外臨床試験 (2006 年 9 月 5 日現在) 及び国内製造販売後調査 (2006 年 8 月 31 日現在) において肝細胞癌 (海外臨床試験では Hepatic malignancy) を各々 1 例確認した。本剤投与による肝機能障害と肝変異細胞巣の発生の関連性については、引き続き検討する必要があるものとする。

(4) 臨床的位置付けについて

CDC、IDSA 及び ASBMT による「造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのガイドライン」 (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf>) では、HSCT に際して、酵母菌 (特にカンジダ属) の予防に FLCZ400mg/日の投与が推奨されているが、糸状菌 (特にアスペルギルス属) の予防に関しては、推奨できるエビデンスのあるレジメンはない、と記載されていることを機構は確認した。また、JSHCT による「造血細胞移植ガイドライン - 移植後早期の感染管理」 (JSHCT monograph Vol. 3, 2000 10; http://www.jshct.com/guide_pdf/2000.pdf) においても、移植後早期の好中球数減少期における侵襲的真菌感染症予防のために投与量が記載されていないものの、FLCZ を投与することが推奨されていることを確認した。

機構は、HSCT における真菌感染予防のための本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

HSCT 後における真菌感染症は重大な予後規定因子のひとつである上に、近年では

FLCZ が感受性を示さないアスペルギルス感染の増加が報告されており、その高い致死率が大きな問題となっている（上 昌広ら 日本医真菌学会誌. 2004; 45: 189-202）。HSCT 後の真菌感染予防においては、日米のガイドラインで推奨されている FLCZ だけではなく、それぞれの患者が有する真菌感染の発症リスクを考慮し、特にアスペルギルス感染のリスクが高い患者に対しては、MCFG などアスペルギルス属に感受性を示す抗真菌剤の予防投与が推奨されていくものと考えられる。

次に、機構は、同種造血幹細胞移植と自家造血幹細胞移植における、本剤と FLCZ の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

MCFG の FLCZ に対するベネフィットは、米国第 Ⅲ 相予防投与試験(98-0-050 試験) の結果、FLCZ と比較して優れた真菌感染予防効果が示されたこと、FLCZ が無効であるアスペルギルス属に対して高い感受性を示すこと、FLCZ をはじめアゾール系抗真菌剤との薬物相互作用が懸念される免疫抑制剤やステロイド等との間に薬物相互作用がないこと、である。自家移植における真菌感染の予防には FLCZ が優先して使用されるが、アスペルギルス症の既往を有する、または HEPA フィルターなどの空気感染対策の問題などによって、アスペルギルス感染のリスクが懸念される等ことから、一部の症例に対しては MCFG が使用されると考えられる。また、好中球数減少に加えて、GVHD に対する予防・治療に対して免疫抑制剤及びステロイドが使用されるため、自家移植より易感染性が強く真菌感染の発症リスクが高い同種移植においては、HLA 適合性やドナーソースなどの患者背景に起因する真菌感染の発症リスク、薬物相互作用に起因する免疫抑制剤やステロイドの用量調整の必要性、更にその相対的リスクと FLCZ との薬価差が考慮されると思われるが、少なくとも自家移植と比較して、MCFG が使用されるケースは多いと考えられる。特に、アスペルギルス感染のリスクを考えると、高齢者、アスペルギルス既往患者、HLA 不一致血縁者間又は非血縁者間移植、好中球数減少期間の長い臍帯血移植等の場合には、MCFG が積極的に使用される可能性が高いと考えられる。更に、高度の GVHD を発症した症例では、免疫抑制剤のきめ細かな調節を必要とする症例が多いため、免疫抑制剤との薬物相互作用が少ない本剤が FLCZ 等のアゾール系抗真菌剤に対して優位性を示すものと考えられる。

機構は、申請者の回答に対して、前項までの有効性及び安全性についての評価を踏まえ、以下のとおり考える。

肝機能障害リスクが高い小児に肝臓の GVHD が発症した時には、必ずしも MCFG が治療薬として選択されるとは限らないと考えられることから、申請者の回答には受け入れ難い点もあるが、HSCT 時の予防投与という観点からは、本剤はその選択肢のひとつとして位置づけられることに関して異論はない。特に、疑い例も含めたアスペルギルス感染症の既往のある患者に対しては、本剤は FLCZ に比べて有用であるものとする。また、本剤は、経口剤としての剤型を有していないものの、前述のように、本剤の移植早期における真菌感染予防効果は FLCZ に対して非劣性が確認されており、原則的に骨髄生着まで投与する限り、本邦の臨床状況では入院期間中に予防投与が行われると考えられることから、特段の問題はないと判断した。

(5) 効能・効果について

本申請における効能・効果は、「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」である。米国における MCFG の真菌感染予防に対する適応症は、成人の「造血幹細胞移植患者におけるカンジダ症の予防」のみであるが、本申請においては、アスペルギルス症の予防及び小児での適応を含めて申請された。この理由として、申請者は、米国では、

を理由に、は評価不十分とされたこと、米国における本剤の真菌感染予防投与に対する適応症は、造血幹細胞移植患者におけるカンジダ感染予防である。したがって、米国においては

日本ではアスペルギルス症に対する治療適応を有しており、その有効性は既に確立されていること、

小児については、国内小児第 相試験 (FJ-463-FP01) を実施した結果、成人と小児において、本剤の体内動態に大きな差はなく、有効性・安全性についても成人とほぼ同様の結果が得られており、既に承認されていることを挙げている。

機構は、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) の対照薬として設定された FLCZ は、アスペルギルス属に対する抗菌力を有していないことから、当該試験においては、主にカンジダ属をはじめとした FLCZ が抗菌力を有する菌属のみに対して、本剤の FLCZ に対する非劣性が検証されたと考える。

菌種別真菌感染症発症率 (FAS)

菌種	MCFG 群 n=425	FLCZ 群 N=457
Proven	6(1.4)	8(1.8)
<i>Aspergillus species</i>	0(0)	4(0.9)
<i>Candida species</i>	4(0.9)	2(0.4)
<i>Fusarium species</i>	1(0.2)	2(0.4)
<i>Zygomycetes species</i>	1(0.2)	0(0)
Probable	1(0.2)	3(0.7)
<i>Aspergillus species</i>	1(0.2)	3(0.7)

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

機構は、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) の解析は、FLCZ が抗菌力を示さない菌種による感染症患者も含んだ上での解析となっていることから、FLCZ が抗菌力を示さない菌種による感染症患者を除外した場合での本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

Goodman ら (N. Engl. J. Med. 1992; 326: 845-51) 及び Slavin ら (J. Infect. Dis. 1995; 171:1545-52) が個別に実施した FLCZ のプラセボ対照試験 2 試験の成績を併合した結果、カンジダ感染予防効果における FLCZ とプラセボの発症率の差の両側 95% 信頼区間は (0.079, 0.149) であった。この両側 95% 信頼区間下限値の 1/2 である 0.04 (4%) を

非劣性マージンとみなし、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における MCFG 群と FLCZ 群の発症率の差の信頼区間の上限値が 0.04 以下であれば本剤の非劣性が証明できると判断した。そこで、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）におけるカンジダ症（proven）の成績、並びに MCFG と FLCZ の発症率の差の両側 95%及び両側 99%信頼区間の上限を算出した結果、各信頼区間の上限は、それぞれ 0.016、0.019 であり、いずれもマージンの 0.04 より小さかったため、MCFG が FLCZ に劣らないことが示されたと言える。したがって、MCFG はカンジダ感染予防に有効であり、その効果は FLCZ に劣らないと考える。

98-0-050 試験におけるカンジダ症（proven）の成績

MCFG (M)	FLCZ (F)	発症率の差 (M - F)	95% CI	99% CI
4/425* 0.0094 0.94%	2/457* 0.0044 0.44%	0.005 0.50%	-0.006, 0.016 (-0.6% 1.6%)	-0.009, 0.019 (-0.9% 1.9%)

* カンジダ症（proven）発症例数/全症例数信頼区間の計算には正規近似を用いた。

機構は、以下のとおり考える。

申請者の回答のとおり、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）におけるカンジダ症（proven）の成績からは、MCFG が FLCZ に劣らないことが示唆されている。しかしながら、当該成績はいわゆる事後解析の結果であり、設定されたマージンの妥当性など不明確な点が多く、当該成績のみに基づいて、MCFG が FLCZ に劣らないと結論付けることは妥当でないと考える。しかしながら、後述のタンパク結合率を考慮した本剤の薬物動態（6）用法・用量について参照）からも、小児、成人を問わず、アスペルギルス属、カンジダ属ともに有効であると判断した。

また、上記「（2）有効性評価について」の項でも述べたとおり、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における予防成功率の年齢層別解析の結果、小児においても本剤の有効性が確認されたため、小児を効能・効果に含めることは、妥当であると考えられる。

更に、MCFG は、既にアスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症、呼吸器真菌症及び消化管真菌症の効能は承認されており、アスペルギルス属に対する抗菌作用は確認していること、予防投与時には、いずれの真菌の感染が生じるかは不明であること、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）におけるアスペルギルス感染症（Proven 及び Probable）発症割合が FLCZ よりも低く、FLCZ の適応菌種以外での予防効果も期待できること、カンジダ症に限定した解析によっても予防効果が FLCZ に対して劣らないことが示唆されたことから、カンジダ症に限定した予防を効能・効果とすることは現実的ではないと考える。MCFG の奏効が期待できない 1,3-β-D-glucan を細胞壁の構成成分としない真菌（病原性真菌）(*Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* 属等)は、国内外の調査報告でごく少数であること（Imataki O, et al Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 1173-9、Marr KA, et al Clin. Infect. Dis. 2002; 34: 909-17）を鑑みても、HSCT 時に主に問題となるアスペルギルス属及びカンジダ属の真菌感染症に対する予防として効能・効

果を設定したとしても、臨床上大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(6) 用法・用量について

1) 用量について

申請者は、米国第 相予防投与試験 (98-0-050 試験) における MCFG の用量設定の根拠について、成人での米国 MTD 試験では 200mg/日まで、また小児 MTD 試験成績 (中間成績) から、1.0mg/kg/日までの安全性が確認されたこと、海外の健康成人及び成人又は小児患者での第 相試験成績から、本剤 25 ~ 50mg/日の投与により、動物モデルでの有効血漿中濃度及びカンジダ及びアスペルギルスに対する MIC₉₀ を上回るヒト血漿中濃度を維持可能と判断したことから、50mg/日 (体重 50kg 未満の患者では 1.0mg/kg/日) を設定した。

機構は、小児用量承認時の審査報告書においては、本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータは、感染モデル動物による検討から、C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC が重要と判断されていることを確認してはいるものの、カンジダ属及びアスペルギルス属に対する本剤の予防効果を評価する上で重要な薬物動態パラメータに関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の予防投与と下での治療環境を厳密に反映していない可能性はあるものの、*C.albicans* 感染 1 時間後から本剤の投与を開始した MCFG の薬動力学解析を目的として実施したマウス播種性感染モデルを用いた非臨床試験や、臨床試験の結果から、予防効果を評価する上でも重要な薬物動態パラメータは、C_{max}/MIC あるいは AUC/MIC と考えられる。

本剤は血清蛋白に対する結合率が高く、通常の培地における MIC に比べ、ヒト血清又はヒト血清アルブミンを添加して測定した場合の MIC は 64 ~ 128 倍高くなる。よって、ヒトでの蛋白結合を考慮した場合、*C.albicans* (MIC₉₀:0.0313µg/mL)、*A.fumigatus* (MIC₉₀:0.0313µg/mL) に対する MIC₉₀ は 2 ~ 4µg/mL になると推定される (成人に対する承認時の申請概要 p.475)。また、ヒトに 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、平均血漿中濃度は約 2.5µg/mL であった (成人に対する承認時の申請概要 p.306)。更に、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 (小児に対する承認時の申請概要 CTD M2.5.4.4.2 p.21)。

以上のことから、予防投与における用法・用量として本剤 50mg/日 (小児は 1mg/kg/日) を投与することにより、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漿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。

機構は、予防投与で真菌症が認められた患者での MIC のデータを提出するよう求めたところ、申請者は、起因菌として真菌が分離され MIC が測定された MCFG 群 4 例

の結果を提出した。1例(症例番号 057-2528)の分離菌株は MCFG に感受性を示さない *Fusarium* であり、残りの 3 例のうち、2 例(症例番号 020-3505 及び 020-3520)では *C.albicans*、1 例(症例番号 013-3501)では *C.lusitaniae* が分離された。これらの 3 例の分離菌株における MCFG の MIC は、今まで申請者が報告してきた値(MIC₉₀ 0.125µg/mL 以下)より若干高いもの(機構注: 0.25µg/mL; 症例番号 020-3505)であった。

以上を踏まえ、機構は、以下のとおり考える。

MCFG の有効性に関連する重要な薬物動態パラメータは、C_{max}/MIC 及び AUC/MIC とされているものの、そのターゲット値は明確にはなっておらず、引き続き検討が必要であると考え。しかしながら、本剤の予防効果については、米国における臨床試験において確認されていること、AUC に関しては、日米ともに、投与量との比例関係が認められ、同一投与量では日本人の方がやや高い傾向を示していること、C_{max} に関しては、日米間で C_{max} 及び C_{min} に大きな差は認められず、投与量との比例関係が認められていること、また、米国での食道カンジダ症の治療における推奨用量は 150mg/日で、本邦での成人用量と同様であり、米国造血幹細胞移植患者におけるカンジダ感染予防の推奨用量は 50mg/日であることから、日米間の比較からも本邦における予防投与量を 50mg/日とすることは、大きな問題とはならないと判断した。

また、真菌感染症の治療における有効性に関しては、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)であったこと、成人カンジダ症の単独投与例では、国内(成人に対する承認申請時の国内第 相試験結果)では 25~75mg/日が投与され、有効率は 78.6%(11/14 例)、海外では 40~400mg/日が投与され、有効率は 87.1%(183/210 例)であったこと、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)であったこと、成人アスペルギルス症では、国内では 25~150mg/日が投与され、有効率は 57.1%(24/42 例)、海外では 50~400mg/日が投与され、有効率は 74.0%(37/50 例)であったことから、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ことは、既に、成人及び小児の治療における承認審査で確認している。

更に、国内試験(成人第 相試験(FJ-463-0003 試験)と小児第 相試験(FJ-463-FP01 試験))及び海外試験(侵襲性アスペルギルス症に対する試験(98-0-046 試験/FG-463-21-01 試験)、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 試験/FG-463-21-02 試験))における、成人及び小児の最高用量での有効率は下表のとおりであり、成人で 50mg/日、小児で 1mg/kg/日までの投与量において、感染症に対する治療効果は示されているものと考え。

成人における最高用量別の有効率

診断名	最高投与量	国内第 相試験 FJ-463-0003	海外臨床試験
		成人	成人
カンジダ症	50mg/日	4/4	81/91(89.0)
	合計	11/14(78.6)	183/210(87.1)
アスペルギルス症	50mg/日	5/7(71.4)	
	合計	24/42(57.1)	37/50(74.0)
合計		35/56(62.5)	220/260(84.6)

小児における最高用量別の有効率

診断名	最高投与量	国内第 相試験 FJ-463-FP01	海外臨床試験
		小児	小児
カンジダ症	1.0mg/kg	2/3	5/9(55.6)
	合計	7/11(63.6)	13/20(65.0)
アスペルギルス症	1.0mg/kg	-	-
	合計	3/3	4/6(66.7)
合計		10/14(71.4)	17/26(65.4)

今回の予防投与における申請用量である 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から、真菌感染予防においても十分に効果が得られる投与量と考える。

また、予防投与を行なったにもかかわらず真菌感染症が認められた患者においても、MCFG に対する明らかな感受性の低下は認められなかった。したがって、真菌感染発症症例の全例が同種移植であったことを考慮すると、骨髄生着までの期間が長くなる同種移植（特に臍帯血移植）や自家移植に対して、T 細胞除去や前処置において T 細胞減少遷延化を来す fludarabine や 2CDA などを使用すると、GVHD 発症例など宿主（患者）の問題や HEPA フィルター並びに LAF などの医療環境の問題等が生じ、これらの問題が本剤の真菌感染予防に大きく関係すると考えられ、必ずしも投与量のみの問題ではないと考える。ただし、このような真菌感染の高危険集団に対しての予防投与量は、50mg/日（小児は 1mg/kg/日）以上が必要であるか否かは、明らかになっておらず、今後の検討課題のひとつであると考え。

以上のことから、機構は、50mg/日（小児は 1mg/kg/日）を予防時の用量とすることは妥当であると判断した。

上記の機構の判断に関しては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 投与期間について

CDC、IDSA 及び ASBMT による造血幹細胞移植患者の日和見感染予防のためのガイドライン（<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>）には、同種造血幹細胞移植日から骨髄生着までの投与を推奨している（Dykewicz CA. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 139-44）こと、自家移植に関しては、全例に対し予防投与は必要

ないものの、悪性リンパ腫や白血病などの治療において、好中球数減少期が遷延化する場合や、前処置により粘膜障害を来す場合、T細胞除去、移植前にT細胞減少遷延化を来すフルダラピンや2-クロロデオキシアデノシン(2-CDA)が使用された場合には予防投与を薦めると記載されている(Dykewicz CA. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 139-44)ことを機構は確認した。申請者は、好中球数が500個/mm³以上に回復した時点で投与を中止するなど、漫然と投与を継続しない限りは、低感受性菌の出現及びその蔓延につながる可能性は極めて低いものと思われると述べているが、この点については根拠に乏しく、今後さらに情報を収集する必要があると考える。

(7) 予防不成功の場合の対処について

機構は、予防不成功となった症例の患者背景について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)での予防不成功例は、FAS 全例から予防成功例(MCFG 群 340 例、FLCZ 群 336 例)及び有効性評価が不可能であった症例(MCFG 群 7 例、FLCZ 群 9 例)を除くと、MCFG 群で 78 例、FLCZ 群で 112 例であった。予防不成功となった症例の患者背景について考察した結果、予防不成功例の患者背景は、一般的に造血幹細胞移植患者での主要な真菌感染症のリスクファクターとされるもの一致しており、その他に共通する因子はないと考えられた。

次に、機構は、米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)の予防不成功例の転帰を示した上で、本剤の予防投与が不成功となった症例に対する対応(本剤の高用量での治療、他剤への切り替え等)について、試験成績を基に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国第 相予防投与試験(98-0-050 試験)での予防不成功例(MCFG 群 78 例、FLCZ 群 112 例)のうち FLCZ 群の 2 例を除く全例で、治療又は empiric therapy が行われた。MCFG 群では、予防不成功例における治療及び Empiric Therapy とともに、主として Amphotericin B (以下、AMPH-B) (それぞれ 53.3% 及び 80.0%) 又は Abelcet、AmBisome 等の AMPH-B 脂質製剤が使用され、FLCZ 又はイトラコナゾール(以下、ITCZ)が使用された割合は、治療及び empiric therapy いずれにおいても低かった(FLCZ; 治療 26.7%、経験的治療 6.2%、ITCZ; 治療 6.7%、empiric therapy 1.5%)。試験当時、MCFG は未承認(予防、治療適応とも)であり、MCFG が予防不成功例の治療又は empiric therapy に使用された症例は、FLCZ 群の予防不成功例である 1 例のみであった。ただし、これらの抗真菌剤での治療又は empiric therapy の転帰(真菌感染又は疑いが治癒したのか否か)に関するデータは収集されていないことから、本剤の予防投与が不成功となった症例に対する対応(本剤の高用量での治療、他剤への切り替え等)を評価することは困難であると考えられる。なお、本剤の予防投与の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の対応(本剤の高用量での治療、他剤への切り替え等)については、今後予定している製造販売後調査において、治療実態の情報を収集すべきと考えられる。

したがって、機構は、真菌感染症の予防が不成功であった場合の原因、対処方法についての情報は、臨床上重要であると考え、製造販売後調査において情報を収集するという申

請者の回答を了承した。

(8) 製造販売後調査について

機構は、国内での予防成績がないこと、治療に比べ予防では長期投与されることが想定されること、肝機能障害関連の有害事象発現率が治療投与時と比較し、予防投与時で高い傾向が認められていること、本剤の予防投与の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の対応が不明であることから、製造販売後には、迅速かつ適切な調査及び情報提供が必要であると考えます。

機構は、製造販売後調査の目的及び計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の予防投与時の小児及び成人の肝機能に関連する安全性情報を重点的に収集することを目的に、中央登録方式の特定使用成績調査を予定している。必要症例数は、この目的を満たすこと、及び実施可能性を考慮して 200 例以上（安全性評価対象症例として成人・小児各 80 例以上）、症例登録期間は 2 年 6 カ月と設定し、これらの収集症例に基づいて肝機能以外の安全性及び有効性を検討する。

次に、機構は、有効性データ（真菌感染症発症率、予防投与成功率）を重点的に収集すると計画した場合の必要症例数について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における予防投与成功率 80%が再現された場合に、その 95%信頼区間が $80 \pm 10\%$ の範囲に収まるような精度の症例数を計算したところ 69 例であった（95%信頼区間（正規近似）：70.2%～89.2%）。したがって、収集を予定している 200 例以上のデータの中から有効性についても評価は可能と考える。

機構は、製造販売後調査においては、長期投与時の有害事象発現率、特に肝機能障害関連の有害事象発現率を評価できるだけの症例を集積すべきであると考えます。特に、米国第

相予防投与試験成績（98-0-050 試験）において、小児の肝機能障害関連の有害事象が FLCZ よりも高く、更に成人よりも有害事象発現率が高かったことを考慮すると、小児における本剤の長期投与時の安全性データの収集は重要であると考えます。また、国内での本剤の予防投与の成績が得られていないことから、可能な限り多くの症例を集積し、日本人における本剤の予防効果を明らかにする必要があると考えます。申請者は、200 例以上の症例を集積する予定としているが、成人と小児に分けるとそれぞれ 80 例以上であり、これらの症例数では各有害事象の発現率を定量的に評価することは困難であると考えます。また、申請者は、200 例以上集積すれば、米国第 相予防投与試験（98-0-050 試験）における予防投与成功率 80%が再現された場合に、その 95%信頼区間が $80 \pm 10\%$ の範囲に収まるので、有効性を評価することが可能であると考えている。しかしながら、国内外で入院期間に差異が認められ、入院期間が本剤の予防効果に与える影響が明らかになっていないことを考慮すると、日本人に対する本剤の予防投与成功率を具体的に設定することは困難であり、申請者の設定根拠は脆弱であると言わざるを得ない。

このように、製造販売後調査においては、長期投与時の有害事象発現率、特に肝機能障害関連の有害事象発現率を評価すること、並びに日本人に対する本剤の予防投与成功率を

評価することが重要ではあるものの、日本人における使用成績が得られていない現時点では、統計学的に症例数を設定することは困難である。したがって、必要症例数を 200 例以上（安全性評価対象症例として成人・小児各 80 例以上）と設定することは、現時点での実施可能性を考慮した症例数と理解し、今後、日本人に対して本剤を予防投与時に報告される有害事象の発現頻度と重篤度によっては、更に多くの症例を集積する必要があると考える。また、製造販売後調査において、日本人における本剤の予防投与成功率が、海外の予防投与成功率と大きく異なる可能性が示唆されれば、有効性の観点からも多くの症例を集積する必要があると考える。

(9) その他

薬効と相関する薬物動態パラメータに関する検討として、本剤の予防効果を評価する感染モデルに、治療効果を検討したマウスの *C.albicans* 播種性感染モデル及び *A.fumigatus* 肺感染モデルを用い、菌の接種前（感染前）に本剤を投与して、予防効果と治療効果を比較する予定とされている。

機構は、本検討試験の結果に関しては、終了次第提出するよう指示をし、申請者は、現在、予防と治療の延命効果の比較を行う予備検討を実施中であり、予備検討終了後、本実験を行い、2006 年末までに結果を提出する予定である旨を回答し、機構はこれを了承した。

・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。

・総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、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に対し、本剤の有効性は期待できると判断する。また、安全性についても大きな問題がないと考えるものの、本邦における予防投与時の成績は存在しないこと、治療時に比べ投与期間が長くなることによる安全性への影響、AUC/MIC や C_{max}/MIC のターゲット値の検討、本剤予防投与下においてカンジダ症やアスペルギルス症が発症した際の原因、対処方法等について情報を収集するための製造販売後調査を実施し、医療現場に適切に情報提供していく必要があると考える。

審査報告(2)

平成 18 年 11 月 20 日

・申請品目

[販売名]	ファンガード点滴用 50mg、同 75mg ファンガード点滴用 25mg
[一般名]	ミカファンギンナトリウム
[申請者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 31 日 平成 18 年 8 月 1 日

・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) 米国第 相試験成績の日本人への外挿可能性及び有効性について

本申請における本剤の有効性及び安全性の評価資料は、米国第 相予防投与試験成績(98-0-050 試験)のみであり、国内試験は実施されていない。したがって、機構は、米国第 相予防投与試験成績の日本人への外挿可能性について検討した。その結果、日米間の入院環境及び有効性判定基準に相違が認められたものの、これらの相違は当該試験成績を日本人に外挿する際に大きな影響を与えないと考え、米国第 相予防投与試験成績を日本人に外挿することは可能であると判断した。

また、当該試験は、本剤の FLCZ に対する非劣性を検証することを目的に計画され、症例数の算出に用いた FLCZ の期待予防成功率は、Goodman ら及び Slavin らの試験を参考に、40.0%と仮定された。しかしながら、当該試験における FLCZ の予防成功率は 73.5%となり、仮定と大きく乖離した。申請者は、当該試験において予防投与から Empiric therapy へ切り替えられた患者数が、Goodman ら及び Slavin らの試験に比べて少なかったことを、乖離の主たる原因として挙げている。機構は、Empiric therapy に至った症例の割合の違いも乖離の原因のひとつであると考え、この乖離は、移植の種類、入院環境、感染予防策の相違等の多くの要因が関係して生じた可能性が高いと考える。

一方、機構は、FLCZ の予防成功率が、試験計画時の仮定と正確に一致しないことはやむを得ないと考えるものの、当該試験成績と仮定との間に許容できない程の乖離が生じており、その原因が上記のような医療環境の変化である可能性が高いと考えられることを考慮すると、当該領域においては、医療環境(移植の種類、入院環境、感染予防策など)の変化が移植後真菌感染症の予防成功率に非常に大きな影響を与える可能性があると考えた。つまり、医療環境が少しでも変化すれば、それに伴い FLCZ の予防成功率も大きく変化する可能性が高いということである。そして、当該試験成績においても、医療環境の変化が影響し、本剤及び FLCZ の予防成功率に許容できない程の偏りが生じている可能性を否定できない。したがって、当該試験成績(本剤群の予防成功率:80.0%、FLCZ 群の予防成功率:73.5%、各群の予防成功率の差(本

剤 - FLCZ) の 95%信頼区間：0.9%～12.0%) は再現性及び頑健性を有する試験成績ではないと判断した。

しかしながら、タンパク結合率を考慮した薬物動態試験の成績、本剤の有する真菌感染症治療の適応菌種、当該試験成績から、本剤はアスペルギルス属、カンジダ属の両菌属に対して臨床的に有効であることが示されたと考え、本剤は FLCZ と同様に真菌感染症の予防効果が期待できる薬剤であると判断した。また、米国食品医薬品局 (FDA) は、Statistical Review(s)における本剤の有効性に関する感度分析の結果から、本剤は FLCZ に対して非劣性であると判断している (http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/21-506_Mycamine_Statr.pdf)。

機構は、本剤と FLCZ との関係や本剤の予防効果を適切に評価できるだけの再現性及び頑健性を有する試験成績は得られていないと考えるものの、以上のことを鑑み、移植早期における真菌感染予防において、本剤は FLCZ に対して非劣性であるとの判断に至った。

さらに、機構は、予防成功率の年齢層別解析の結果から、本剤の小児に対する有効性も確認されたものと判断した。

上記の機構の見解は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

本剤の安全性に関しては、成人 (平成 14 年 8 月 8 日付 衛研発第 3240 号 審査報告書) 及び小児 (平成 18 年 1 月 16 日付 審査報告書) の治療の効能・効果についての承認申請時に評価されているため、本申請においては、予防投与を行うことによる HSCT 成績への影響と、長期投与に伴う安全性を中心に検討した。その結果、現時点で本剤の安全性に関する特段の問題はないものと判断した。ただし、製造販売後調査において、本剤の予防投与時の小児及び成人の安全性、有効性に関する情報を収集していく必要があると考える。また、成人 (平成 14 年 8 月 8 日付 衛研発第 3240 号 審査報告書) 及び小児 (平成 18 年 1 月 16 日付 審査報告書) の治療の効能・効果についての承認申請時に検討課題とされていた小児における安全性、肝機能障害、肝変異細胞巢の腫瘍化に関しても、引き続き情報収集していく必要があると考える。

上記の機構の見解は、専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

米国における本剤の真菌感染予防に対する適応症は、成人の「造血幹細胞移植患者におけるカンジダ症の予防」のみであったが、本申請における本剤の真菌感染予防に対する適応症は、「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」とされ、アスペルギルス症の予防及び小児での適応を含めた申請がなされた。

機構は、本剤の適応症にアスペルギルス感染症を含めることの可否について検討した結果、以下の理由により、本剤の適応症にアスペルギルス感染症を含めることは可能であると判断した。

本剤に対しては、「アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症、呼吸器真菌症及び消化管真菌症」の治療としての効能・効果が既に承認されており、アスペルギルス属に対する抗菌作用は確認されていること

米国第 Ⅲ 相予防投与試験成績において、本剤のアスペルギルス感染症 (Proven 及び Probable) 発症割合は FLCZ よりも低く、アスペルギルス感染症に対する予防効果も期待

できること

日米の臨床分離株の菌種分布に大きな差は認められなかったことから、本剤の薬剤感受性に地域差は認められていないこと

本剤同一用量投与時の日本人における曝露量は米国人における曝露量を下回らないこと

この点について、専門委員からは、米国第 相予防投与試験においては、本剤のアスペルギルス感染症に対する予防効果が検証されていないにも関わらず、アスペルギルス感染症を効能・効果に含めることは適切でない、との指摘を受けた。しかしながら、機構は、アスペルギルス感染症のような空気感染が主体の外因性感染症の予防対策として、HEPA フィルター（high efficiency particulate air filter）や LAF（laminar air flow）などの設備が汎用されていること、本領域の患者が少数であること、本申請は本剤の予防投与であり、将来発症する真菌感染症の原因真菌がカンジダ属であるか、アスペルギルス属であるかは投与時点では不明であることから、アスペルギルス感染症に対する予防効果を評価できるだけの症例が集積できるかは、試験計画時には不明であることを考慮すると、本剤のアスペルギルス症に対する予防効果を検証する臨床試験を新たに実施することは困難であると考えた。したがって、今後、本剤のアスペルギルス感染症に対する本剤の予防効果を検証する臨床試験が実施される可能性は非常に低い。この点を踏まえると、現時点で本剤のアスペルギルス感染症に対する予防効果が検証されていないことを理由に、アスペルギルス感染症を本剤の効能・効果に含めないことは、今後、長期に渡り本剤を用いたアスペルギルス感染症の予防ができないことを意味し、そのような結果を招くことは、本剤の医療上の必要性を考慮すると適切ではないと考える。また、本剤のアスペルギルス感染症に対する予防効果が検証されていないとは言え、上記の理由から、本剤のアスペルギルス感染症に対する予防効果は十分に期待できると判断し、本剤の効能・効果にアスペルギルス感染症を含めることは妥当であると判断した。

また、機構は、本剤の適応対象に小児を含めることの可否について検討した結果、以下の理由により、本剤の適応対象に小児を含めることは可能であると判断した。

米国第 相予防投与試験成績において、年齢別の予防成功率を評価した結果、小児においても有効性が確認されていること

日米の臨床分離株の菌種分布に大きな差は認められなかったことから、本剤の薬剤感受性に地域差は認められていないこと

本剤同一用量投与時の日本人における曝露量は米国人における曝露量を下回らないこと

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、下記の理由から、本剤の予防投与時の用法・用量を 50mg/日（小児は 1mg/kg/日）とすることは妥当であると判断した。

米国第 相予防投与試験において、本剤の有効性が認められていること

日米の臨床分離株の菌種分布に大きな差は認められなかったことから、本剤の薬剤感受性に地域差は認められていないこと

上記用量投与時の日本人における曝露量は米国人における曝露量を下回らないこと

米国での食道カンジダ症の治療における推奨用量は 150mg/日であり、本邦での成人用量と同様であること

米国での造血幹細胞移植患者におけるカンジダ感染予防の推奨用量は、本邦の申請用量と同じ 50mg/日であること

申請用量である 50mg は、本邦の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）の下限ではあるものの、治療用量の範囲内であり、50mg は予防投与においても十分に効果が得られる投与量であると考えられること

予防投与が行われたが、真菌症に感染した患者においても、本剤に対する明らかな感受性の低下は認められなかったこと

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(5) 製造販売後調査について

製造販売後調査について、申請者は、本剤の予防投与時の小児及び成人の肝機能に関連する安全性情報を重点的に収集することを目的とした、中央登録方式の特定使用成績調査を予定している。また、当該調査においては、肝機能以外の安全性及び有効性に関する情報（未知の副作用、重篤な副作用、副作用の発生状況、予防投与成功率）も収集する。必要症例数は、実施可能性を考慮して 200 例以上（安全性評価対象症例として成人・小児各 80 例以上）とし、症例登録期間は 2 年 6 カ月と設定している。

製造販売後調査について、専門委員からは、施設を限定して、投与例の全例を連続的に組み入れる調査方法の方が、中央登録方式よりも精度管理が上がり、バイアスも防げるのではないかと、との意見が出された。また、成人の症例数は、海外と同程度が望ましく、最低でも 200 例の調査が必要であるとの意見が出された。

調査方法に関して、機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、中央登録方式ではなく、連続調査方式にて、当該調査を実施するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

本特定使用成績調査における目標症例数は、安全性及び有効性の評価に必要なかつ実現可能な症例数として最低 200 例とした。その集積方法としては、「造血幹細胞移植が多く実施されている医療機関（血液内科、小児科等）」を対象として、本剤が予防的に投与された症例を隈なく抽出する方法を採る予定である。調査の方法については、上記医療機関で集中的に、かつ 200 例以上の出来る限り多くの症例を集積するためにも、対象症例の組入れ状況をタイムリーに把握し易いという点から、連続調査方式よりもむしろ中央登録方式が望ましいと考える。但し、契約した医療機関において本剤が予防的に投与された症例が順次漏れなく FAX 登録されることを徹底するため、実施要綱に「調査対象に合致する症例を連続的に FAX 登録する」ことを明記するとともに、製造販売後調査等実施部門での本剤予防投与例に関する担当医師からの情報収集（症例把握と FAX 登録についての確認）に努める。

機構は、中央登録方式では症例毎に登録を実施する必要があり、今回の調査対象のように 1 医療機関（診療科）から多数の症例登録が予測される場合には、調査担当医師の作業量が膨大化することが予測される。よって、契約症例数に達するまでの調査対象を登録用紙に連続して記載し、一括登録する連続調査方式の方が調査担当医師の協力が得やすいと考えられることが

ら、中央登録方式と連続調査方式の相違を説明した上で、いずれの方法が医師の協力を得やすいかについて、調査担当予定医師の意見を確認するよう機構は申請者に求めたところ、申請者は、調査方法に関しては意見聴取の結果を踏まえ改めて検討すると回答した。

機構はこれを了承した。

また、機構は、成人の症例数を最低 200 例とすることに対して、以下のように考える。専門委員の意見と同様に、調査の質を高めるという観点で、できる限り多くの症例を集積することは重要であると考え。ただし、当該調査においては、日本人に対する本剤の使用成績が得られていないため、統計学的に必要な症例数を設定することは困難である。したがって、現時点では、実施可能性や不十分な根拠に基づいて必要症例数を限定するよりは、計画されている調査を実施していく中で報告される有害事象の発現頻度とその重篤度などに基づいて、本調査における収集症例の検討や新たな調査の企画立案を実施していく必要があると考える。

この点について、機構は申請者に指示したところ、申請者はこれを了承した。

(6) 追加提出された毒性試験成績に関して

本薬では反復投与により、ラットで肝臓に変異細胞巣が生じることが知られており、初回承認時にこの肝臓の変異細胞巣が腫瘍へ発展するか否かを検討するための追加試験の実施を指示していたが、今般、当該試験の最終報告が提出されたので、その内容をここに記載する。

試験ではラットに本薬を 3 カ月又は 6 カ月静脈内投与し(投与量はいずれも 0、20、32mg/kg/日)その後、3 カ月投与群では投与後 21 カ月まで(投与後 0、6、12 カ月にも途中解剖群あり)、6 カ月投与群では投与後 18 カ月まで(投与後 0、6、12 カ月にも途中解剖群あり)休薬し、変異細胞巣の変化が観察されている。3 カ月投与を行った動物では、投与終了時に 32mg/kg/日投与群で変異細胞巣の発生が観察されているが、20mg/kg/日投与群では変異細胞巣の発生は認められていない。一方、6 カ月投与を行った動物では、投与終了時に 20 及び 32mg/kg/日投与群共に変異細胞巣の発生が認められている。これらの変異細胞巣は、その後の休薬期間においても退縮することはなく、むしろ面積は拡大する傾向にあった。また、これらの変異細胞巣は腫瘍へ進展することが確認された。3 カ月投与を行った動物(32mg/kg/日投与)では、21 カ月休薬時点において対照群に比べて有意な肝細胞腫瘍数の増加が認められた。6 カ月投与を行った動物では、32mg/kg/日投与群の 18 カ月休薬時点において対照群に比べて有意な胆肝細胞腫瘍動物数及び肝細胞腫瘍数の増加が認められているが、20mg/kg/日投与群では腫瘍の発生はみられたものの、発生頻度に対照群との間に有意差は認められなかった。なお、発生増加が認められたのは肝細胞腺腫のみであり、肝細胞癌については有意な発生増加は認められていない。これらの結果より、本薬を 32mg/kg/日で 3 カ月以上投与した際にラットの肝臓に発生した変異細胞巣の一部は腫瘍に進展することが示唆された。

本薬は非遺伝毒性物質であると考えられ、非遺伝毒性物質の発がん作用には閾値が存在することが知られている。これまでの成績から、肝組織に対する障害が変異細胞巣の発生に関連するものと考えられており、本薬による継続的な肝障害を避けることにより変異細胞巣及びその後の発がんリスクを回避することができるものと考えられている。

機構は、今回の予防適応を考えると、長期投与は避けられないものと考えられるが、本薬の使用にあたってはこのようリスクを十分に考慮した上で、肝毒性の発現に注意し、必要最小

限の期間の使用にとどめることが重要と考えられる。したがって、添付文書(案)「2. 重要な基本的注意」の(1)の記載を下記のとおりとし、十分注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

- (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巢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)]。

・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、本剤は新効能・新用量医薬品であることから、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。

・審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正(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.() 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>試験一覧の表中、食道カンジダ症での薬物動態試験(03-7-009)の症例数	食道カンジダ症 14 例	食道カンジダ症 30 例
4.() (2)参考資料 2)食道カンジダ症試験、14 行目	...150mg/日群 : 5/59 例 (11.9%)150mg/日群 : 7/59 例 (11.9%) ...