

カンサイダス点滴静注用50mg
カンサイダス点滴静注用70mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は**MSD株式会社**にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

カンサイダス点滴静注用50mg

カンサイダス点滴静注用70mg

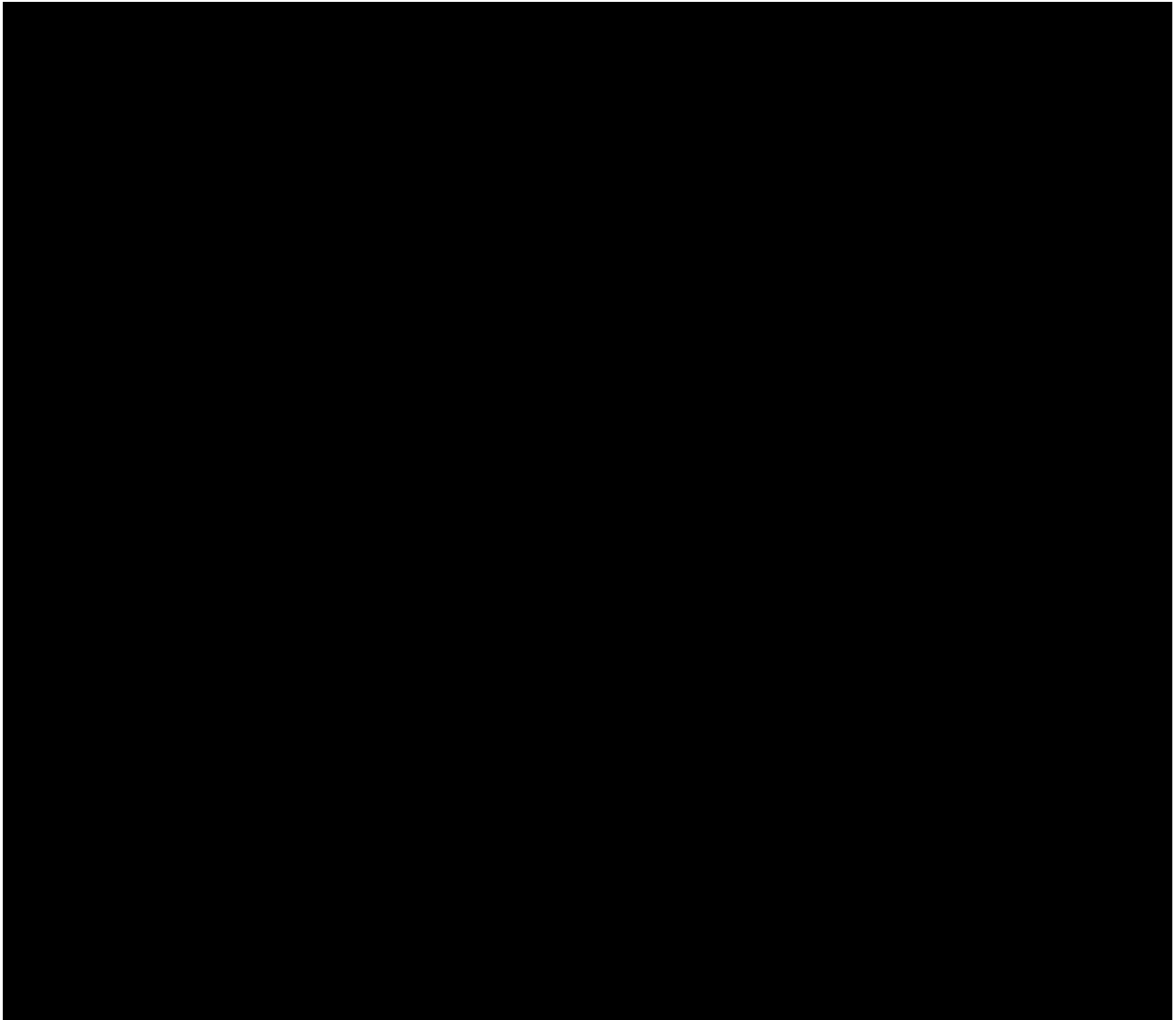
1.4 特許状況

MSD株式会社

目次

	頁
1.4.1 特許状況.....	2

1.4.1 特許状況



カンサイダス点滴静注用50mg

カンサイダス点滴静注用70mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	8
1.5.2.1 非臨床試験の経緯.....	8
1.5.2.2 外国臨床試験の経緯.....	8
1.5.2.2.1 臨床薬理試験（非日本人対象）.....	8
1.5.2.2.2 臨床試験（外国第Ⅱ相／第Ⅲ相）.....	9
1.5.2.2.2.1 用量設定試験.....	9
1.5.2.2.2.2 第Ⅱ相／第Ⅲ相臨床試験.....	10
1.5.2.3 国内臨床試験の経緯.....	12
1.5.2.3.1 臨床薬理試験（日本人対象）.....	12
1.5.2.3.2 臨床分離株による薬剤感受性試験.....	13
1.5.2.3.3 国内第Ⅲ相臨床試験（062試験）.....	13
1.5.2.4 本邦におけるカスポファンギンの承認申請.....	14

表一覧

頁

表 1.5: 1 一般名、化学名及び構造式.....	7
----------------------------	---

図一覧

頁

図 1.5: 1 開発の経緯図.....	16
----------------------	----

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

深在性真菌症は、常在菌としてヒトや動物の生体内に寄生する、あるいは腐生菌として環境中に広く生息している真菌に起因する感染症のなかでも一般的に重篤であり、致命的な転帰をたどることも少なくない。また、深在性真菌症は起炎菌となる真菌の毒力が比較的弱く、通常易感染宿主（又は高リスク宿主）においてのみ感染を引き起こすことから、日和見感染症として問題になっている。宿主の免疫力低下を引き起こすリスク要因には、血液悪性疾患、臓器移植、化学療法、広域抗菌薬の長期投与、ステロイド剤投与、免疫抑制剤投与あるいは後天性又は特発性の免疫不全などがあげられる。さらに、医療の高度化に伴い、積極的ながん化学療法の実施、骨髄や臓器移植の一般化、さらには HIV 感染患者、高齢人口の増加などにより、今後、深在性真菌症が増加していくことが予測される。深在性真菌症の治療には、ほとんどすべての場合、抗真菌薬を用いた化学療法が用いられる。しかしながら、真菌の細胞は真核細胞であり、原核細胞である細菌と比べ、よりヒトの細胞に似た構造及び代謝系をもつため、人体に副作用を与えずに真菌の増殖を阻害する薬剤の開発は一般的に困難である。その中で、細胞膜の構成要素であるステロールがヒトではコレステロールであるのに対して真菌ではエルゴステロールであることを利用して、これを標的とする作用機序の抗真菌薬が開発された。ポリエン系抗真菌薬は、エルゴステロールに選択的に結合し細胞膜を不安定化する機序により、アゾール系抗真菌薬は、エルゴステロール合成を阻害する機序により抗真菌活性を発揮するが、選択毒性が十分ではないため、臨床的効果及び安全性がより高い新規抗真菌薬の開発が望まれている。

ポリエン系抗真菌薬であるアムホテリシン B は、開発から約50年を経過する最も古い抗真菌薬であり、真菌治療の標準薬とされてきた。アムホテリシン B はヒトに病原性のある真菌のほとんどを含む幅広い抗真菌スペクトラムを示し、深在性真菌症の主たる原因菌であるカンジダ属及びアスペルギルス属に殺菌的に作用するなど抗真菌活性は強力である。しかしながら、アムホテリシン B は毒性が極めて強く、腎障害などの副作用が多いために十分量を投与できない症例が少なくない[資料5.4: 22]。アムホテリシン B の毒性軽減を目的に開発されたアムホテリシン B リポソーム製剤は、悪寒、戦慄などの急性の副作用及び長期投与に伴う腎障害の発現頻度がアムホテリシン B より低減したものの、発現を完全に抑えることはできず、「本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること」と添付文書に注意喚起されている[資料5.4: 24]。一方、フルコナゾールに代表されるアゾール系抗真菌薬は、アムホテリシン B よりも良好な安全性及び体内動態プロファイルを有する。しかしながら、抗真菌スペクトルが酵母に限定されている（フルコナゾール）こと、汎用により耐性化したカンジダ属が出現したことが問題となっている。

このような背景のもと、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（以下、米国本社）は、ポリエン系やアゾール系の抗真菌薬の作用機序と全く異なる、ヒトの細胞に存在しない細胞壁を標的とするキャンディン系抗真菌薬であるカスポファンギンを開発した。カスポファンギンは、pneumocandin B₀の半合成誘導体であり、多くの病原性真菌にとって細胞壁の強度を維持するために不可欠である β -(1,3)-D-glucan 合成の強力な阻害剤

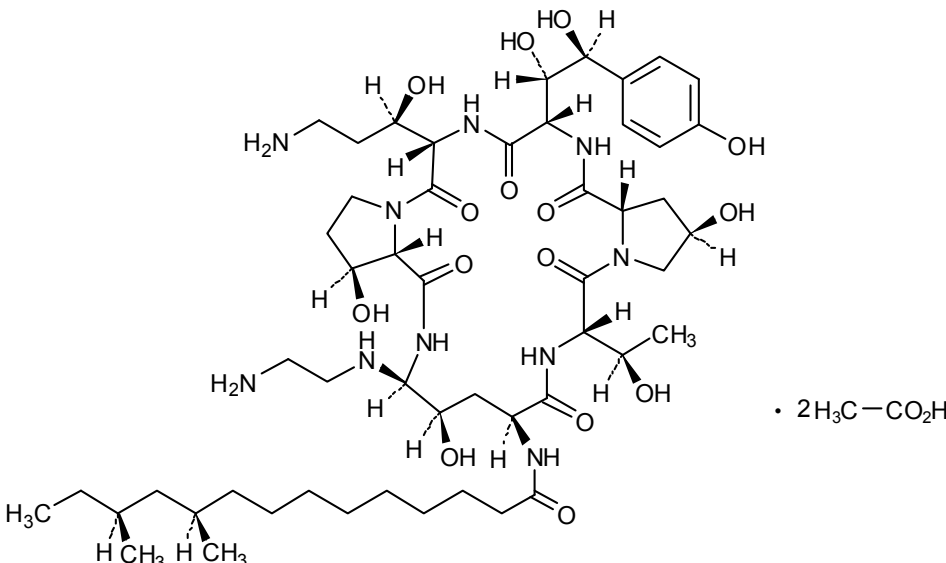
である。哺乳類の細胞では β -(1,3)-D-glucan が産生されないため、カスポファンギンは良好な選択毒性を有するものと予想された。カスポファンギンは、カンジダ属及びアスペルギルス属など臨床的に重要な多くの真菌に抗真菌活性を示し、その特有の作用機序からフルコナゾール、フルシトシン、アムホテリシン B などの他の抗真菌薬に耐性のカンジダ属の臨床分離株に対しても抗真菌活性を示す。カスポファンギンは2000年12月に世界初のキャンディン系抗真菌剤としてメキシコで承認され、現在では日本を除く世界の80ヵ国以上（2010年6月現在）で使用されている。カスポファンギンは下記の様々な適応症について承認を取得している。

- 1) 食道又は口腔咽頭カンジダ症
- 2) 侵襲性カンジダ症（カンジダ血症及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染）
- 3) 他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤又はイトラコナゾール）が無効又は不耐の患者における侵襲性アスペルギルス症
- 4) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）

なお成人及び小児におけるカスポファンギンの適応症の種類は国によって異なっている[資料 5.3.6: PSUR]。

カスポファンギンの一般名、化学名及び構造式を[表1.5: 1]に示した。

表 1.5: 1
一般名、化学名及び構造式

一般名	日本名	英名
	カスポファンギン酢酸塩	Caspofungin Acetate
化学名	(10 <i>R</i> ,12 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,14 <i>aS</i> ,15 <i>S</i> ,20 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,25 <i>aS</i>)-12-[(2-Aminoethyl)amino]-20-[(1 <i>R</i>)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,11,15-trihydroxy-6-[(1 <i>R</i>)-1-hydroxyethyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotetracosahydro-1 <i>H</i> -dipyrrolo[2,1- <i>c</i> :2',1'- <i>l</i>][1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohenicosin-9-yl}-10,12-dimethyltetradecanamide diacetate	
構造式	 · 2H₃C—CO₂H	

1.5.2 開発の経緯

カスポファンギンの開発の経緯を[図1.5: 1]に示した。

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

すべての非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験については、米国本社が外国で実施した又は国内で実施した19■■年■月～20■■年■月までの試験結果に基づいている。

カスポファンギンは静脈注射用抗真菌薬で、アスペルギルス属及びカンジダ属など臨床的に重要な多くの真菌に対して抗真菌作用を示した。カスポファンギンは新規の作用機序により、アムホテリシン B、フルコナゾール、フルシトシンなど現在使用されている抗真菌薬に耐性のカンジダ属の臨床分離株にも有効である。カスポファンギンは、肺アスペルギルス症、播種性アスペルギルス症、播種性カンジダ症あるいは口腔咽頭及び消化器カンジダ症の動物モデルでも抗真菌作用を示した。

カスポファンギンはキャンディン系抗真菌薬に属し、pneumocandin B₀の半合成誘導体で、真菌 *Glarea lozoyensis* の発酵産物に由来するリポペプチドである。カスポファンギンは、臨床的に重要なカンジダ属の真菌に対し *in vitro* で殺真菌的に作用し、アスペルギルス属には菌糸の伸長抑制作用を示す。また、カンジダ及びアスペルギルス症の動物モデルで、カスポファンギンはアムホテリシン B と同程度の抗真菌活性を示した。さらに、ヒト以外の霊長類とげっ歯類でカスポファンギンの良好な薬物動態と安全性プロファイルが示され、1日1回投与が支持された。

1.5.2.2 外国臨床試験の経緯

非臨床試験で得られたデータを基に19■■年■月にヒトを対象とした臨床試験を開始した。第Ⅰ相試験で安全性及び薬物動態を評価し、食道又は口腔咽頭カンジダ症患者を対象にカスポファンギンの用量設定試験を行った。さらに侵襲性アスペルギルス症、食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相／第Ⅲ相試験を行い、これらの疾患におけるカスポファンギンの有効性及び安全性を確認した。また、このカスポファンギンの標的治療のエビデンスを踏まえ、持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅲ相試験を行い、カスポファンギンの経験的治療における効果を確認した。以下に外国における臨床試験の経緯を述べる。

1.5.2.2.1 臨床薬理試験（非日本人対象）

健康成人被験者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象にカスポファンギンを投与した際の安全性及び薬物動態を評価した。

健康成人被験者を対象とした001試験及び002試験では、カスポファンギン5～100 mg の単回又は15～70 mg の14日間反復投与後の忍容性は全般的に良好であり、第Ⅱ相試験への移行が支持された。また、その後の036試験で150 mg 及び210 mg の単回又は100 mg の21日間反復投与の良好な忍容性が確認された。薬物動態は健康成人被験者（高齢者を含む）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象として評価し、薬物相互作用試験は健康成人被験者で実施した。

1.5.2.2.2 臨床試験（外国第Ⅱ相／第Ⅲ相）

1.5.2.2.2.1 用量設定試験

成人の食道又は口腔咽頭カンジダ症患者を対象に、アムホテリシン B を対照薬として、いくつかの用量のカスポファンギンで有効性及び安全性を検討する以下の2つの用量設定試験が実施された（003及び004試験）。

1) 食道カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（003試験）

本試験は、食道カンジダ症患者を対象にカスポファンギン50又は70 mg 1日1回静脈内投与とアムホテリシン B 0.5 mg/kg 1日1回静脈内投与の有効性及び安全性を比較検討することを目的として実施された。カスポファンギン群（50及び70 mg）の総合効果の有効率は、アムホテリシン B 群より高かった。カスポファンギン70 mg 群の有効率は、カスポファンギン50 mg 群の有効率より数値的に高かった。カスポファンギン群（50及び70 mg）の忍容性は概して良好で、この2つの用量の安全性プロファイルは類似していた。臨床症状又は臨床検査値の副作用の発現率はカスポファンギン群（50及び70 mg）の方がアムホテリシン B 群よりも数値的に低かった[資料5.3.5.1.2: P003]。この薬効探索試験の結果に基づき、カスポファンギンの至適投与量を選択するための追加の第Ⅱ相試験（004試験）を実施した。

2) 食道又は口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（004試験）

本試験は、食道又は口腔咽頭カンジダ症患者を対象にカスポファンギン35、50又は70 mg 1日1回静脈内投与とアムホテリシン B 0.5 mg/kg 1日1回静脈内投与の有効性の比較検討並びにカスポファンギンの至適用量を選択することを目的として実施された。カスポファンギン群（35、50及び70 mg）の総合効果の有効率は、アムホテリシン B 群より高かった。総合効果の有効率ではカスポファンギン群（35、50及び70 mg）の用量反応性が示されなかったものの、カスポファンギン群（50及び70 mg）の有効率は数値の上でカスポファンギン35 mg 群よりも高く、カスポファンギン50 mg 群とカスポファンギン70 mg 群の有効率は同程度であった。カスポファンギン群（35、50及び70 mg）の忍容性は概して良好であった。臨床症状の副作用の発現率はカスポファンギン群（35、50及び70 mg）の方がアムホテリシン B 群よりも低かった[資料5.3.5.1.3: P004]。

カスポファンギン70 mg 群の有効性は、カスポファンギン50 mg 群と比較して明らかな上昇はみられず、またカスポファンギン50 mg 及び70 mg 群は、アムホテリシン B 群と比較して安全性に優れ、副作用発現率は低かったことを踏まえ、食道カンジダ症患者へのカスポファンギンの用量は50 mg の1日1回投与とした。また、生命を脅かす重篤な深在性真菌感染症（侵襲性カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症）に対するカスポファンギンの用量は、投与初日より抗真菌活性から推定された有効血漿中薬物濃度に到達させる必要性から、投与初日に負荷用量として70 mg、投与2日目以降50 mg（以下、70/50 mg）の1日1回投与と設定した。さらに、侵襲性真菌症として主に分離される真菌はカンジダ属又はアスペルギルス属であることから、持続性発熱性好中球減少症患者へのカスポファンギンの経験的治療の用量においても70/50 mg を選択した。

1.5.2.2.2.2 第Ⅱ相／第Ⅲ相臨床試験

成人患者を対象として、カスポファンギンによる食道カンジダ症治療（020試験）、侵襲性カンジダ症治療（014及び801試験）及び侵襲性アスペルギルス症治療（019試験）、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者への経験的治療（026試験）の5試験を実施し、有効性及び安全性を検討した。

1) 侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験（019試験）

本試験では、他の標準治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者を対象に、カスポファンギン70/50 mgを1日1回投与したときの有効性及び安全性が非盲検下で検討され、また本試験の結果とレトロスペクティブな侵襲性アスペルギルス症患者を対象としたヒストリカルコントロール試験（028/029試験）との比較検討が実施された。本試験のカスポファンギン70/50 mg群の有効率は、ヒストリカルコントロール試験で得られた標準的療法による有効率よりも高く、他の標準治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者への治療におけるカスポファンギン70/50 mg 1日1回投与の効果が裏付けられた。またカスポファンギン70/50 mg 1日1回投与は最長162日間行われ、忍容性は概して良好であった[資料5.3.5.2.3: P019]、[資料5.4: 18]。

本試験では、限られた症例でカスポファンギン70又は100 mg 1日1回投与も検討されたが、これらの高用量のカスポファンギン投与は70/50 mg 1日1回投与と比べて有効性に明らかな違いは認められなかった。またカスポファンギン70及び100 mg 1日1回投与に用量依存的な毒性は認められなかった。

2) 食道カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（020試験）

本試験は、食道カンジダ症患者を対象にカスポファンギン50 mg 1日1回静脈内投与とフルコナゾール200 mg 1日1回静脈内投与の有効性及び安全性の比較検討を目的として実施された。カスポファンギン50 mg群とフルコナゾール群の総合効果の有効率の差（カスポファンギン50 mg群－フルコナゾール群）[95%信頼区間]は、-3.6% [-14.7, 7.5]であり、カスポファンギン50 mg群の有効性は、フルコナゾール群に対して非劣性であることが示された。またカスポファンギン50 mg群の忍容性は概して良好で、安全性プロファイル並びに副作用と副作用による投与中止に関する発現率は、フルコナゾール群と類似していた[資料5.3.5.1.4: P020]。

3) 侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（014試験）

本試験は、侵襲性カンジダ症患者を対象にカスポファンギン70/50 mg 1日1回静脈内投与とアムホテリシン B 0.6～1.0 mg/kg 1日1回静脈内投与の有効性及び安全性の比較検討を目的として実施された。カスポファンギン70/50 mg群とアムホテリシン B群との総合効果の有効率の差（カスポファンギン70/50 mg群－アムホテリシン B群）[95.6%信頼区間]は、12.7% [-0.7, 26.0]であり、カスポファンギン70/50 mg群の有効性はアムホテリシン B群

に対して非劣性であることが示された。またカスポファンギン70/50 mg 群の忍容性は概して良好で、安全性プロファイル（副作用、副作用による投与中止、静脈内投与に関連した有害事象及び低カリウム血症）はアムホテリシン B 群よりも優れていた[資料5.3.5.1.5: P014]。

4) 持続性発熱性好中球減少症患者を対象に経験的治療を行った第Ⅲ相二重盲検比較試験 (026 試験)

本試験は、持続性発熱性好中球減少症患者への経験的治療としてカスポファンギン70/50 mg 1日1回静脈内投与とアムホテリシン B リポソーム製剤3.0 mg/kg 1日1回投与の安全性、忍容性及び有効性の比較検討を目的として実施された。カスポファンギン70/50 mg 群とアムホテリシン B リポソーム製剤群との総合効果の有効率の差（カスポファンギン70/50 mg 群－アムホテリシン B リポソーム製剤群）[95.2%信頼区間] は、0.2% [-5.6, 6.0] であり、カスポファンギン70/50 mg 群の有効性はアムホテリシン B リポソーム製剤群に対して非劣性であることが示された。また臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率並びに腎毒性の発現率は、カスポファンギン70/50 mg 群の方がアムホテリシン B リポソーム製剤群よりも低かった[資料5.3.5.1.7: P026]。

5) 侵襲性カンジダ症患者を対象とした二重盲検比較試験 (801試験)

本試験は、侵襲性カンジダ症患者を対象に、高用量のカスポファンギン150 mg を1日1回静脈内投与した群とカスポファンギン70/50 mg を1日1回静脈内投与した群の安全性、忍容性及び有効性の比較検討を目的として実施された。カスポファンギン150 mg 群と70/50 mg 群との重大な副作用（重篤な副作用又は副作用による投与中止）発現率の差（150 mg 群－70/50 mg 群）[95%信頼区間] は、1.1% [-4.1, 6.8] であり、カスポファンギン150 mg 群の重大な副作用発現率は、70/50 mg 群に対して非劣性であることが示された。また総合効果の有効率は、カスポファンギン150 mg 群と70/50 mg 群で類似していた[資料5.3.5.1.6: P801]。

米国ではこれらの臨床試験成績から、他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤又はイトラコナゾール）が無効又は不耐の患者における侵襲性アスペルギルス症への治療の適応症が2001年に、食道カンジダ症が2002年に、侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染）への治療が2003年に、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症への経験的治療の適応症が2004年に、及び侵襲性カンジダ症における高用量の使用が2009年に順次承認され、世界の80以上の国／地域（2010年6月現在）で使用されている。[資料5.3.6: PSUR]

また、小児患者を対象として、既に成人への使用が承認された適応症である、1) 食道カンジダ症、2) 侵襲性カンジダ症、3) 侵襲性アスペルギルス症患者、4) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者（経験的治療）についてカスポファンギンの薬物動態、有効性及び安全性を検討す

るために合計5つの第Ⅱ相臨床試験（033、042、043、044、058試験）が実施された。食道カンジダ症患者、侵襲性カンジダ症患者及び侵襲性アスペルギルス症患者、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者に対するカスポファンギン（投与初日に70 mg/m²、投与2日目以降50 mg/m² 1日1回、以下70/50 mg/m²）の総合効果の有効率は、全般的に成人患者を対象とした臨床試験の有効率と同程度であった。1日あたりの用量が70 mg を超えることはなかった。また小児患者へのカスポファンギン70/50 mg/m²投与による忍容性は良好であった。米国では小児における上記の感染症に対する治療が2008年に承認された。

1.5.2.3 国内臨床試験の経緯

20 年までに米国を含む多数の国でカスポファンギンが上記の適応症に対し承認されたことから、外国臨床試験成績を踏まえ、20 年 月 から20 年 月 にかけて日本人健康成人を対象とした3つの臨床薬理試験を実施し、安全性及び薬物動態について非日本人との類似性を検討した（単回投与試験：057試験、反復投与試験：061及び063試験）。また日本人患者から分離された臨床分離株を用いた薬剤感受性試験を実施し、既に得られていた外国臨床試験の臨床分離株による薬剤感受性との類似性を検討した。その後、日本人深在性真菌症患者で安全性及び有効性を同種同効薬であるミカファンギンと比較することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験）を実施した（062試験）。

1.5.2.3.1 臨床薬理試験（日本人対象）

1) 第Ⅰ相単回投与試験（057試験）

本試験は、カスポファンギン20、40、70、100、150又は210 mg を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的として、国内で日本人健康成人を対象に実施された。カスポファンギン群（20～210 mg）の忍容性は概して良好であり、安全性は日本人と外国第Ⅰ相試験の非日本人とで大きく異ならなかった。本試験と対応する外国臨床試験（001及び036試験）の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24hr}、C_{1hr} 及び C_{24hr}）の類似性を探索的に検討した結果、日本人と非日本人のカスポファンギンの単回投与後の薬物動態は概して類似していた[資料5.3.3.1.3: P057]、[資料5.3.3.1.6: P001]、[資料5.3.3.1.10: P036]。

2) 第Ⅰ相反復投与試験（061試験）

本試験は、カスポファンギン50 mg、70/50 mg（投与初日に70 mg、投与2日目以降50 mg）又は100 mg を1日1回14日間静脈内反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的として、国内で日本人健康成人を対象に実施された。カスポファンギン群（50、70/50 及び100 mg）の忍容性は概して良好であった。臨床症状の副作用は、日本人と外国第Ⅰ相試験の非日本人とで大きく異ならないと考えられたが、臨床検査値の副作用（主に軽度のALT 増加）の発現率は、非日本人に比べ日本人で高い傾向がみられた。本試験と対応する外国臨床試験（021及び036試験）の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24hr}、C_{1hr} 及び C_{24hr}）を比較した結果、投与後14日における日本人のカスポファンギンの血漿中薬物濃度は、非日本

人よりもやや高かった[資料5.3.3.1.4: P061]、[資料5.3.3.1.9: P021]、[資料5.3.3.1.10: P036]。

3) 第 I 相反復投与試験 (063試験)

本試験は061試験成績を踏まえ、日本人健康成人を対象に2回目の第 I 相反復投与試験 (063試験) を米国で実施した。本試験では、投与初日にカスポファンギン70/50 mg (70 mg、投与2日目以降50 mg) 又は維持用量を減量した70/40 mg (投与初日にカスポファンギン70 mg、投与2日目以降40 mg) を1日1回14日間静脈内反復投与としたときの安全性、忍容性及び薬物動態との評価を目的とし、国内第Ⅲ相試験の用量選択の参考とした。また、ミカファンギン150 mg を1日1回14日間静脈内反復投与したときの安全性及び忍容性を評価した。カスポファンギン70/50 mg 群、70/40 mg 群及びミカファンギン150 mg 群の忍容性は概して良好であった。いずれの投与群でも臨床検査値の有害事象は報告されなかった。カスポファンギン70/50 mg 群の投与後14日の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr}) はカスポファンギン70/40 mg 群より28～36%高く、用量比例性が認められた。一方、本試験のカスポファンギン70/50 mg 群と、対応する非日本人を対象とした外国臨床試験 (021試験) のカスポファンギン70/50 mg 群の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr}) を比較した結果、投与後14日のカスポファンギンの血漿中薬物濃度は、同程度であった[資料5.3.3.1.5: P063]、[資料5.3.3.1.9: P021]。

これらの結果から、国内第Ⅲ相臨床試験で用いるカスポファンギンの用量は、50又は70/50 mg の1日1回投与が選択された。

1.5.2.3.2 臨床分離株による薬剤感受性試験

日本の真菌症患者から得られた臨床分離株の感受性試験は、CLSI (Clinical and laboratory standards institute) のガイダンス M27-A2 (酵母) 及び M38-A (糸状菌) に従って行った。日本人の真菌感染症患者から分離された臨床分離株 (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *Aspergillus fumigatus* 及び *A. niger*) に対するカスポファンギンの MIC の幾何平均、 MIC_{90} 及び MIC_{50} は、すべての菌種において外国臨床試験で得られた臨床分離株の結果と類似していた[資料5.4: 27]、[1.13.2: 02 項]。

1.5.2.3.3 国内第Ⅲ相臨床試験 (062試験)

日本人を対象とした第 I 相試験の結果を踏まえ、日本人の深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相試験を20■年■月から20■年■月まで実施した。

061試験成績より、日本人における肝機能障害発現の可能性が否定できないと考えられたことから、カスポファンギンの安全性について臨床上の位置づけを明確にするために、国内第Ⅲ相試験のデザインは、国内既承認薬であるミカファンギンを対照薬とする二重盲検比較試験とした。また、ミカファンギンとの無作為化比較試験を計画する上で、臨床試験に組み入れ可能な患者数と対象疾患の重症度の高さを踏まえ、本試験の主要目的を「重大な副作用 (重篤な副作用又は副作

用による投与中止)を指標としたカスポファンギンの安全性について、ミカファンギンと比較検討する」とした。また、有効性の評価については、本試験の副次目的で「カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症に対する総合効果(疾患分類ごと)を指標としたカスポファンギンの有効性について、ミカファンギンと比較検討する」と規定した。さらに、本試験ではカスポファンギンの用量を外国承認用量と同用量とし、食道カンジダ症に対してカスポファンギン 50 mg 1日1回、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症に対してカスポファンギンを投与初日に 70 mg、投与2日目以降50 mg 1日1回と設定し、ミカファンギンの国内の臨床用量(150 mg 1日1回)と比較した。

その結果、主要目的の安全性に関して、カスポファンギン70/50 mg 群とミカファンギン150 mg 群での重大な副作用発現率は同程度であった[カスポファンギン5.0% (3/60例)、ミカファンギン10.0% (6/60例)]。また、カスポファンギン群での重大な副作用発現率は、外国で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でカスポファンギンが投与された患者での結果と同程度であった。臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率についても、カスポファンギンとミカファンギンともに同程度であり、カスポファンギンに特有の有害事象はみられなかった。有効性については、PPS 解析におけるカスポファンギンの総合効果の有効率は、食道カンジダ症[100.0% (6/6例)]、侵襲性カンジダ症[100.0% (3/3例)]、慢性壊死性肺アスペルギルス症[45.0% (9/20例)]、肺アスペルギローマ[50.0% (5/10例)]であり、カンジダ症又はアスペルギルス症に対するカスポファンギンの有効性が示された。また、各疾患に組み入れられた患者数に限りがあるが、各疾患の総合効果の有効率はカスポファンギンとミカファンギンで同程度であった。さらに、定常状態におけるカスポファンギン70/50 mg 群の薬物動態パラメータは概して日本人健康成人よりも数値的に高かったが、この傾向は外国試験での結果と同様であった[資料5.3.5.1.1: P062]。

1.5.2.4 本邦におけるカスポファンギンの承認申請

日本人対象の第Ⅰ相臨床試験(057、061、063試験)では、カスポファンギンの薬物動態及び安全性は非日本人を対象とした外国臨床試験での結果とほぼ類似しており、またカスポファンギンに対する主要病原真菌の臨床分離株の感受性も国内と外国で類似していた。続いて国内で実施されたカンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症患者対象の第Ⅲ相臨床試験(062試験)では、日本人患者に対するカスポファンギンの安全性及び有効性が確認された。

外国臨床試験成績の利用に関しては、1)カンジダ属及びアスペルギルス属による深在性真菌症及び発熱性好中球減少症に関する国内及び外国の医療環境において有効性に影響を与える大きな差が認められないこと、2)国内第Ⅲ相臨床試験(062試験)における臨床分離株の薬剤感受性が外国分離株の薬剤感受性よりも高い傾向が認められないこと、3)国内臨床試験(062試験)と主要な外国臨床試験(020、014、019及び026試験)におけるカスポファンギンの血漿中薬物濃度に有効性に影響を与える大きな差が認められないこと、により国内申請での有効性を評価する資料として用いることが可能と判断した。

これらの国内臨床試験成績並びに外国臨床試験成績に基づき、本邦では以下の成人における効能・効果についてカスポファンギンの製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

- 1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
- 2) カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - ・ 食道カンジダ症
 - ・ 侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）
 - ・ アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

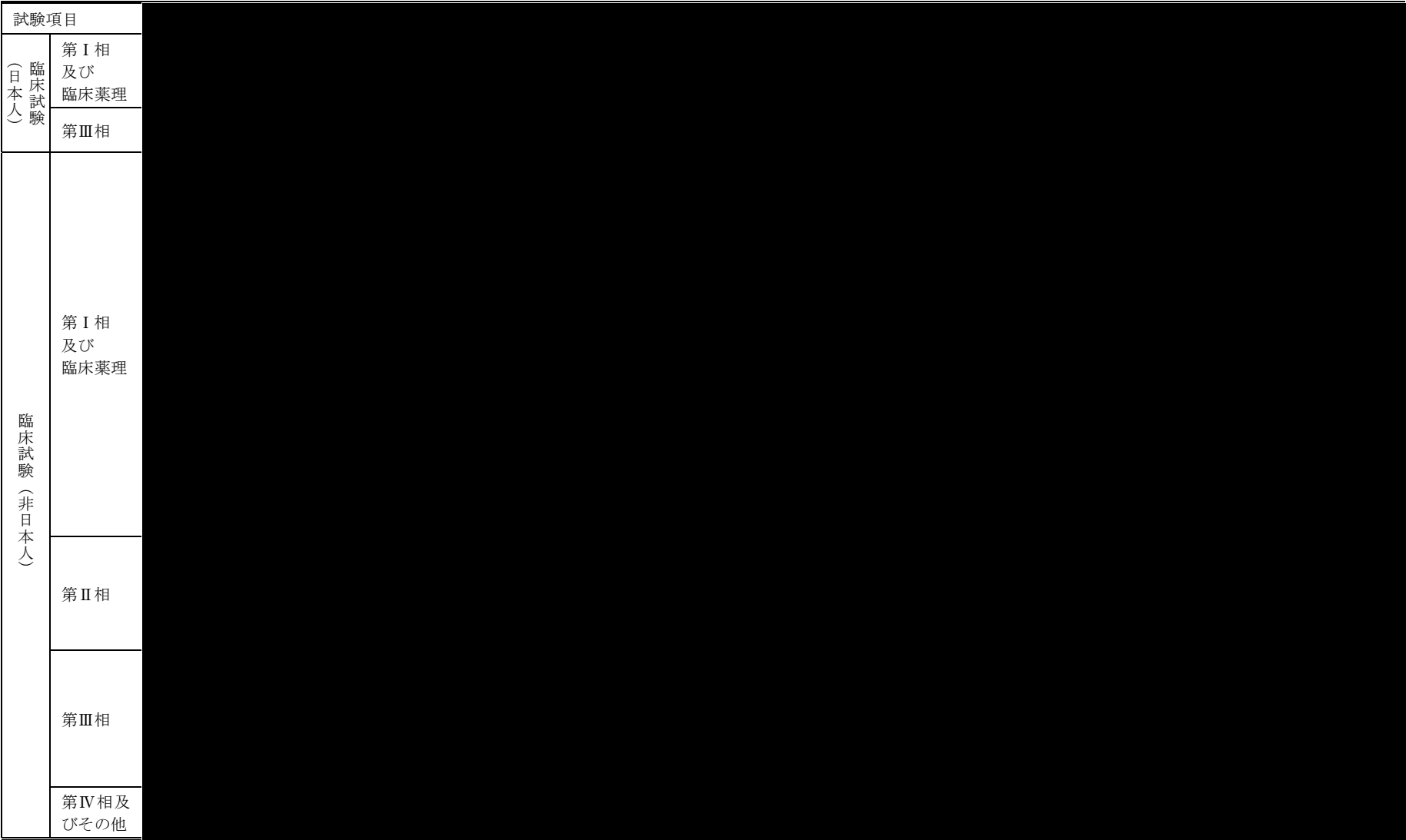
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	
安定性	原薬：長期保存試験 (-70℃)
	製剤：長期保存試験 (5℃)
毒性試験	単回投与毒性
	反復投与毒性
	生殖発生毒性
	遺伝毒性
	その他
試験薬理	薬効薬理
薬物試験動態	吸収・分布・ 代謝・排泄

図中の数字は月を示す。 ————：国内で実施 -----：外国で実施

図 1.5: 1 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯



図中の数字は月を示す。 ———— : 国内で実施 - - - - - : 外国で実施

図 1.5: 1 開発の経緯図（続き）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

カンサイダス点滴静注用50mg

カンサイダス点滴静注用70mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	9
1.6.2.1 外国の添付文書の概要.....	9
1.6.2.1.1 米国添付文書（日本語訳）.....	9
1.6.2.1.2 欧州添付文書（日本語訳）.....	45
1.6.2.1.2.1 欧州添付文書（50 mg バイアル）.....	45
1.6.2.1.2.2 欧州添付文書（70 mg バイアル）.....	63
1.6.2.2 外国の添付文書（原本）	
1.6.2.2.1 米国添付文書（原本）	
1.6.2.2.2 欧州添付文書（原本）	

表一覧

頁

表 1.6: 1	主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）	4
----------	---------------------------------	---

1.6.1 外国における使用状況等

2011年6月現在、カスポファンギン酢酸塩は、成人及び小児患者における以下の適応疾患に対する治療薬（注射剤）として各国で承認されている〔他の治療法が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症：84ヵ国、食道カンジダ症：46ヵ国、口腔咽頭カンジダ症：31ヵ国、侵襲性カンジダ症：80ヵ国、真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）：78ヵ国、成人患者について承認が得られた各種適応疾患に対する小児患者への使用：70ヵ国〕。主要国における承認状況を[表1.6: 1]に示す。

表 1.6: 1 主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）

国又は地域名	販売名／剤型	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	CANCIDAS™ ／注射剤 50 mg バイアル 70 mg バイアル	<u>侵襲性アスペルギルス症</u> 2001年1月26日 <u>食道カンジダ症</u> 2002年9月20日 <u>侵襲性カンジダ症</u> 2003年1月7日 <u>経験的治療</u> 2004年9月30日 <u>上記適応疾患に対する小児患者への使用</u> 2008年7月29日	成人及び小児（生後3ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とする。 ・真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療 ・カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染 ・食道カンジダ症 ・他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、又はイトラコナゾール）が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症	<u>1 投与に関する情報</u> 本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。急速静注投与はしてはならない。 他の静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との配合時の適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。本剤は、ブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖（ α -D-ブドウ糖）を含有する希釈液は使用しないこと。 <u>2 成人患者（18歳以上）における推奨用量</u> 通常、50 mg を1日1回投与する（ほとんどの適応症に対しては、70 mg の負荷用量投与後）。カンジダ血症又はその他のカンジダ感染を有する成人患者100例において150 mg 1日1回投与の安全性及び有効性を評価した（中央値：14日間、範囲：1～51日）。この高用量における本剤の有効性は、50 mg 1日1回投与と比べ、有意に高いものではなかった。その他の適応症を有する成人患者における50 mg より高用量での有効性は不明である。 <u>経験的治療</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者の臨床効果に基づくこと。好中球減少症が消失するまで投与を継続する。真菌感染が認められた場合は、最低14日間投与し、好中球減少症及び臨床症状の双方が回復後、最低7日間投与を継続する。50 mg の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg に増量することができる。 <u>カンジダ血症及びその他のカンジダ感染</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者の臨床効果及び真菌学的効果によって決定すること。通常、抗真菌治療は、最終の培養陽性を認めてから最低14日間継続する。好中球減少症が持続している患者には、好中球減少症が消失するまで投与を継続する。 <u>食道カンジダ症</u> 50 mg 1日1回を、症状消失後7～14日まで投与する。本適応症に関しては、70 mg 負荷用量は検討していない。HIV 感染患者における口腔咽頭カンジダ症再発のリスクを考慮して、経口抗真菌薬による抑制療法を検討すること。 <u>侵襲性アスペルギルス症</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者の原疾患の重症度、免疫抑制からの回復、及び臨床効果に基づくこと。 <u>3 小児患者（生後3ヵ月～17歳）における推奨用量</u> すべての適応症に対して、投与初日に負荷用量として70 mg/m ² を単回投与後、50 mg/m ² を1日1回投与する。算出された用量に関わらず、実際の負荷用量及び維持用量の投与量が70 mg を超えないこと。小児患者（生後3ヵ月～17歳）への用量は、Mosteller 式によって算出した患者の体表面積（BSA）に基づく。 患者の BSA 算出後、負荷用量（mg）は BSA（m ² ）×70 mg/m ² から求める。維持用量（mg）は BSA（m ² ）×50 mg/m ² から求める。 投与期間は、成人患者での上述のとおり各適応症に基づく。50 mg/m ² の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg/m ² に増量することができる（70 mg を超えないこと）。

表 1.6: 1 主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）（続き）

国又は地域名	販売名／剤型	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国（続き）				<u>4 肝機能障害患者</u> 軽度肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整は必要ない。薬物動態データに基づき、中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の推奨用量を35 mg 1日1回とする。ただし、推奨される場合、投与初日に70 mg の負荷用量を投与する。重度肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。 <u>5 薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤を併用投与する患者</u> リファンピシンを投与中の成人患者には、本剤70 mg を1日1回投与する。ネビラピン、エファビレンツ、カルバマゼピン、デキサメタゾン又はフェニトインを投与中の成人患者では、本剤70 mg 1日1回への増量を検討する。 リファンピシン、ネビラピン、エファビレンツ、カルバマゼピン、デキサメタゾン又はフェニトインといった薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を小児患者に併用投与する際は、本剤70 mg/m² 1日1回投与を検討する（70 mg を超えないこと）。
EU	CANCIDAST TM ／注射剤 50 mg バイアル 70 mg バイアル	<u>侵襲性アスペルギルス症</u> 2001年10月24日 <u>侵襲性カンジダ症</u> 2003年2月17日 <u>経験的治療</u> 2004年5月13日 <u>上記適応疾患に対する小児患者への使用</u> 2008年11月26日	成人及び小児（生後12ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とする。 ・真菌感染症（カンジダ属又はアスペルギルス属）が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療 ・侵襲性カンジダ症の治療 ・アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤又はイトラコナゾールが無効又は不耐である患者における侵襲性アスペルギルス症の治療。無効とは、有効な前抗真菌薬の治療用量で最低7日間投与後、感染進行又は無効がみられることと定義する。	本剤の使用は、侵襲性真菌感染症の管理に精通した医師により開始すること。 再溶解・希釈後の溶液を約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。ほかの静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。本剤はブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖を含有する希釈液は使用しないこと。70 mg 及び50 mg バイアルが使用可能である。本剤は1日1回静脈内投与とする。 <u>成人患者における用量</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与した後、50 mg を1日1回投与する。体重が80 kg を超える患者には、70 mg の初回負荷用量を投与後、70 mg 1日1回の投与が推奨される。性別又は人種による用量調整の必要はない。 <u>小児患者（生後12ヵ月～17歳）における用量</u> 小児患者（生後12ヵ月～17歳）における用量は、患者の体表面積に基づいて決定する。すべての適応疾患に対して、投与初日に負荷用量として70 mg/m²（実際の投与量が70 mg を超えないこと）を単回投与した後、50 mg/m²を1日1回投与する（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）。50 mg/m² 1日1回投与の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg/m²まで増量することができる（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）。 新生児及び生後12ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験における本剤の有効性並びに安全性は十分に評価されていない。この年齢集団における投与は注意が必要である。データは限られているが、新生児及び乳児（生後3ヵ月未満）には25 mg/m² 1日1回、幼児（生後3～11ヵ月）には50 mg/m² 1日1回の投与を検討すること。 <u>投与期間</u> 経験的治療としての投与期間は、患者の臨床効果に基づくこと。好中球減少症消失〔絶対好中球数≥500〕から72時間まで投与を継続すること。真菌感染が認められた場合は、

表 1.6: 1 主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）（続き）

国又は地域名	販売名／剤型	承認年月日	効能・効果	用法・用量
EU（続き）				最低14日間投与し、好中球減少症及び臨床症状の両方が消失後、最低7日間投与を継続すること。 侵襲性カンジダ症に対する投与期間は、患者の臨床効果及び真菌学的効果に基づくこと。侵襲性カンジダ症の徴候及び症状が改善し、細胞培養が陰性となった後、経口抗真菌薬への変更を考慮してもよい。通常、抗真菌治療は、最終培養陽性を認められてから最低14日間継続する。 侵襲性アスペルギルス症に対する投与期間は、患者の基礎疾患の重症度、免疫抑制からの回復、及び臨床効果を考慮し、症例ごとに決定すること。通常、治療は、症状消失から最低7日間継続する。 <u>高齢患者での用量</u> 高齢患者（65歳以上）では、血漿中濃度－時間曲線下面積が約30%増加するが、全身投与量の調整は必要としない。65歳以上の患者における投与経験は限られている。 <u>腎機能障害患者での用量</u> 腎機能障害に基づく用量調整は必要ない。 <u>肝機能障害患者での用量</u> 軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整は必要ない。薬物動態データに基づき、中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の推奨用量を35 mg 1日1回とする。投与初日に負荷用量として70 mg を投与する。重度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。 <u>薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤との併用投与</u> データは限られているが、特定の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を併用投与する際の成人患者への本剤の1日投与量は、負荷用量70 mg を単回投与後、70 mg 1日1回に増量する。小児患者（生後12ヵ月～17歳）には、本剤の用量を70 mg/m²（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）とすることを検討すること。
カナダ	CANCIDASTM ／注射剤 50 mg バイアル 70 mg バイアル	<u>侵襲性アスペルギルス症</u> 2001年7月19日 <u>食道カンジダ症</u> 2003年7月11日 <u>侵襲性カンジダ症</u> 2003年7月11日 <u>経験的治療</u> 2004年12月8日 <u>上記適応疾患に対する小児患者への使用</u> 2009年4月22日	成人及び小児（生後12ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とする。 ・真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療 ・カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染を含む侵襲性カンジダ症の治療 ・食道カンジダ症の治療 ・他の治療法が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症の治療	他剤との混和や、同時投与はしないこと。他の静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との配合時の適合性データが得られていない。本剤は、ブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖（α-D-ブドウ糖）を含有する希釈液は使用しないこと。本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。 <u>真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。投与期間は、患者の臨床効果に基づくこと。好中球減少症が消失するまで投与を継続する。真菌感染が認められた場合は、最低14日間投与し、好中球減少症及び臨床症状の双方が回復後、最低7日間投与を継続する。50 mg の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg に増量することができる。70 mg 1日1回での有効性増強は示されていないが、限定的な安全性データから、70 mg 1日1回への増量は忍容性が良好であることが示唆されている。

表 1.6: 1 主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）（続き）

国又は地域名	販売名／剤型	承認年月日	効能・効果	用法・用量
カナダ（続き）				<u>侵襲性カンジダ症</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。侵襲性カンジダ症の投与期間は、患者の臨床効果及び真菌学的効果によって決定すること。通常、抗真菌治療は、最終の培養陽性を認めてから最低14日間継続する。好中球減少症が持続している患者には、好中球減少症が消失するまで投与を継続する。 <u>食道カンジダ症</u> 50 mg を約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。投与期間は、患者の臨床効果によって決定すること。投与開始時に食道又は口腔咽頭カンジダ症に罹患していた HIV 感染患者における口腔咽頭カンジダ症再発のリスクを考慮して、経口真菌薬による抑制療法を検討すること。本適応症に関しては、70 mg 負荷用量は検討していない。 <u>侵襲性アスペルギルス症</u> 投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。投与期間は、患者の原疾患の重症度、免疫抑制からの回復、及び臨床効果に基づくこと。50 mg を1日1回投与に臨床的な反応がない患者での70 mg 投与レジメンの有効性は不明である。限定的な安全性データから、70 mg 1日1回への増量は忍容性が良好であることが示唆されている。70 mg を超える用量での有効性は侵襲性アスペルギルス症患者では十分に検討されていない。 <u>薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤の併用を受ける成人患者</u> エファビレンツ、ネビラピン、リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン又はカルバマゼピンといった薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を併用投与する際は、本剤70 mg の1日1回投与を検討することができる。 高齢患者（65歳以上）での用量調整は必要ない。 性別、人種、腎障害に基づく用量調整は必要ない。 <u>肝障害患者</u> 軽度肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整は必要ない。薬物動態データに基づき、中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の推奨用量を35 mg 1日1回とする。ただし、推奨される場合、投与初日に70 mg の負荷用量を投与する。重度肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。 <u>小児患者（17歳以下）の推奨用量と用量調整</u> 本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。小児患者（生後12ヵ月～17歳）への用量は、患者の体表面積に基づく。すべての適応症に対して、投与初日に負荷用量として70 mg/m²（実際の負荷用量が70 mg を超えないこと）を単回投与後、50 mg/m²（実際の維持用量が70 mg を超えないこと）を1日1回投与する。投与期間は、成人患者での各適応症に基づく。50 mg/m²の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、

表 1.6: 1 主要国における承認状況（2011 年 6 月現在）（続き）

国又は地域名	販売名／剤型	承認年月日	効能・効果	用法・用量
カナダ（続き）				1日1回投与の用量を70 mg/m ² に増量することができる（70 mg を超えないこと）。70 mg/m ² での有効性増強は示されていないが、限定的な安全性データから、70 mg/m ² への増量は忍容性が良好であることが示唆されている。リファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピンといった薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を小児患者に併用投与する際は、本剤70 mg/m ² の1日1回投与を検討する（70 mg を超えないこと）。新生児、生後3ヵ月未満の乳児及び3～11ヵ月の幼児では、本剤の有効性及び安全性は十分に検討されていない。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要

1.6.2.1.1 米国添付文書（日本語訳）

米国添付文書（2010年6月版）の概要を以下に示す。

以下の記述は、CANCIDAS（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報すべてを記載したものではない。本剤の添付文書（全文版）を確認のこと。

CANCIDAS（カスポファンギン酢酸塩）注射剤、静注用

米国での初回承認年：2001年

-----効能・効果-----

本剤は、成人及び小児（生後3ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とするキャンディン系抗真菌薬である。

- ・ 真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）（1）
- ・ カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染（1）
- ・ 食道カンジダ症（1）
- ・ 他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、又はイトラコナゾール）が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症（1）

-----用法・用量-----

すべての患者（2.1）：

- ・ 約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。急速静注投与はしない。
- ・ 他剤との混和や、同時投与はしないこと。ブドウ糖（ α -D-ブドウ糖）を含有する希釈液は使用しないこと。

成人患者（18歳以上）（2.2）：

- ・ 食道カンジダ症を除くすべての適応症に対しては、投与初日に70 mg の負荷用量を単回投与後、50 mg 1日1回投与。
- ・ 食道カンジダ症に対しては、負荷用量なしの50 mg 1日1回投与。

小児患者（生後3ヵ月～17歳）（2.3）：

- ・ 投与量は患者の体表面積に基づく。
- ・ すべての適応症に対して、投与初日に70 mg/m²の負荷用量を単回投与後、50 mg/m² 1日1回投与。
- ・ 算出された用量に関わらず、実際の負荷用量及び維持用量の投与量が70 mg を超えないこと。

リファンピシン及びその他の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤との併用（2.5）：

- ・ リファンピシンを投与中の成人患者には70 mg 1日1回。
- ・ ネビラピン、エファビレンツ、カルバマゼピン、デキサメタゾン又はフェニトインを投与中の成人患者には、本剤の用量を70 mg 1日1回への増量を検討する。
- ・ 同上の併用薬を投与中の小児患者には、70 mg/m² 1日1回投与への増量が必要なことがある

(70 mg を超えないこと)。

-----剤型及び含量-----

- ・ バイアル：50又は70 mg の凍結乾燥粉末（過量仕込みあり）（3）

-----禁忌-----

- ・ 本剤の有効成分又は添加剤に過敏症症状を呈する患者には投与しないこと（4）。

-----警告及び使用上の注意-----

- ・ シクロスポリンの使用：潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る患者のみに用いること。併用療法中に肝機能検査で異常が認められた患者では、経過観察を行い、本剤投与継続のリスク／ベネフィット比を評価すること（5.1）。
- ・ 肝臓への作用：肝機能検査値の異常並びに、それぞれ別の患者で臨床的に意義のある肝機能障害、肝炎及び肝不全が報告されている。本剤投与中に肝機能検査で異常が認められた患者に対して肝機能悪化所見に関する経過観察を行い、本剤投与継続のリスク／ベネフィット比を評価すること（5.2）。

-----有害事象-----

- ・ 成人：非常によくみられる有害事象（発現率 $\geq 10\%$ ）は、下痢、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中カリウム減少（6.1）。
- ・ 小児患者：非常によくみられる有害事象（発現率 $\geq 10\%$ ）は、発熱、下痢、発疹、ALT/AST 増加、血中カリウム減少、低血圧及び悪寒（6.2）。

薬剤との関連が疑われる有害事象の場合は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (1-877-888-4231) 又は FDA (1-800-FDA-1088又は www.fda.gov/medwatch.) に報告すること。

-----特別な集団における使用-----

- ・ 妊婦への投与：非臨床動物データから、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることが示唆される（8.1）。
- ・ 小児への投与：生後3ヵ月未満の新生児及び乳児における安全性及び有効性は確立していない（8.4）。
- ・ 肝機能障害患者への投与：中等度の肝機能障害を有する成人患者には用量を減量する（必要に応じて、投与初日に70 mg 負荷用量投与後、35 mg 1日1回投与）。重度の肝機能障害を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者におけるデータはない（8.6、12.3）。

患者に伝えるべき情報は17項を参照のこと。

改訂年月：2010年6月

添付文書（全文版）：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 投与に関する情報
 - 2.2 成人患者（18歳以上）における推奨用量
 - 2.3 小児患者（生後3ヵ月～17歳）における推奨用量
 - 2.4 肝機能障害患者
 - 2.5 薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤を併用投与する患者
 - 2.6 投与用製剤の調製及び再溶解
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 シクロスポリンとの併用
 - 5.2 肝臓への作用
- 6 有害事象
 - 6.1 成人を対象とした臨床試験経験
 - 6.2 小児患者（生後3ヵ月～17歳）を対象とした臨床試験経験
 - 6.3 臨床試験における本剤の全般的安全性
 - 6.4 製造販売後の使用経験
- 7 相互作用
- 8 特別な集団における使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児等への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 肝機能障害患者への投与
 - 8.7 腎機能障害患者への投与
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態
 - 12.4 真菌学
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響
 - 13.2 非臨床毒性及び非臨床薬理学
- 14 臨床成績

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- 14.1 発熱性好中球減少症患者への経験的治療
- 14.2 カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染
- 14.3 食道カンジダ症（及び口腔咽頭カンジダ症に関する情報）
- 14.4 侵襲性アスペルギルス症
- 14.5 小児患者
- 15 参考資料
- 16 供給形態・貯法及び取扱い上の注意
- 17 患者に伝えるべき情報

*本添付文書（全文版）で省略された項は示していない。

添付文書（全文版）

1. 効能・効果

CANCIDAS¹（以下、本剤）は、成人及び小児（生後3ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とするカンディン系抗真菌薬である。

- ・ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）
- ・ カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染。カンジダ心内膜炎、骨髄炎又は髄膜炎における検討はしていない。
- ・ 食道カンジダ症〔臨床試験（14.3）参照〕
- ・ 他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、イトラコナゾールなど）が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症。侵襲性アスペルギルス症における初期療法の検討はしていない。

2 用法・用量

2.1 投与に関する情報

本剤は約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。急速静注投与はしてはならない。

他の静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との配合時の適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。本剤は、ブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖（ α -D-ブドウ糖）を含有する希釈液は使用しないこと。

2.2 成人患者（18歳以上）における推奨用量

通常、50 mg を1日1回投与する（ほとんどの適応症に対しては、70 mg の負荷用量投与後）。カンジダ血症又はその他のカンジダ感染を有する成人患者100例において150 mg 1日1回の安全性及び有効性を評価した（中央値：14日間、範囲：1～51日）。この高用量における本剤の有効性は、50 mg 1日1回投与と比べ、有意に高いものではなかった。その他の適応症を有する成人患者における50 mg より高用量での有効性は不明である〔臨床試験（14.2）参照〕。

経験的治療

投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者の臨床効果に基づくこと。好中球減少症が消失するまで投与を継続する。真菌感染が認められた場合は、最低14日間投与し、好中球減少症及び臨床症状の双方が回復後、最低7日間投与を継続する。50 mg の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg に増量することができる。

カンジダ血症及びその他のカンジダ感染〔臨床試験（14.2）参照〕

投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者

¹ CANCIDAS は、本剤の海外における Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. の登録商標である。
Copyright © 2001, 2008, 2009 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.
無断複写・複製・転載を禁ず

の臨床効果及び真菌学的効果によって決定すること。通常、抗真菌治療は、最終の培養陽性を認めてから最低14日間継続する。好中球減少症が持続している患者には、好中球減少症が消失するまで投与を継続する。

食道カンジダ症

50 mg 1日1回を、症状消失後7～14日まで投与する。本適応症に関しては、70 mg 負荷用量は検討していない。HIV 感染患者における口腔咽頭カンジダ症再発のリスクを考慮して、経口抗真菌薬による抑制療法を検討すること〔臨床試験（14.3）参照〕。

侵襲性アスペルギルス症

投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与後、50 mg を1日1回投与する。投与期間は、患者の原疾患の重症度、免疫抑制からの回復、及び臨床効果に基づくこと。

2.3 小児患者（生後3ヵ月～17歳）における推奨用量

すべての適応症に対して、投与初日に負荷用量として70 mg/m²を単回投与後、50 mg/m²を1日1回投与する。算出された用量に関わらず、実際の負荷用量及び維持用量の投与量が70 mg を超えないこと。小児患者（生後3ヵ月～17歳）への用量は、Mosteller 式によって算出した患者の体表面積（BSA）に基づく〔参考資料（15）参照〕。

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

患者のBSA算出後、負荷用量（mg）はBSA（m²）×70 mg/m²から求める。維持用量（mg）はBSA（m²）×50 mg/m²から求める。

投与期間は、成人患者での上述のとおり各適応症に基づく〔用法・用量（2.2）参照〕。50 mg/m²の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日1回投与の用量を70 mg/m²に増量することができる（70 mg を超えないこと）。

2.4 肝機能障害患者

軽度肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整は必要ない。薬物動態データに基づき、中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の用量を35 mg 1日1回とする〔臨床薬理（12.3）参照〕。ただし、推奨される場合、投与初日に70 mg の負荷用量を投与する。重度肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。

2.5 薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤を併用投与する患者

リファンピシンを投与中の成人患者には、本剤70 mg を1日1回投与する。ネビラピン、エファ

ビレンツ、カルバマゼピン、デキサメタゾン又はフェニトインを投与中の成人患者では、本剤70 mg 1日1回への増量を検討する〔相互作用（7）参照〕。

リファンピシン、ネビラピン、エファビレンツ、カルバマゼピン、デキサメタゾン又はフェニトインといった薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を小児患者に併用投与する際は、本剤70 mg/m² 1日1回投与を検討する（70 mg を超えないこと）〔相互作用（7）参照〕。

2.6 投与用製剤の調製及び再溶解

他の静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。本剤は、ブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖（α-D-ブドウ糖）を含有する希釈液は使用しないこと。

静脈内投与用製剤の調製

- 1) 冷蔵保存されていた本剤バイアルを室温に戻す。
- 2) 無菌下で、0.9%塩化ナトリウム水溶液、注射用水、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを添加した注射用水、又は0.9%ベンジルアルコールを添加した注射用水10.8 mLを加える。

各バイアルには意図的に過量の本剤が充てんされている。したがって、再溶解後の最終薬物濃度を表1に示す。

表 1 本剤調製用情報

本剤（バイアル）	合計含量 （過量仕込みを含む）	添加すべき希釈液の量	再溶解後の最終濃度
50 mg	54.6 mg	10.8 mL	5 mg/mL
70 mg	75.6 mg	10.8 mL	7 mg/mL

白色の固形物を完全に溶解する。透明な液体になるまで穏やかに混和する。再溶解中及び投与前に、再溶解溶液中に不溶性微粒子や変色がないかを目視で確認すること。混濁や沈殿物が認められた溶液は使用しないこと。

この再溶解後溶液は、25°C（77°F）以下で1時間は保存することができる。

本剤のバイアルは1回しか使用できない。残りの溶液は破棄すること。

- 3) 無菌下で、適切な分量（mL）の再溶解後溶液を取り出し、0.9%、0.45%又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液含有の250 mL 静注用バッグ（又は瓶）に加える。再溶解後の本剤を、最終濃度が0.5 mg/mLを超えないように換算体積の0.9%、0.45%、又は0.225%塩化ナトリウム注射液あるいは乳酸加リンゲル液に加えてもよい。この静注用溶液は、25°C（77°F）以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。

生後3ヵ月以上の小児患者における特別な注意事項

上記の再溶解手順に従って、70 mg 又は50 mg バイアルを用いて静注用溶液を調製する〔用法・用量（2.3）参照〕。7 mg/mL（70 mg バイアルで再溶解した場合）又は5 mg/mL（50 mg バイアルで再溶解した場合）の濃度に基づき、算出した負荷用量又は維持用量に相当する分量の再溶解後溶液をバイアルから取り出す。

バイアルは小児患者への投与量（mg）に基づいて選択すること。正確に投与できるよう、50 mg 以下の用量を投与する場合は50 mg バイアル（5 mg/mL）を使用し（入手可能な場合）、70 mg バイアルは50 mg を超える用量を投与するときのためにとっておくことを推奨する。算出された用量に関わらず、実際の負荷用量及び維持用量の投与量が70 mg を超えないこと。

3 剤型及び含量

CANCIDAS 50 mg は、赤色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属のバイアル中に静注用の白色の粉末／固形物で、1バイアル中にカスポファンギンとして54.6 mg を含有する。

CANCIDAS 70 mg は、黄色／橙色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属のバイアル中に静注用の白色の粉末／固形物で、1バイアル中にカスポファンギンとして75.6 mg を含有する。

4 禁忌

本剤の有効成分又は添加剤に過敏症症状（アナフィラキシーなど）を呈する患者には投与しないこと〔副作用（6）参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 シクロスポリンとの併用

本剤とシクロスポリンとの併用は、潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る患者に限定すること。健康成人被験者に対し第1日～第10日に本剤70 mg を投与し、第10日にシクロスポリン 3 mg/kg を12時間間隔で2回投与した臨床試験では、第11日に4例中3例で一過性の ALT 増加が発現した。これらは基準値上限の2～3倍であった。当該試験の異なる成人被験者パネルでは、本剤 35 mg 1日1回を3日間投与し、第1日にシクロスポリン（3 mg/kg を12時間間隔で2回）を併用投与したところ、第2日に8例中2例で ALT の軽微な増加（基準値をわずかに超えた）が発現した。いずれの投与群でも、ALT 増加とともに AST 増加が認められたが、程度はより軽かった。別の臨床試験では、8例中2例の健康男性に一過性で基準値上限の2倍未満の ALT 増加が認められた。当該試験では、第1日～第12日にシクロスポリン4 mg/kg を投与し、第3日～第13日に本剤70 mg を1日1回投与した。1例の被験者が第7日及び第9日に、また別の1例が第19日に ALT 増加を発現したが、いずれも第27日までに基準値に戻った。すべての投与群で、ALT 増加とともに AST 増加が発現したが、程度はより低かった。これらの臨床試験では、シクロスポリン（4 mg/kg 1回投与又は3 mg/kg 2回投与）との併用により本剤の血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）が約35%増加した。

製造販売後レトロスペクティブ試験では、37例の移植例を含む40例の免疫不全患者を対象に本

剤とシクロスポリンを1～290日間（中央値：17.5日）併用投与した。併用投与期間又は14日間の追跡期間に、14例（35%）に基準値上限の5倍超又はベースラインからの3倍超のトランスアミナーゼ上昇が認められた。そのうち5例は併用投与との因果関係がどちらともいえないと判定された。また、1例に併用投与との因果関係がどちらともいえないと判定されたビリルビン増加が発現した。肝毒性の臨床所見や重篤な肝障害は認められなかった。4例が何らかの原因により引き起こされた肝酵素の臨床検査値異常により中止した。そのうち、2例は他の考えうる原因に加えて、本剤又はシクロスポリンの併用療法との因果関係がどちらともいえないと判定された。

侵襲性アスペルギルス症及び救済治療のプロスペクティブ試験では、4例の成人患者に本剤50 mg/日及びシクロスポリンを2～56日間投与した。いずれの患者にも肝酵素増加は認められなかった。

これらのデータの限界を踏まえ、本剤とシクロスポリンの併用は潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る患者のみに用いること。併用療法中に肝機能検査で異常が認められた患者では、経過観察を行い、本剤投与継続のリスクとベネフィットのバランスを評価すること。

5.2 肝臓への作用

本剤が投与された健康被験者並びに成人及び小児患者に、肝機能の臨床検査値異常が認められている。重篤な基礎疾患を有し、本剤と複数の併用療法を投与されていたそれぞれ別の数例の成人及び小児患者に、臨床的に意義のある肝機能障害、肝炎及び肝不全が報告されたが、本剤との因果関係は確立していない。本剤投与中に肝機能検査で異常が認められた患者に対して肝機能悪化所見に関する経過観察を行い、本剤投与継続のリスクとベネフィットのバランスを評価すること。

6 有害事象

以下の重篤な有害事象については、他項で詳細を述べる。

- ・ 肝臓への作用〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕

本剤投与中にアナフィラキシーが報告されている。発疹、顔面腫脹、血管浮腫、そう痒症、温感及び気管支痙攣など、ヒスタミン介在性症状と考えられる事象が報告されている。

臨床試験は非常に様々な状況下で実施されたため、本剤の臨床試験で認められた有害事象の発現率を他剤臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、これらの発現率は臨床現場で認められるものを反映しない場合がありえる。臨床試験で得られた有害事象情報は、本剤使用に因果関係が否定できない有害事象の特定及び発現率の概算のための基礎を提供する。

6.1 成人を対象とした臨床試験経験

本剤を単回又は反復投与された1,865例の成人を対象に本剤の全般的安全性を評価した。内訳は、発熱性好中球減少症患者564例（経験的治療試験）、カンジダ血症又は腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染患者382例（慢性播種性カンジダ症4例を含む）、食道／口腔咽頭カンジダ症患者297例、侵襲性アスペルギルス症患者228例、及び第Ⅰ相試験の被験者394例であった。経験的治療試験の

患者は造血幹細胞移植又は化学療法の既往を有していた。診断が確定したカンジダ感染症を対象とした臨床試験では、過半数の患者が複数の併用薬の使用を必要とする、重篤な医学的状態〔血液悪性腫瘍、その他悪性腫瘍、直近の大手術、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染など〕を有していた。アスペルギルス症患者を対象とした非対照試験では、複数の併用薬の使用を必要とする、重篤な医学的状態の発症要因（骨髄、又は末梢血幹細胞移植、血液悪性腫瘍、固形がん、臓器移植など）を有する患者がよくみられた。

経験的治療

無作為化二重盲検の経験的治療試験において、本剤50 mg/日（初日のみ負荷用量70 mg）又はAmBisome²（アムホテリシン B リポソーム製剤）3 mg/kg/日のいずれかを患者に投与した。本試験における臨床症状又は臨床検査値の肝臓関連の有害事象の発現率は、本剤群39%、AmBisome群45%であった。また、本剤との因果関係がどちらともいえないと判定された重篤な副作用として高ビリルビン血症が1件報告された。いずれかの投与群において7.5%以上の発現率で認められた有害事象を表2に示す。

表2 発熱性好中球減少症患者における有害事象[†]
いずれかの投与群で発現率≥7.5% 器官別大分類及び基本語別

有害事象 (MedDRA version 10.1の器官別大分類及び基本語)	本剤 [‡] N=564 (%)	AmBisome [§] N=547 (%)
全有害事象発現率	95	97
臨床検査	58	63
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18	20
血中アルカリホスファターゼ増加	15	23
血中カリウム減少	15	23
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	17
血中ビリルビン増加	10	14
血中アルブミン減少	7	8
血中マグネシウム減少	7	9
血中ブドウ糖増加	6	9
抱合ビリルビン増加	5	9
血中尿素増加	4	8
血中クレアチニン増加	3	11
全身障害および投与局所様態	57	63
発熱	27	29
悪寒	23	31
末梢性浮腫	11	12
粘膜の炎症	6	8
胃腸障害	50	55
下痢	20	16
悪心	11	20
腹痛	9	11

² AmBisome は、Gilead Sciences, Inc.の登録商標である。

表 2 発熱性好中球減少症患者における有害事象[†]いずれかの投与群で発現率 $\geq 7.5\%$ 器官別大分類及び基本語別 (続き)

有害事象 (MedDRA version 10.1の器官別大分類及び基本語)	本剤 [‡] N=564 (%)	AmBisome [§] N=547 (%)
嘔吐	9	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47	49
咳嗽	11	10
呼吸困難	9	10
ラ音	7	8
感染症および寄生虫症	45	42
肺炎	11	10
皮膚および皮下組織障害	42	37
発疹	16	14
神経系障害	25	27
頭痛	11	12
代謝および栄養障害	21	24
低カリウム血症	6	8
血管障害	20	23
低血圧	6	10
心臓障害	16	19
頻脈	7	9

器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

[†] 因果関係を問わない。[‡] 50 mg (初日のみ70 mg) を1日1回投与した。73例には1日投与量を70 mg に増量した。[§] 3 mg/kg/日。74例には1日投与量を5 mg/kg に増量した。

注入関連の有害事象（治験薬静脈内投与中又は静脈内投与後1時間以内に発現した発熱、悪寒、潮紅、低血圧、高血圧、頻脈、呼吸困難、頻呼吸、発疹、アナフィラキシーなどの全身症状の事象）が発現した患者の割合は、AmBisome 群（52%）と比較して本剤群（35%）で統計的に有意に低かった。

本剤又は AmBisome の腎機能への作用を評価するため、血清クレアチニン値がベースラインから2倍増加、又はベースライン値が基準値上限を越えていた場合、1 mg/dL 以上増加した場合を腎毒性と定義した。ベースラインのクレアチニン・クリアランス値が30 mL/min を超えていた患者において、腎毒性の発現率は AmBisome 群（12%）と比較して本剤群（3%）で統計的に有意に低かった。因果関係を問わない臨床症状の腎臓関連事象の発現率は本剤群（13%、75/564例）及び AmBisome 群（16%、85/547例）で類似していた。

カンジダ血症及びその他のカンジダ感染

侵襲性カンジダ症を対象とした無作為化二重盲検試験において、本剤50 mg/日（初日のみ負荷用量70 mg）又はアムホテリシン B 0.6~1 mg/kg/日のいずれかを患者に投与した。いずれかの投与群で10%以上の発現率で認められた有害事象を表3に示す。

表3 カンジダ血症及びその他のカンジダ感染患者における有害事象^{†,‡}

いずれかの投与群で発現率≥10% 器官別大分類及び基本語別

有害事象 (MedDRA version 10.1の器官別大分類及び基本語)	本剤50 mg [§] N=114 (%)	アムホテリシン B N=125 (%)
全有害事象発現率	96	99
臨床検査	67	82
血中カリウム減少	23	32
血中アルカリホスファターゼ増加	21	32
ヘモグロビン減少	18	23
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16	15
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	14
血中ビリルビン増加	13	17
ヘマトクリット減少	13	18
血中クレアチニン増加	11	28
尿中赤血球陽性	10	10
血中尿素増加	9	23
抱合ビリルビン増加	8	14
胃腸障害	49	56
嘔吐	17	16
下痢	14	10
悪心	9	17
感染症および寄生虫症	48	54
敗血症性ショック	11	9
肺炎	4	10
全身障害および投与局所様態	47	63
発熱	13	33
末梢性浮腫	11	12
悪寒	9	30
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40	54
呼吸不全	11	12
胸水	9	14
頻呼吸	1	11
心臓障害	26	34
頻脈	8	12
皮膚および皮下組織障害	25	28
発疹	4	10
血管障害	25	38
低血圧	10	16
血液およびリンパ系障害	15	13
貧血	11	9

器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

[†] 腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染患者[‡] 因果関係を問わない。[§] 50 mg（初日のみ70 mg）を1日1回投与した。

注入関連の有害事象（治験薬静脈内投与中又は静脈内投与後1時間以内に発現した発熱、悪寒、潮紅、低血圧、高血圧、頻脈、呼吸困難、頻呼吸、発疹、アナフィラキシーなどの全身症状の事象）が発現した患者の割合は、アムホテリシン B 群（49%）と比較して本剤群（20%）で統計的に有意に低かった。

本剤又はアムホテリシン B の腎機能への作用を評価するため、血清クレアチニン値がベースラ

インから2倍増加、又はベースライン値が基準値上限を越えていた場合、1 mg/dL 以上増加した場合を腎毒性と定義した。ベースラインのクレアチニン・クリアランス値が30 mL/min を超えていた患者の部分集団において、腎毒性の発現率はアムホテリシン B 群と比較して本剤群で統計的に有意に低かった。

侵襲性カンジダ症を対象とした2つ目の無作為化二重盲検試験において、本剤50 mg/日（初日のみ負荷用量70 mg）又は150 mg/日のいずれかを患者に投与した。有害事象を発現した患者の割合は、両群間で類似していたが、まれな、又は予期しない有害事象に関する差を検出するために十分な症例数を有していなかった。いずれかの投与群において5%以上の発現率で認められた有害事象を表4に示す。

表4 カンジダ血症及びその他のカンジダ感染患者における有害事象^{†, ‡}

いずれかの投与群で発現率≥5% 器官別大分類及び基本語別

有害事象 (MedDRA version 11.0の器官別大分類及び基本語)	本剤50 mg [§] N=104 (%)	本剤150 mg N=100 (%)
全有害事象発現率	83	83
感染症および寄生虫症	44	43
敗血症性ショック	13	14
肺炎	5	7
敗血症	5	7
全身障害および投与局所様態	33	27
発熱	6	6
胃腸障害	30	33
嘔吐	11	6
下痢	6	7
悪心	5	7
臨床検査	28	35
血中アルカリホスファターゼ増加	12	9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	9
血中カリウム減少	6	8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	26
呼吸不全	6	2
血管障害	19	18
低血圧	7	3
高血圧	5	6
皮膚および皮下組織障害	15	15
褥瘡性潰瘍	3	5

器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

[†] 腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染患者

[‡] 因果関係を問わない。

[§] 50 mg（初日のみ70 mg）を1日1回投与した。

食道カンジダ症及び口腔咽頭カンジダ症

食道／口腔咽頭カンジダ症患者において10%以上の発現率で認められた有害事象を表5に示す。

表5 食道／口腔咽頭カンジダ症患者における有害事象[†]
いずれかの投与群で発現率≥10% 器官別大分類及び基本語別

有害事象 (MedDRA version 10.1の器官別大分類及び基本語)	本剤50 mg [‡] N=83 (%)	フルコナゾール静注 200 mg [‡] N=94 (%)
全有害事象発現率	90	93
胃腸障害	58	50
下痢	27	18
悪心	15	15
臨床検査	53	61
ヘモグロビン減少	21	16
ヘマトクリット減少	18	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	19
血中アルカリホスファターゼ増加	13	17
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12	17
白血球数減少	12	19
全身障害および投与局所様態	31	36
発熱	21	21
血管障害	19	15
静脈炎	18	11
神経系障害	18	17
頭痛	15	9

器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

[†] 因果関係を問わない。

[‡] 実薬対照試験における結果

侵襲性アスペルギルス症

アスペルギルス症を対象とした非盲検非対照試験で本剤（初日のみ70 mg 負荷用量投与後、50 mg 1日1回投与）を投与された69例において12.5%以上の発現率で認められた有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（22%）低血圧（20%）、呼吸不全（20%）、発熱（17%）、下痢（15%）、悪心（15%）、頭痛（15%）、発疹（13%）、アスペルギルス症（13%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（13%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13%）、血中ビリルビン増加（13%）及び血中カリウム減少（13%）であった。また、本患者集団において、肺水腫、成人呼吸緊迫症候群（ARDS）及び画像上の浸潤影がまれに報告された。

6.2 小児患者（生後3ヵ月～17歳）を対象とした臨床試験経験

本剤を単回又は反復投与された171例の小児患者を対象に本剤の全般的安全性を評価した。生後3ヵ月以上の153例の小児患者の内訳は、発熱性好中球減少症患者104例、カンジダ血症又は腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染患者38例、食道カンジダ症1例、侵襲性アスペルギルス症患者10例で

あった。小児患者における本剤の全般的安全性プロファイルは、成人患者のものと類似していた。臨床試験における小児患者の7.5%以上に認められた有害事象を表6に示す。

本剤を投与された1例（0.6%）及び AmBisome を投与された3例（12%）に重篤な副作用が発現した。本剤群の2例（1%）及び AmBisome 群の3例（12%）が副作用のため中止した。注入関連の有害事象（治験薬静脈内投与中又は静脈内投与後1時間以内に発現した発熱、悪寒、潮紅、低血圧、高血圧、頻脈、呼吸困難、頻呼吸、発疹、アナフィラキシーなどの全身症状の事象）が発現した患者の割合は、本剤群が22%、AmBisome 群が35%であった。

表 6 小児患者（生後 0 ヶ月～17 歳）における有害事象[†]
いずれかの投与群で発現率≥7.5% 器官別大分類及び基本語別

有害事象 (MedDRA version 10.0の器官別大分類及び基本語)	非対照試験	経験的治療の実薬対照試験	
	本剤 全用量 N=115 (%)	本剤 50 mg/m ² N=56 (%)	AmBisome 3 mg/kg N=26 (%)
有害事象発現率	95	96	89
臨床検査	55	41	50
血中カリウム減少	18	9	27
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	2	12
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14	5	12
血中カリウム増加	3	0	8
総蛋白減少	0	0	8
全身障害および投与局所様態	47	59	42
発熱	29	30	23
悪寒	10	13	8
粘膜の炎症	10	4	4
浮腫	3	4	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	32	27
呼吸窮迫	8	0	4
咳嗽	6	9	8
胃腸障害	42	41	35
下痢	17	7	15
嘔吐	8	11	12
腹痛	7	4	12
悪心	4	4	8
感染症および寄生虫症	40	30	35
中心静脈カテーテル感染	1	9	0
皮膚および皮下組織障害	33	41	39
そう痒症	7	6	8
発疹	6	23	8
紅斑	4	9	0
血管障害	24	21	19
低血圧	12	9	8
高血圧	10	9	4
代謝および栄養障害	22	11	23
低カリウム血症	8	5	4
心臓障害	17	13	19
頻脈	4	11	19

表6 小児患者（生後0ヵ月～17歳）における有害事象[†]
いずれかの投与群で発現率 $\geq 7.5\%$ 器官別大分類及び基本語別（続き）

有害事象 (MedDRA version 10.0の器官別大分類及び基本語)	非対照試験	経験的治療の実薬対照試験	
	本剤 全用量 N=115 (%)	本剤 50 mg/m ² [‡] N=56 (%)	AmBisome 3 mg/kg N=26 (%)
神経系障害	13	16	8
頭痛	5	9	4
筋骨格系および結合組織障害	11	14	12
背部痛	4	0	8
血液およびリンパ系障害	10	2	15
貧血	2	0	8
免疫系障害	7	7	12
移植片対宿主病	1	4	8

器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

[†] 因果関係を問わない。

[‡] 50 mg/m²（初日のみ70 mg/m²）を1日1回投与した。

6.3 臨床試験における本剤の全般的安全性

34件の臨床試験において、5～210 mg までの本剤を単回又は反復（1日1回）投与された2,036例（成人及び小児患者1,642例、被験者394例）を対象に本剤の全般的安全性を評価した。2つの救済治療試験に組み入れられた85例における安全性データは重篤な有害事象のみに限られているため、完全な安全性データは1,951例から得られている。これらの臨床試験において本剤を投与されたすべての患者及び被験者を対象に、5%以上の発現率で認められた有害事象（因果関係を問わない）を表7に示す。

全体で、本剤を投与された患者又は被験者1,951例中1,665例（85%）に有害事象が認められた。

表7 臨床試験において本剤を投与された患者における投与期間中に発現した有害事象^{†‡}
いずれかの投与群で発現率 $\geq 5\%$ 器官別大分類及び基本語別

有害事象 [§] (MedDRA version 10.0の器官別大分類及び基本語)	本剤 (N=1,951)	
	n	(%)
有害事象発現例数	1,655	85
臨床検査	901	46
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	258	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	233	12
血中アルカリホスファターゼ増加	232	12
血中カリウム減少	220	11
血中ビリルビン増加	117	6
全身障害および投与局所様態	843	43
発熱	381	20
悪寒	192	10
末梢性浮腫	110	6

表7 臨床試験において本剤を投与された患者における投与期間中に発現した有害事象^{†‡}
いずれかの投与群で発現率≥5% 器官別大分類及び基本語別（続き）

有害事象 [§] (MedDRA version 10.0の器官別大分類及び基本語)	本剤 (N=1,951)	
	n	(%)
胃腸障害	754	39
下痢	273	14
悪心	166	9
嘔吐	146	8
腹痛	112	6
感染症および寄生虫症	730	37
肺炎	115	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	613	31
咳嗽	111	6
皮膚および皮下組織障害	520	27
発疹	159	8
紅斑	98	5
神経系障害	412	21
頭痛	193	10
血管障害	344	18
低血圧	118	6

[†] 本剤投与中及び投与終了後14日間の追跡期間中に発現した有害事象。因果関係を問わない。

[‡] 本剤を少なくとも1回投与された患者における各基本語の発現率≥5%。

[§] 器官別大分類では、1例の患者が1件以上の有害事象を発現している場合がある。

患者の5%未満に発現した臨床的に重要な有害事象（因果関係及び発現率を問わない）を以下に示す。

- ・ 血液およびリンパ系障害：貧血、凝血異常、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症
- ・ 心臓障害：不整脈、心房細動、徐脈、心停止、心筋梗塞、頻脈
- ・ 胃腸障害：腹部膨満、上腹部痛、便秘、消化不良
- ・ 全身障害および投与局所様態：無力症、疲労、注入部位疼痛／そう痒感／腫脹、粘膜の炎症、浮腫
- ・ 肝胆道系障害：肝不全、肝腫大、肝毒性、高ビリルビン血症、黄疸
- ・ 感染症および寄生虫症：菌血症、敗血症、尿路感染
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、食欲減退、水分過負荷、低マグネシウム血症、高カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症
- ・ 筋骨格系および結合組織障害：関節痛、背部痛、四肢痛
- ・ 神経系障害：痙攣、浮動性めまい、傾眠、振戦
- ・ 精神障害：不安、錯乱状態、うつ病、不眠症
- ・ 腎および尿路障害：血尿、腎不全
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、鼻出血、低酸素症、頻呼吸
- ・ 皮膚および皮下組織障害：紅斑、点状出血、皮膚病変、蕁麻疹

- ・ 血管障害：潮紅、高血圧、静脈炎

6.4 製造販売後の使用経験

本剤承認後の使用経験で、以下の新たな有害事象が特定された。これらは集団サイズが不明の自発報告によるため、発現頻度の推定や本剤曝露との因果関係の判定が必ずしも正確に行えるとは限らない。

- ・ 胃腸障害：膵炎
- ・ 肝胆道系障害：肝壊死
- ・ 皮膚および皮下組織障害：多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚剥脱
- ・ 腎および尿路障害：臨床的に意義のある腎機能障害
- ・ 全身障害および投与局所様態：腫脹、末梢性浮腫

7 相互作用

[臨床薬理 (12.3) 参照]

臨床試験では、カスポファンギンは他剤のチトクローム P450 (CYP) 3A4代謝を誘導しなかった。カスポファンギンは P 糖蛋白の基質ではなく、CYP によりほとんど代謝されない。

健康成人被験者を対象とした臨床試験では、イトラコナゾール、アムホテリシン B、ミコフェノール酸モフェチル、ネルフィナビル又はタクロリムスの併用投与により、本剤の薬物動態は臨床的に意味のある変化を示さなかった。また、本剤は、イトラコナゾール、アムホテリシン B 又はミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

シクロスポリン：健康成人被験者を対象とした2つの臨床試験では、シクロスポリンの併用 (4 mg/kg 単回投与及び3 mg/kg 2回投与) により、カスポファンギンの AUC が約35%増加した。本剤との併用により、シクロスポリンの血漿中濃度は減少しなかった。本剤とシクロスポリンを併用投与した際、一過性のアラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

タクロリムス：患者にカスポファンギンとタクロリムスの両剤を投与する際は、タクロリムス血中濃度の標準的モニタリング及びタクロリムスの適切な用量調整を推奨する。

リファンピシン：リファンピシンを投与中の成人患者には、本剤70 mg を1日1回投与する。

その他の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤：

成人：成人患者に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるエファビレンツ、ネビラピン、デキサメタゾン、フェニトイン又はカルバマゼピンを併用投与する場合は、70 mg の負荷用量投与後の本剤の1日投与量として70 mg の使用を検討すること。

小児患者：小児患者に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン、

エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピンを併用投与する場合は、本剤70 mg/m² 1日1回投与を検討する（70 mg を超えないこと）。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準：C

妊婦への本剤の使用については適切かつ十分な検討は実施されていない。動物試験では、吸収胚数及び着床前死亡率の増加、胎児の複数部位における不完全骨化などのカスポファンギンによる胚・胎児毒性が認められた。妊婦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。

体表面積に基づく臨床用量に相当する用量のカスポファンギンを投与した妊娠ラットの胎児では、頭蓋及び体躯の不完全骨化並びに頸肋の発現率が増加した。また、吸収胚数及び着床前死亡率も増加した。体表面積に基づく臨床用量の2倍に相当する用量のカスポファンギンを投与した妊娠ウサギでは、胎児の距骨又は踵骨の不完全骨化及び吸収胚の発現率が増加した。ラット及びウサギにおいて、カスポファンギンは胎盤を通過し、胎児の血漿中に認められた。

8.3 授乳婦

カスポファンギンのヒト母乳への移行は不明である。本剤を投与した授乳ラットでは、母乳中でカスポファンギンが認められた。多くの薬剤がヒト母乳に移行することから、授乳婦への本剤の投与は注意が必要である。

8.4 小児への投与

成人を対象にした適切かつ十分にコントロールされた試験、小児患者の薬物動態データ、及び生後3ヵ月～17歳の小児患者を対象としたプロスペクティブ試験の追加データの所見から、生後3ヵ月～17歳の小児患者において、以下の適応症に対する本剤の安全性及び有効性が支持された[効能・効果（1）参照]。

- ・ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）
- ・ カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染
- ・ 食道カンジダ症
- ・ 他の治療法（アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、又はイトラコナゾール）が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症

生後3ヵ月未満の新生児及び乳児を対象としたプロスペクティブ試験における本剤の安全性並びに有効性は十分に評価されていない。生後3ヵ月未満の新生児及び乳児から限られた薬物動態データが得られたが、新生児カンジダ症治療における本剤の安全性及び有効性を確立するには不十分である。新生児の侵襲性カンジダ症患者では、より年齢が上の患者と比べ、中枢神経系及び多臓器への感染が高率でみられる。本剤が血液-脳関門を通過可能か、また心内膜炎や髄膜炎を治療することができるかは不明である。

カンジダ心内膜炎、骨髄炎又は髄膜炎を有する小児患者への本剤投与は検討していない。また、侵襲性アスペルギルス症を有する小児患者への初期療法としての本剤投与は検討していない。

臨床試験において、生後3ヵ月未満の18例を含む171例の小児患者（生後0ヵ月～17歳）が本剤の静脈内投与を受けた。薬物動態試験に66例の小児患者を組み入れ、安全性及び有効性試験においてさらに105例に本剤が投与された〔臨床薬理（12.3）及び臨床試験（14.5）〕。過半数の小児患者が50 mg/m²の維持用量を平均12日間〔中央値：9（範囲：1～87日）〕1日1回投与された。

すべての臨床試験において、治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後14日間の安全性を治験責任医師が評価した。本剤を投与された小児患者において非常によくみられた有害事象は、発熱（29%）、血中カリウム減少（15%）、下痢（14%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12%）、発疹（12%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11%）、低血圧（11%）、及び悪寒（11%）であった〔副作用（6.2）参照〕。

重篤な医学的状态を呈する小児患者において、製造販売後に肝胆道系の有害事象が報告されている〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験には、高齢患者での反応が年齢の若い患者と異なるか否かを決定するのに十分な数の65歳以上の患者を組み入れていない。統計解析に十分な患者数ではないものの、高齢患者と若い患者で認められた有効性及び安全性に全般的な違いはなかった。健康高齢男女（65歳以上）では、カスポファンギンの血漿中薬物濃度は若い健康男性と比較して、わずかに増加した（約28%）。薬物動態に対する同様の年齢の影響が、カンジダ血症及びその他のカンジダ感染（腹腔内膿瘍、腹膜炎又は胸膜腔内感染）患者でも認められた。高齢者への用量調整の必要はないが、高齢者には感受性が増加している者もいることを考慮する必要がある。

8.6 肝機能障害患者への投与

軽度肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整の必要はない。薬物動態データに基づき、中等度肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の用量を35 mg 1日1回とする〔臨床薬理（12.3）参照〕。ただし、推奨された場合、投与初日に負荷用量として70 mg を投与すること〔用法・用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）参照〕。重度肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者（生後3ヵ月～17歳）への臨床経験はない。

8.7 腎機能障害患者への投与

腎機能障害患者への用量調整の必要はない。カスポファンギンは透析により除去されないため、血液透析後の補足投与の必要はない〔臨床薬理（12.3）参照〕。

10 過量投与

210 mg の単回投与を受けた6例に重大な有害事象の報告はなかった。150 mg 1日1回を超える用量での反復投与は実施していない。カスポファンギンは透析により除去されない。ラットにおける最小致死用量は50 mg/kg であった。これは、体表面積比較に基づくと推奨用量の10倍に相当する。

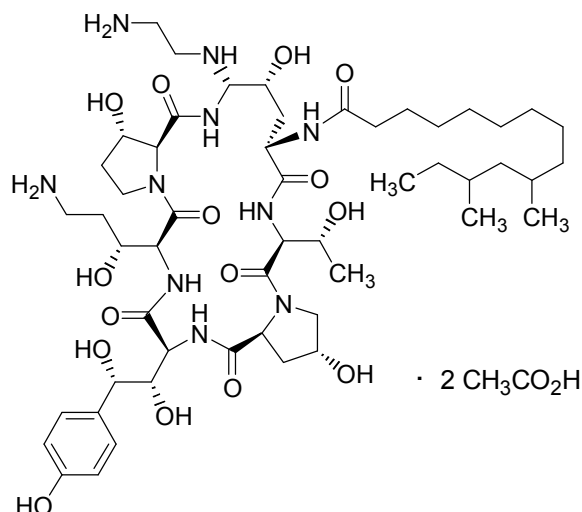
臨床試験では、1例の小児患者（16歳）に誤ってカスポファンギン 113 mg が単回投与され（第1日）、その後7日間は80 mg を1日1回投与された。臨床的に重要な有害事象の報告はない。

11 組成・性状

CANCIDAS は、*Glarea lozoyensis* の発酵産生物から合成される半合成リポペプチド化合物（echinocandin）を含有する静脈内投与用の無菌凍結乾燥製剤である。本剤は真菌の細胞壁に不可欠な β -(1,3)-D-glucan の合成を阻害するキャンディン系抗真菌薬である。

本剤（カスポファンギン酢酸塩）の化学式は、1-[(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoethyl)amino]-N²-(10,12-dimethyl-1-oxotetradecyl)-4-hydroxy-L-ornithine]-5-[(3*R*)-3-hydroxy-L-ornithine] pneumocandin B₀ diacetate (salt)である。

また、CANCIDAS 50 mg には以下が含まれる：精製白糖39 mg、D-マンニトール26 mg、氷酢酸及び水酸化ナトリウム。CANCIDAS 70 mg には以下が含まれる：精製白糖54 mg、D-マンニトール36 mg、氷酢酸及び水酸化ナトリウム。カスポファンギン酢酸塩は吸湿性の白色の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノールには溶けにくい。カスポファンギン酢酸塩飽和水溶液中の pH は約6.6である。構造式は C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅・2C₂H₄O₂ で、分子量は1,213.42である。構造を以下に示す。



12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は抗真菌薬である〔臨床薬理（12.4）参照〕。

12.3 薬物動態

成人及び小児における薬物動態パラメータを表8に示す。

分布

カスポファンギンの血漿中薬物濃度は1時間の静脈内単回投与後に多相性の消失を示す。投与直後に短い α 相が認められた後、投与後約6～48時間で対数線形的な消失を示す β 相（半減期：9～11時間）がその大部分を占め、 β 相では血漿中薬物濃度はほぼ1/10に減少する。さらに40～50時間の半減期を示す γ 相が続く。排泄や体内変換よりも、分布が血漿クリアランスに大きく影響する。カスポファンギンはアルブミンに高率に結合し（約97%）、赤血球中への分布はほとんどない。マスバランス試験結果に基づく、 $[^3\text{H}]$ -カスポファンギン酢酸塩70 mg 単回投与後の放射能組織移行量は投与後36～48時間で投与量の約92%であった。カスポファンギンの排泄や体内変換は投与後最初の30時間ではほとんど認められなかった。

代謝

カスポファンギンはペプチド加水分解と N-アセチル化によって緩徐に代謝される。カスポファンギンから非酵素的に開環ペプチド体である L-000747969 が生成する。 $[^3\text{H}]$ -カスポファンギン酢酸塩の単回投与後、遅い時点（投与後5日以上）では、血漿中で低レベル（ ≤ 7 pmol/mg 蛋白質、又は投与量 $\leq 1.3\%$ ）の放射性同位元素標識体の共有結合が認められた。これはカスポファンギンから L-000747969 への化学的分解の過程で2つの反応性中間体が生成されたためと考えられる。その他、環状ペプチドを構成するアミノ酸及びその誘導体への加水分解によってジヒドロキシホモチロシン及び N-アセチルジヒドロキシホモチロシンなどが生成された。これら2つのチロシン誘導体は尿中のみで認められ、腎臓を介して速やかに消失することが示唆された。

排泄

単回投与放射能標識薬物動態試験2試験を実施した。1つ目の試験では、血漿、尿、及び糞を27日間、2つ目の試験では6ヵ月間にわたって採取した。放射能とカスポファンギンの血漿中濃度は投与後最初の24～48時間は類似していたが、それ以降、カスポファンギンの薬物濃度は急速に減少した。カスポファンギンの血漿中薬物濃度は投与後6～8日に定量限界未満となったが、放射能は投与後22.3週間で定量限界未満となった。ヒトに $[^3\text{H}]$ カスポファンギン酢酸塩を静脈内単回投与後、カスポファンギン及びその代謝物は投与量の35%が糞、41%は尿中に排泄された。カスポファンギンは未変化体として尿中にわずかに排泄された（投与量の約1.4%）。親化合物の腎クリアランスは低く（約0.15 mL/min）、カスポファンギンの総クリアランスは12 mL/min であった。

特別な集団

腎機能障害

70 mg 単回投与の臨床試験では、軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス：50～

80 mL/min) の薬物動態は腎機能正常被験者と類似していた。中等度 (クレアチニン・クリアランス : 31~49 mL/min)、進行性 (クレアチニン・クリアランス : 5~30 mL/min)、及び末期 (クレアチニン・クリアランス : 10 mL/min 未満で透析中) の腎機能障害患者では、単回投与後のカスポファンギンの血漿中薬物濃度がやや増加した (AUC 範囲 : 30~49%)。しかし、侵襲性アスペルギルス症及びカンジダ血症又はその他のカンジダ感染 (腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染) の成人患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回反復投与した際、軽度から末期の腎機能障害によるカスポファンギン薬物濃度への意味のある影響は認められなかった。したがって、腎機能障害患者への用量調整は必要ない。カスポファンギンは透析により除去されないため、血液透析後の補足投与の必要はない。

肝機能障害

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh スコアが 5~6) を有する成人患者にカスポファンギン 70 mg を単回投与した際の血漿中薬物濃度は、健康被験者と比較して、約 55% (AUC) 増加した。14 日間反復投与試験 (初日のみ 70 mg 投与後、50 mg 1 日 1 回投与) では、軽度肝機能障害を有する成人患者の血漿中薬物濃度は、対照健康被験者と比較して、第 7 日及び第 14 日にわずかに増加した (AUC が 19~25% 増加)。軽度肝機能障害患者への用量調整は必要ない。

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコアが 7~9) を有する成人患者にカスポファンギン 70 mg を単回投与した際の平均血漿中薬物濃度は、健康被験者と比較して 76% (AUC) 増加した。この薬物動態データに基づき、中等度肝機能障害を有する成人患者には用量を減量することを推奨する [用量及び用量 (2.4) 参照]。重度の肝機能障害 (Child-Pugh スコアが 10 以上) を有する成人患者及び肝機能障害 (程度を問わない) を有する小児患者への臨床経験はない。

性別

カスポファンギン 70 mg を単回投与した際の血漿中薬物濃度は、健康男性及び女性で類似していた。50 mg 1 日 1 回を 13 日間投与後、健康女性のカスポファンギンの血漿中薬物濃度は、健康男性と比較してわずかに増加した (AUC が約 22% 増加)。性別による用量調整の必要はない。

人種

患者の薬物動態データの回帰解析から、白人、黒人及びヒスパニックのカスポファンギンの薬物動態に臨床的に意味のある違いはないことが示された。人種に基づく用量調整の必要はない。

高齢患者

健康高齢男女 (65 歳以上) にカスポファンギン 70 mg を単回投与した際に、カスポファンギンの血漿中薬物濃度は若年健康男性と比較して、わずかに増加した (AUC が約 28% 増加)。カンジダ血症、その他のカンジダ感染 (腹腔内膿瘍、腹膜炎又は胸膜腔内感染) 又は経験的治療として本剤を投与された患者で、同様の年齢によるわずかな影響がより高齢の患者でみられた。高齢者への用量調整の必要はない [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

小児患者

18歳未満の小児患者を対象とした5つのプロスペクティブ試験において本剤を評価した。これには薬物動態試験3試験 [最初の試験は若年 (12～17歳) 及び小児 (2～11歳)、2つ目の試験は幼児 (生後3～23ヵ月)、3つ目の試験は新生児及び乳児 (生後3ヵ月未満) をそれぞれ対象とした] が含まれる [特別な集団における使用 (8.4) 参照]。

本剤反復投与後の小児及び成人患者における薬物動態パラメータを表8に示す。

表 8 小児 (生後 3 ヶ月～17 歳) 及び成人患者に本剤を反復投与した際の薬物動態パラメータ

対象集団	N	1日投与量	薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）				
			AUC _{0-24 hr} (μM・hr)	C _{1 hr} (μM)	C _{24 hr} (μM)	t _{1/2} (hr) [†]	CL (mL/min)
小児患者							
12～17歳の若年	8	50 mg/m ²	124.9 ± 50.4	14.0 ± 6.9	2.4 ± 1.0	11.2 ± 1.7	12.6 ± 5.5
2～11歳の小児	9	50 mg/m ²	120.0 ± 33.4	16.1 ± 4.2	1.7 ± 0.8	8.2 ± 2.4	6.4 ± 2.6
生後3～23ヵ月の幼児	8	50 mg/m ²	131.2 ± 17.7	17.6 ± 3.9	1.7 ± 0.7	8.8 ± 2.1	3.2 ± 0.4
成人患者							
食道カンジダ症の成人患者	6 [‡]	50 mg	87.3 ± 30.0	8.7 ± 2.1	1.7 ± 0.7	13.0 ± 1.9	10.6 ± 3.8
経験的治療を受けた成人患者	119 [§]	50 mg	--	8.0 ± 3.4	1.6 ± 0.7	--	--
[†] 調和平均±ジャックナイフ標準偏差 [‡] C _{1 hr} 及び AUC _{0-24 hr} : N=5、C _{24 hr} : N=6 [§] C _{24 hr} : N=117、C _{1 hr} : N=119 50 mg（初日のみ70 mg）を1日1回投与。							

相互作用 [相互作用 (7) 参照]

In vitro 試験の結果から、カスポファンギンは検討したいずれの CYP 分子種も阻害しないことが示された。臨床試験では、カスポファンギンは他剤の CYP3A4代謝を誘導しなかった。カスポファンギンは P 糖蛋白の基質ではなく、また、CYP によりほとんど代謝されない。

健康成人被験者を対象とした臨床試験では、アムホテリシン B、イトラコナゾール、ミコフェノール酸モフェチル、ネルフィナビル又はタクロリムスの併用投与により、本剤の薬物動態は臨床的に意味のある程度の変化を示さなかった。また、本剤は、イトラコナゾール、アムホテリシン B 又はミコフェノール酸モフェチルの活性のある代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

シクロスポリン：健康成人被験者を対象とした2つの臨床試験では、シクロスポリン (4 mg/kg 単回投与及び3 mg/kg 2回投与) によってカスポファンギンの AUC が約35%増加した。本剤との併用により、シクロスポリンの血漿中濃度は増加しなかった。本剤とシクロスポリンを併用投与した際、一過性のアラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

タクロリムス：健康成人被験者に、本剤70 mg 1日1回投与の10日目にタクロリムス (FK-506、

Prograf³) (12時間間隔で0.1 mg/kg を2回) を投与した際、タクロリムス単剤投与の対照期で得られた結果と比較して、タクロリムスの血中 AUC_{0-12 hr} は約20%、最高血中濃度 (C_{max}) は16%、及び投与12時間後の血中濃度 (C_{12 hr}) は26%減少した。患者に両剤を投与する際は、タクロリムス血中濃度の標準的モニタリング及びタクロリムスの適切な用量調整を推奨する。

リファンピシン：健康成人被験者と対象としたリファンピシンとの薬物相互作用試験では、カスポファンギンのトラフ濃度が30%減少した。リファンピシンを投与中の成人患者には、本剤70 mg を1日1回投与する。

その他の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤

成人：さらに、成人患者の薬物動態データの回帰解析結果から、その他薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤（エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピン）と本剤を併用した際、カスポファンギンの薬物濃度が臨床的に意義のある減少を示す可能性が示唆された。カスポファンギンの体内動態に関与しているどの薬剤クリアランス機序が誘導されるのかは不明である。成人患者に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるエファビレンツ、ネビラピン、デキサメタゾン、フェニトイン又はカルバマゼピンを併用投与する場合は、70 mg の負荷用量投与後の本剤の1日投与量として70 mg の使用を検討すること。

小児患者：小児患者における薬物動態の回帰解析結果から、デキサメタゾンと本剤の併用投与により、カスポファンギンのトラフ濃度が臨床的に意義のある減少を示す可能性が示唆された。本所見から、小児患者でも薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤との併用により成人でみられたものと同様の減少がみられることが示唆された。小児患者に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピンを併用投与する場合は、本剤の1日投与量を70 mg/m²（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）にすることを検討すること。

12.4 真菌学

作用機序

カスポファンギンは、キャンディン系抗真菌薬であり、アスペルギルス属及びカンジダ属の感受性菌の細胞壁に不可欠な β -(1,3)-D-glucan の合成を阻害する。哺乳類細胞には β -(1,3)-D-glucan は存在しない。カンジダ属に対するカスポファンギンの抗真菌活性が認められている。また、*Aspergillus fumigatus* 菌糸の細胞増殖が活発な部位への活性も認められている。

in vitro 活性

カスポファンギンは in vitro 及び臨床感染の両方で、以下のほとんどの菌株に対し活性を示している。

Aspergillus fumigatus

³ Prograf は、Astellas Pharma, Inc. の登録商標である。

Aspergillus flavus

Aspergillus terreus

Candida albicans

Candida glabrata

Candida guilliermondii

Candida krusei

Candida parapsilosis

Candida tropicalis

感受性試験の方法 [参考資料 (15) 参照]

アスペルギルス属とその他の糸状真菌

アスペルギルス属及びその他の糸状真菌に関する感受性判定基準は確立されていない。

カンジダ属

カスポファンギンに対するカンジダ属の感受性の基準は、24時間経過時点での最小発育阻止濃度 (MIC) (部分的阻止エンドポイント) 測定に関する Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) の標準微量希釈法 M27A に準じて実施した試験結果のみに適用可能である。

微量液体希釈法：抗真菌薬の MIC を判定するために用いられている定量法。この MIC により、抗真菌薬に対するカンジダ属の感受性の概要が示される。MIC は、標準的手法により24時間経過時点で測定する [参考資料 (15) 参照]。標準的手法とは、標準的な菌接種濃度及びカスポファンギン標準粉末を用いた微量希釈法である。カスポファンギンの MIC は、表9に示す基準に従って判定する。

表9 カスポファンギンに対するカンジダ属の感受性判定基準

病原菌	微量液体希釈法による24時間経過後の MIC [†] (µg/mL)		
	感受性あり	中間	耐性あり
カンジダ属	≤2	([‡])	([‡])
[†] 「感受性あり」に該当する場合は、抗真菌薬血中濃度が通常到達可能な濃度で病原菌増殖が阻止される可能性が高いことを示す。 [‡] 現在のところ、カスポファンギン耐性分離株に関するデータが得られていないため、「感受性あり」以外のカテゴリーを定義することはできない。これらの非感受性カテゴリーに該当することを示唆する試験結果が得られた分離株は再試験が必要であり、結果が確認されたときは、当該分離株を関連施設へ提出してさらに試験を行う。			

品質管理

標準的感受性試験手順書によると、試験手順を技術的に管理する必要があるため、品質管理用微生物株を用いることが求められている。また、カスポファンギンの標準粉末が、表10に記載し

た範囲の感受性を示すことが求められる。

注：品質管理用の微生物株は、耐性メカニズム及びその遺伝子発現に関わる生物学的特性を有する特殊株であり、この微生物学的管理に用いる特定の菌株には臨床的意義はない。

表 10 感受性試験結果のバリデーションに用いるカスポファンギンの品質管理基準値の範囲[†]

品質管理用菌株	微量液体希釈法による24時間経過後の MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC [‡] 22019	0.25～1.0
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12～1.0
[†] 初期品質管理試験中、検査機関間のばらつきが広範であったため、この菌株／抗真菌薬の組合せに関する品質管理の範囲は確立していない。	
[‡] ATCC は、American Type Culture Collection の登録商標である。	

in vivo 活性

正常免疫及び免疫抑制マウスにおいてカスポファンギンを非経口で投与したところ、感染マウスの生存期間の延長及び標的臓器における *C. albicans* の減少の評価項目における活性が *C. albicans* の播種性感染後最長24時間まで示された。正常免疫及び免疫抑制げっ歯類にカスポファンギンを非経口で投与したところ、生存期間の延長が *Aspergillus fumigatus* の播種性感染又は肺感染後最長24時間まで認められたが、菌学的感染の軽減とは一致しなかった。

薬剤耐性

カスポファンギンの MIC が2 $\mu\text{g/mL}$ 以下（「感受性あり」）の場合は、抗真菌薬血中濃度が通常到達可能な濃度でカンジダ属分離株の増殖が阻止される可能性が高いことを示す。カスポファンギンに対する感受性が低下した分離株に関して、「感受性あり」以外のカテゴリーを定義するための治療効果の情報は十分に得られていない。発育阻止濃度としてカスポファンギン濃度>2 $\mu\text{g/mL}$ を要するカンジダ分離株のブレイクスルー感染が、マウス *C. albicans* 感染モデル及びカンジダ感染の数例の患者で認められた。いくつかの分離株では *FKSI* 遺伝子に突然変異が認められた。カンジダ属及びアスペルギルス属の様々な臨床分離株における薬剤耐性の発現率は不明である。

相互作用

in vitro 及び in vivo 試験においてカスポファンギンとアムホテリシン B を併用した際、*A. fumigatus* 又は *C. albicans* に対するいずれの抗真菌活性に関しても拮抗作用はみられなかった。この結果の臨床的意義は不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響

動物における長期がん原性試験は実施していない。

細菌（Ames）及び哺乳類細胞（V79チャイニーズハムスター肺線維芽細胞）における変異原性試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出 DNA 鎖切断試験、並びにチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験の各 *in vitro* 試験において、カスポファンギンの遺伝毒性を示す所見は認められていない。さらに、マウス骨髄を用いた染色体異常試験においても、カスポファンギンを12.5 mg/kg（体表面積に基づくヒトの1 mg/kg の用量に相当）までの静脈内投与で遺伝毒性は認められなかった。

ラットにカスポファンギン5 mg/kg まで静脈内投与した際、受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。5 mg/kg の曝露量は、患者に70 mg を投与した際のものと類似している。

13.2 非臨床毒性及び非臨床薬理学

成人患者に70 mg を投与した際の約4～6倍の曝露量となる用量を投与したサル5週間試験において、病理組織学的検査で5 mg/kg 投与群の8例中2例及び8 mg/kg 投与群の8例中4例の肝臓に軽微な被膜下壊死巣が散見されたが、この組織学的所見は同様の用量を27週間投与した別の試験ではみられなかった。

小児患者に50 mg/m² 1日1回の維持用量を投与した際の約3倍の曝露量となる用量を投与した幼若サル5週間試験において、投与関連所見はみられなかった。

14 臨床試験

成人を対象とした臨床試験成績を14.1～14.4項に示す。小児を対象とした臨床試験成績は14.5項に示す。

14.1 発熱性好中球減少症患者への経験的治療

二重盲検試験に1,111例の発熱性好中球減少症（<500 cells/mm³）患者を組み入れ、本剤群（初日のみ負荷用量70 mg 投与後、50 mg/日）又は AmBisome 群（3 mg/kg/日）に無作為に割り付けた。リスク分類（同種幹細胞移植又は再発性急性白血病を有する高リスク患者）及び抗真菌薬の予防投与の有無に基づいて患者を層別した。24%が高リスク患者、56%が抗真菌薬を予防投与されていた。5日間の治療後、発熱が持続し、臨床症状が悪化した患者には、本剤の用量を70 mg/日、アムホテリシン B リポソーム製剤の用量を5.0 mg/kg/日に増量可能とした。好中球減少症消失まで投与を継続した（真菌感染が確定されない限り、28日を越えない）。

総合効果（有効）は、投与終了7日後までに確定されたブレイクスルーの真菌感染がない、投与終了7日後までの生存、治療薬関連の毒性又は効果不十分による投与中止がない、好中球減少中の発熱の解消、及びベースライン時の真菌感染症すべてに治療効果あり、の基準をすべて満たすこととした。

複合有効率に基づき、発熱性好中球減少症の経験的治療における本剤の有効性は AmBisome と同程度であった（表11参照）。

表 11 発熱性好中球減少症患者における有効率

	本剤 [†]	AmBisome [†]	群間差% (信頼区間) [‡]
患者数 [§]	556	539	
有効 (総合)	190 (33.9%)	181 (33.7%)	0.2 (-5.6, 6.0)
ブレイクスルーの真菌感染がない	527 (94.8%)	515 (95.5%)	-0.8
投与終了7日後までの生存	515 (92.6%)	481 (89.2%)	3.4
毒性又は効果不十分による中止がない	499 (89.7%)	461 (85.5%)	4.2
好中球減少中の発熱の解消	229 (41.2%)	223 (41.4%)	-0.2
[†] 本剤: 50 mg (初日のみ70 mg) を1日1回投与した (73例には1日投与量を70 mg に増量した)。AmBisome : 3 mg/kg/日 (74例には1日投与量を5 mg/kg に増量した)。 [‡] 総合効果: 層別で調整した推定値の群間差を本剤－AmBisome の差 (95.2%信頼区間) で求めた。上記の個々の基準は相互排他的ではない。群間差 (%) は本剤－AmBisome の差。 [§] 試験登録時に発熱又は好中球減少症がみられない患者は解析から除外した。			

主要評価項目の1つである、ベースラインに確定された感染に対する治療有効率において、両群間に統計的に有意な差はみられなかった。

リスク分類及び抗真菌薬の予防投与いずれの層別変数に関しても、両群間で有効率に差はみられなかった。

14.2 カンジダ血症並びに腹腔内膿瘍、腹膜炎及び胸膜腔内感染などのその他のカンジダ感染
無作為化二重盲検試験において、侵襲性カンジダ症の診断が確定した患者に本剤 (初日のみ負荷用量70 mg 投与後、50 mg/日) 又はアムホテリシン B (非好中球減少症患者には0.6～0.7 mg/kg/日、好中球減少症患者には0.7～1 mg/kg/日) を投与した。患者を好中球減少の程度及び APACHE II スコアの両方で層別した。カンジダ心内膜炎、骨髄炎及び髄膜炎患者は本試験から除外した。

組入れ基準に合致し、少なくとも1回治験薬を静脈内投与された患者を Modified intention-to-treat (MITT) 解析に含め、静脈内投与終了時の治療効果を評価した。症状及び徴候の消失又は改善、並びにカンジダ感染の真菌学的消失が認められた場合、当該時点における有効とした。

239例を本試験に組み入れた。患者の内訳を表12に示す。

表 12 カンジダ血症及びその他のカンジダ感染
(腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染) 患者の内訳

	本剤 [†]	アムホテリシン B
無作為化例	114	125
完了例	63 (55.3%)	69 (55.2%)
試験中止例 [‡]		
試験中止例	51 (44.7%)	56 (44.8%)
臨床症状の有害事象による試験中止	39 (34.2%)	43 (34.4%)
臨床検査値の有害事象による試験中止	0 (0%)	1 (0.8%)
投与中止例		
投与中止例	48 (42.1%)	58 (46.4%)
臨床症状の有害事象による投与中止	30 (26.3%)	37 (29.6%)
臨床検査値の有害事象による投与中止	1 (0.9%)	7 (5.6%)
すべての副作用 [§] による投与中止	3 (2.6%)	29 (23.2%)
[†] 50 mg (初日のみ70 mg) を1日1回投与した。 [‡] 試験は、治験薬投与期間及び6～8週間の追跡期間を含む期間と定義する。 [§] 治験責任医師等により治験薬との因果関係が、どちらともいえない、たぶんあり、又は確実にありと判定された有害事象。		

組み入れられた239例のうち、224例（本剤群109例、アムホテリシン B 群115例）が MITT 集団の基準に合致した。そのうち、カンジダ症患者は186例（本剤群92例、アムホテリシン B 群94例）であった。いずれの投与群においても、ほとんどのカンジダ症患者は非好中球減少症（87%）で、APACHE II スコアは20以下（77%）であった。高頻度にみられたカンジダ血症の起因菌は、*C. albicans*（39%）で、続いて *C. parapsilosis*（20%）、*C. tropicalis*（17%）、*C. glabrata*（8%）及び *C. krusei*（3%）であった。

静脈内投与終了時の MITT 集団におけるカンジダ血症の治療効果は、本剤群とアムホテリシン B 群は同程度であった。その他の有効性評価時点（静脈内投与10日目、全抗真菌薬投与終了時、投与終了後追跡2週時、及び投与終了後追跡6～8週時）においても、本剤の有効性はアムホテリシン B と同程度であった。

治療効果、再発及び死亡率のデータを表13に示す。

表 13 カンジダ血症及びその他のカンジダ感染（腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染）患者における治療効果、再発並びに死亡率

	本剤 [†]	アムホテリシン B	層別調整後の 群間差% [‡] (信頼区間) [§]
MITT 解析対象例数	109	115	
静脈内投与終了時の有効率 (MITT)			
MITT 解析対象例	81/109 (74.3%)	78/115 (67.8%)	7.5 (-5.4, 20.3)
カンジダ血症	67/92 (72.8%)	63/94 (67.0%)	7.0 (-7.0, 21.1)
好中球減少症を伴う	6/14 (43%)	5/10 (50%)	
好中球減少症を伴わない	61/78 (78%)	58/84 (69%)	
眼内炎	0/1	2/3	
複数部位	4/5	4/4	
血液／胸膜	1/1	1/1	
血液／腹膜	1/1	1/1	
血液／尿	--	1/1	
腹膜／胸膜	1/2	--	
腹部／腹膜	--	1/1	
横隔膜／腹膜	1/1	--	
播種性感染、再発及び死亡率			
好中球減少症患者の播種性感染	4/14 (28.6%)	3/10 (30.0%)	
再発例 [¶]	7/81 (8.6%)	8/78 (10.3%)	
培養確定再発例	5/81 (6%)	2/78 (3%)	
試験中 [#] の MITT 解析対象例における全般的死亡率	36/109 (33.0%)	35/115 (30.4%)	
治験薬投与中の死亡	18/109 (17%)	13/115 (11%)	
カンジダ症に起因する死亡	4/109 (4%)	7/115 (6%)	
[†] 50 mg（初日のみ70 mg）を1日1回投与した。 [‡] 本剤－アムホテリシン B の差 [§] カンジダ血症については95%信頼区間、全患者については95.6%。 Modified intention-to-treat [¶] 追跡期間中に、培養によりカンジダ感染の再発が確認された患者、及び確定された又は疑いのあるカンジダ感染の治療のため抗真菌薬を必要とした患者を含む。 [#] 試験は、治験薬投与期間及び6～8週間の追跡期間を含む期間と定義する。			

本試験では腹腔内膿瘍、腹膜炎及び胸膜腔内感染のカンジダ感染患者における本剤の有効性を19例の非好中球減少症患者で評価した。2例がカンジダ血症を合併していた。19例のうち11例において、カンジダ感染は補助的に外科的ドレナージを必要とした複数菌感染の一部であった。治療の有効は、腹膜炎患者9例中9例、膿瘍患者4例中3例（肝臓、脾臓周囲、及び膀胱膿瘍）、胸膜腔内感染患者2例中2例、腹膜及び胸膜の混合感染患者の2例中1例、腹腔内膿瘍及び腹膜炎併発患者の1例中1例、並びにカンジダ肺炎患者1例中0例に認められた。

全体で、本試験に含まれたすべての感染部位に対して、主要評価項目における本剤の有効性は、アムホテリシン B と同程度であった。

本試験では、好中球減少症患者における本剤の有効性データが限られている。別の救済治療試験において、4例の肝脾カンジダ症患者が、他剤による長期抗真菌薬投与後に本剤の長期投与を受け、うち3例が有効を示した。

2つ目の無作為化二重盲検試験では、侵襲性カンジダ症の診断が確定した患者197例に本剤

50 mg/日（投与初日に負荷用量70 mg を投与後）又は150 mg/日を投与した。診断基準、評価測定時点及び有効性評価項目は先行の試験で用いたものと同様であった。カンジダ心内膜炎、骨髄炎及び髄膜炎患者は本試験から除外した。本試験は二つの用量の安全性を比較するためにデザインされたが、まれな、又は予期しない有害事象に関する差を検出するために十分な症例数を有していなかった〔副作用（6.1）参照〕。50 mg と比較した際、150 mg 1日1回投与では有意な差はみられなかった。

14.3 食道カンジダ症（及び口腔咽頭カンジダ症に関する情報）

食道カンジダ症治療における本剤の安全性及び有効性を、大規模比較対照非劣性臨床試験1試験並びにより小規模な用量反応試験2試験において評価した。

3試験すべてにおいて、患者は真菌学的に確定され、症状が認められる食道カンジダ症を有していることとした。ほとんどの患者が進行期の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者であった（CD4リンパ球数<50/mm³）。

大規模試験において、ベースライン時に食道カンジダ症の培養陽性を示した166例のうち、ベースラインの病原菌として、120例は *Candida albicans*、2例は *Candida tropicalis* がそれぞれ単独で認められた一方、44例の培養には *C. albicans* が含まれたほか、1つ以上のカンジダ属菌の混合感染が認められた。

食道カンジダ症治療における本剤50 mg/日とフルコナゾール200 mg/日静脈内投与を比較した大規模無作為化二重盲検試験において、患者に平均9日間投与した（範囲：7～21日）。投与終了5～7日後における総合効果（有効）は、症状の完全消失及び内視鏡検査での改善の両方が認められることと定義した。内視鏡検査における効果は、4段階のグレードを用いて判定したベースラインの疾患の重症度が2段階以上の改善、又はベースラインスコアが2以下の患者ではグレード0への改善と定義した。

総合効果（有効）を示した患者の割合は、本剤群とフルコナゾール群で同程度であった（表14）。

表 14 食道カンジダ症患者における有効率[†]

	本剤	フルコナゾール	群間差% [‡] (95%信頼区間)
投与終了5～7日後	66/81 (81.5%)	80/94 (85.1%)	-3.6 (-14.7, 7.5)
[†] 食道カンジダ症の診断が確定していない患者及び少なくとも1日治験薬の投与を受けていない患者を解析から除外した。			
[‡] 本剤－フルコナゾールの差			

症状の改善を示した患者の割合も両群間で同程度であった（本剤群：90.1%、フルコナゾール群89.4%）。さらに、内視鏡検査で有効が認められた患者の割合も同程度であった（本剤群：85.2%、フルコナゾール群：86.2%）。

表15に示すように、投与終了14日後来院時における食道カンジダ症の再発率は両群間で類似し

ていた。投与終了28日後来院時における再発率は、本剤群で数値的に高かったが、統計的有意差はみられなかった。

表 15 ベースライン時に食道カンジダ症を有していた患者における
投与終了 14 日後及び 28 日後の再発率

	本剤	フルコナゾール	群間差% [†] (95%信頼区間)
投与終了14日後	7/66 (10.6%)	6/76 (7.9%)	2.7 (-6.9, 12.3)
投与終了28日後	18/64 (28.1%)	12/72 (16.7%)	11.5 (-2.5, 25.4)
[†] 本剤－フルコナゾールの差			

食道カンジダ症治療でのフルコナゾールに対する本剤の非劣性を確立するためにデザインされた本試験では、122例（70%）が口腔咽頭カンジダ症を合併していた。有効は、口腔咽頭カンジダ症のすべての症状及び目視可能な口腔咽頭病変の完全消失と定義した。投与終了5～7日後に口腔咽頭の効果（有効）を示した患者の割合は、本剤群で数値的に低かったが、統計的有意差はみられなかった。投与終了14及び28日後来院時における食道カンジダ症の再発率は、フルコナゾール群と比較して本剤群で統計的に有意に高かった。結果を表16に示す。

表 16 ベースライン時に食道／口腔咽頭カンジダ症を有していた患者における投与終了 5～7 日後の口腔咽頭カンジダ症の有効率並びに投与終了 14 日後及び 28 日後の再発率

	本剤	フルコナゾール	群間差% [†] (95%信頼区間)
投与終了5～7日後の有効率	40/56 (71.4%)	55/66 (83.3%)	-11.9 (-26.8, 3.0)
投与終了14日後の再発率	17/40 (42.5%)	7/53 (13.2%)	29.3 (11.5, 47.1)
投与終了28日後の再発率	23/39 (59.0%)	18/51 (35.3%)	23.7 (3.4, 43.9)
[†] 本剤－フルコナゾールの差			

2つの小規模用量反応試験で得られた結果は、大規模試験で示された食道カンジダ症治療における本剤の有効性を裏付けるものであった。

in vitro におけるフルコナゾールに対する感染株の感受性は不明であるが、7日間のフルコナゾール 200 mg 投与に無効を示した、*C. albicans* による食道感染例の10例中7例が本剤投与により有効な治療効果を示した。

14.4 侵襲性アスペルギルス症

ほかの抗真菌治療が無効又は不耐を示した18～80歳の侵襲性アスペルギルス症患者69例を、本剤の安全性、忍容性及び有効性を評価するための非盲検非対照試験に組み入れた。無効を示した患者とは、7日間以上のアムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、イトラコナゾール

ル、又はアスペルギルス属に対する活性が報告されているアゾール系治療薬投与後に、疾患進行又は無効を示した患者と定義した。前治療に不耐を示した患者とは、クレアチニン値の2倍増加（又は治療中のクレアチニン値が ≥ 2.5 mg/dL）、その他急性反応、あるいは注入関連毒性と定義した。肺疾患患者は、侵襲性アスペルギルス症の確定（侵襲的手法で得た組織病理学的陽性又は組織培養陽性）又はほぼ確定〔X線所見陽性又はコンピュータ断層撮影（CT）の画像所見、気管支肺胞洗浄や喀痰培養、ガラクトマンナン酵素結合免疫吸着法（ELISA）、あるいはポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）により陽性が支持される場合〕の定義を満たす場合、試験に組み入れた。肺以外の疾患を有する患者は、侵襲性アスペルギルス症の確定の定義を満たすこととした。これらの定義は Mycoses Study Group 基準をモデルにした〔参考資料（15）参照〕。患者には投与初日に70 mgの負荷用量を投与後、50 mg を1日1回投与した。投与期間の中央値は33.7日（範囲：1～162日）であった。

独立効果判定委員会が、侵襲性アスペルギルス症診断、前抗真菌治療の効果及び忍容性、本剤の治療方針、並びに臨床効果を含む患者データを評価した。

有効は、すべての徴候及び症状の完全消失（完全奏効）あるいは臨床的に意味のある改善（部分奏効）とそれに起因する X 線上所見が認められた場合と定義した。疾患進行のない安定は無効と判定された。

本試験に組み入れられた69例のうち、63例が組入れの診断基準に合致し、治療効果のデータを有しており、そのうち52例が8日間以上の投与を受けた。53例（84%）が前抗真菌治療に無効を示し、10例（16%）が不耐であった。45例が肺疾患、18例が肺以外の疾患を有していた。基礎疾患は、血液悪性腫瘍（24例）、同種骨髄移植又は幹細胞移植（18例）、臓器移植（8例）、固形がん（3例）、及びその他症状（10例）であった。本試験のすべての患者が基礎状態のため併用治療を受けていた。18例にタクロリムス及び本剤を併用投与し、そのうち8例にはミコフェノール酸モフェチルも投与した。

全体で、独立効果判定委員会は、少なくとも1回本剤を投与された患者の41%（26/63例）が有効と判定した。本剤を8日間以上投与された患者の50%（26/52例）が有効と判定された。前抗真菌治療に無効又は不耐を示した患者における有効率は、それぞれ36%（19/53例）及び70%（7/10例）であった。肺疾患を有する患者及び肺以外の疾患を有する患者における有効率は、それぞれ47%（21/45例）及び28%（5/18例）であった。肺以外の疾患を有する患者のうち、中枢神経系への感染が確定、ほぼ確定又は可能性ありの8例中2例が有効を示した。これら8例のうち、2例は治療薬投与期間中に疾患進行及び中枢神経系への感染が認められた。

アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤又はイトラコナゾールに無効又は不耐を示した侵襲性アスペルギルス症患者の治療において、本剤の有効性が示された。ただし、実薬対照の臨床試験において侵襲性アスペルギルス症における初期療法の検討はしていない。

14.5 小児患者

2つのプロスペクティブ、多施設共同臨床試験において、生後3ヵ月～17歳の小児患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価した。

1つ目の試験は、発熱性好中球減少症を有する小児患者に、経験的治療として本剤〔投与初日に負荷用量として70 mg/m²を投与後、50 mg/m² 1日1回静脈内投与（1日投与量は70 mgを超えない）〕又は AmBisome（3 mg/kg 1日1回静脈内投与）を比較する無作為化二重盲検試験である。2～17歳の小児患者82例を2：1の割合で組み入れた（本剤群56例、AmBisome 群26例）。試験デザイン及び有効性評価基準は、成人患者における臨床試験のものと同様であった〔臨床試験（14.1）参照〕。リスク分類（同種幹細胞移植又は再発性急性白血病を有する高リスク患者）に基づいて患者を層別した。両群の27%が高リスク患者であった。発熱性好中球減少症を有する小児患者における総合効果の有効率を表17に示す。

表 17 発熱性好中球減少症を有する小児患者における総合効果の有効率

	本剤	AmBisome [†]
患者数	56	25
総合効果（有効）	26/56 (46.4%)	8/25 (32.0%)
高リスク	9/15 (60.0%)	0/7 (0.0%)
低リスク	17/41 (41.5%)	8/18 (44.4%)

[†] 1例が試験登録時の発熱のため解析から除外された。

2つ目の試験は、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症及び食道カンジダ症を有する生後3ヵ月～17歳の小児患者における（救済治療としての）本剤の安全性及び有効性を予測する非盲検非対照プロスペクティブ試験である。本試験では、European Organization for Research and Treatment of Cancer-Mycoses Study Group（EORTC-MSG）の確立された感染の確定又はほぼ確定の基準に基づく診断基準を採用した。この基準は、様々な適応症に関する成人を対象とした臨床試験で採用したものと同様であった。同様に、本試験で用いた有効性評価測定時点及び有効性評価項目も、対応する成人患者における臨床試験のものと同様であった〔臨床試験（14.2、14.3及び14.4）参照〕。すべての患者に投与初日に負荷用量として70 mg/m²を投与後、50 mg/m² 1日1回静脈内投与した（1日投与量は70 mgを超えない）。組入れ後、本剤を投与された49例のうち、48例を有効性解析に含めた（ベースライン時にアスペルギルス又はカンジダ感染が認められなかった1例を除外した）。この48例のうち、カンジダ血症又はその他のカンジダ感染は37例、侵襲性アスペルギルス症は10例、食道カンジダ症が1例であった。高頻度にみられたカンジダ血症及びその他のカンジダ感染の起因菌は、*C. albicans*（35%）、続いて *C. parapsilosis*（22%）、*C. tropicalis*（14%）及び *C. glabrata*（11%）であった。治療期終了時の総合効果の有効率は、適応症別に、カンジダ血症又はその他のカンジダ感染患者では30/37例（81%）、侵襲性アスペルギルス症患者では5/10例（50%）、食道カンジダ症患者では1/1例に認められた。

15 参考資料

1. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter).

2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard M38-A2 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
3. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A3 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
4. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97:135-144.

16 供給形態・貯法及び取扱い上の注意

供給形態

CANCIDAS 50 mg は、静注用の白色の粉末／固形物であり、赤色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属のバイアル中に充てんされている。

全米医薬品コード (NDC) : 0006-3822-10 1回用バイアルの形態で供給される。

CANCIDAS 70 mg は、静注用の白色の粉末／固形物であり、黄色／橙色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属のバイアル中に充てんされている。

NDC : 0006-3823-10 1回用バイアルの形態で供給される。

貯法及び取扱い

バイアル

凍結乾燥バイアルは2～8℃ (36～46°F) で冷蔵保存すること。

再溶解後濃縮物

再溶解後のバイアル中の本剤は、静注用溶液調製前、25℃ (77°F) 以下で1時間までの保存が可能である。

希釈後溶液

静注用バッグ (又は瓶) 内の静注用最終溶液は、25℃ (77°F) 以下で24時間まで、2～8℃ (36～46°F) で48時間まで保存が可能である。

17 患者に伝えるべき情報

- ・ 本剤投与により重度の肝臓への作用が報告されていることを患者に伝えること。医師は本剤投与中に肝機能検査で異常が認められた患者のモニタリングを実施し、本剤投与継続のリスクとベネフィットのバランスを評価すること。
- ・ 本剤投与により発疹、顔面腫脹、そう痒症、温感及び気管支痙攣などの過敏症反応が報告されていることを患者に伝えること。

発行日 : 2010年6月

9915001

516198Z 055A-06/10 3822/3823

1.6.2.1.2 欧州添付文書（日本語訳）

欧州添付文書（2009年7月版）の概要を以下に示す。

1.6.2.1.2.1 欧州添付文書（50 mg バイアル）

1 販売名

CANCIDAS 50 mg 静脈内投与用希釈用濃縮粉末

2 組成

各バイアル中にはカスポファンギン（酢酸塩）として50 mg、精製白糖35.7 mg を含有。
全添加剤の一覧は6.1項を参照。

3 製剤

静脈内投与用希釈用濃縮粉末
白色の圧縮凍結乾燥製剤

4 臨床特性

4.1 効能・効果

- ・ 成人及び小児患者における侵襲性カンジダ症の治療
- ・ アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤又はイトラコナゾールが無効又は不耐の成人及び小児患者における侵襲性アスペルギルス症の治療
無効とは、有効な前抗真菌薬の治療用量で最低7日間投与後、感染進行又は無効がみられることと定義する
- ・ 成人並びに小児患者における真菌感染症（カンジダ属又はアスペルギルス属）が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療。

4.2 用法・用量

本剤の使用は、侵襲性真菌感染症の管理に精通した医師により開始すること。

再溶解・希釈後の溶液を約1時間かけてゆっくり静脈内投与する。ほかの静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。本剤はブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖を含有する希釈液は使用しないこと。再溶解に関する指示は6.6項を参照。

70 mg 及び50 mg バイアルが使用可能である。

本剤は1日1回静脈内投与とする。

成人患者における用量

投与初日に負荷用量として70 mg を単回投与した後、50 mg を1日1回投与する。体重が80 kg を

超える患者には、70 mg の初回負荷用量を投与後、70 mg 1日1回の投与が推奨される（5.2項参照）。性別又は人種による用量調整の必要はない（5.2項参照）。

小児患者（生後12ヵ月～17歳）における用量

小児患者（生後12ヵ月～17歳）における用量は、患者の体表面積（BSA）に基づいて決定する（「小児患者への使用」、Mosteller 式⁴を参照）。すべての適応疾患に対して、初日のみ負荷用量として70 mg/m²（実際の投与量が70 mg を超えないこと）を単回投与した後、50 mg/m²を1日1回投与する（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）。50 mg/m² 1日1回投与の忍容性が良好だが十分な臨床効果が得られない場合は、1日投与量を70 mg/m²まで増量することができる（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）。

新生児及び生後12ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験における本剤の有効性及び安全性は十分に評価されていない。この年齢集団における投与は注意が必要である。

データは限られているが、新生児及び乳児（生後3ヵ月未満）には25 mg/m² 1日1回、幼児（生後3～11ヵ月）には50 mg/m² 1日1回の投与を検討すること（5.2項参照）。

投与期間

経験的治療としての投与期間は、患者の臨床効果に基づくこと。好中球減少症消失〔絶対好中球数（ANC） ≥ 500 〕から72時間まで投与を継続すること。真菌感染が認められた場合は、最低14日間投与し、好中球減少症及び臨床症状の両方が消失後、最低7日間投与を継続すること。

侵襲性カンジダ症に対する投与期間は、患者の臨床効果及び真菌学的効果に基づくこと。侵襲性カンジダ症の徴候及び症状が改善し、細胞培養が陰性となった後、経口抗真菌薬への変更を考慮してもよい。通常、抗真菌治療は、最終培養陽性を認めてから最低14日間継続する。

侵襲性アスペルギルス症に対する投与期間は、患者の基礎疾患の重症度、免疫抑制からの回復、及び臨床効果を考慮し、症例ごとに決定すること。通常、治療は、症状消失から最低7日間継続する。

高齢患者での用量

高齢患者（65歳以上）では、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が約30%増加するが、全身投与量の調整は必要としない。65歳以上の患者における投与経験は限られている。

腎機能障害患者での用量

腎機能障害に基づく用量調整は必要ない（5.2項参照）。

肝機能障害患者での用量

軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが5～6）を有する成人患者への用量調整は必要ない。薬

⁴ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

物動態データに基づき、中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが7～9）を有する成人患者に対しては、本剤の推奨用量を35 mg 1日1回とする。初日のみ負荷用量として70 mg を投与する。重度の肝機能障害（Child-Pugh スコアが10以上）を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない（4.4項参照）。

薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤との併用投与

データは限られているが、特定の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤と本剤を併用投与する際の成人患者への本剤の1日投与量は、負荷用量70 mg を単回投与後、70 mg 1日1回に増量する（4.5項参照）。小児患者（生後12ヵ月～17歳）には、本剤の用量を70 mg/m² 1日1回（実際の1日投与量が70 mg を超えないこと）とすることを検討すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加剤に過敏症症状を呈する者。

4.4 警告及び使用上の注意

限られたデータから、本剤は一般的でないカンジダ属以外の酵母菌及びアスペルギルス属以外の病原菌には活性を示さないことが示唆されている。これらの菌類病原体に対する本剤の有効性は確立していない。

健康成人被験者及び成人患者においてシクロスポリンと本剤の併用投与を評価した。本剤と併用してシクロスポリン 3 mg/kg を2回投与された数例の被験者において、一過性のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められたが、いずれも基準値上限の3倍以下であり、投与中止後に回復した。40例の患者を対象に本剤とシクロスポリンを1～290日間（中央値：17.5日）併用投与した製造販売後レトロスペクティブ試験では重篤な肝障害の有害事象は認められなかった。これらのデータから、潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合には、シクロスポリンを投与中の患者への本剤併用が可能であることが示唆された。シクロスポリンと本剤を併用する際は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人患者では、AUC がそれぞれ20%及び75%増加する。中等度の肝機能障害を有する成人患者への本剤の1日投与量は35 mg に減量することを推奨する。重度の肝機能障害を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。これらの患者では中等度の肝機能障害患者での曝露量より高くなる可能性があるため、本剤の投与は注意が必要である（4.2及び5.2項参照）。

4週間以上の投与期間における安全性情報は限られている。

本剤成分には精製白糖が含まれるため、まれな遺伝的疾患である果糖不耐症やスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症患者には本剤を投与しないこと。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

in vitro 試験の結果から、カスポファンギンは検討したいずれのチトクローム P450 (CYP) 分子種も阻害しないことが示された。臨床試験では、カスポファンギンは他剤の CYP3A4代謝を誘導しなかった。カスポファンギンは P 糖蛋白の基質ではなく、また、CYP によりほとんど代謝されない。ただし、臨床薬理試験及び臨床試験では、カスポファンギンは他剤と相互作用を有することが示されている（以下参照）。

健康成人被験者を対象とした2つの臨床試験で、シクロスポリン（4 mg/kg 単回投与及び3 mg/kg 12時間間隔で2回投与）によってカスポファンギンの AUC が約35%増加した。この AUC の増加は、肝臓での取り込みが低下したためと考えられる。本剤との併用により、シクロスポリンの血漿中濃度は増加しなかった。本剤とシクロスポリンを併用投与した際、一過性の肝 ALT 及び AST 増加が認められたが、いずれも基準値上限の3倍以下であり、投与中止後に回復した。40例の患者を対象に本剤とシクロスポリンを1～290日間（中央値：17.5日）併用投与した製造販売後レトロスペクティブ試験では重篤な肝障害の有害事象は認められなかった（4.4項参照）。シクロスポリンと本剤を併用する際は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。

健康成人被験者では、本剤との併用によりタクロリムスのトラフ濃度が26%減少した。患者にカスポファンギンとタクロリムスの両剤を投与する際は、タクロリムス血中濃度の標準的モニタリング及びタクロリムスの適切な用量調整が必要である。

健康成人被験者を対象とした臨床試験では、アムホテリシン B、イトラコナゾール、ミコフェノール酸モフェチル、ネルフィナビル又はタクロリムスの併用投与により、本剤の薬物動態は臨床的に意味のある程度の変化を示さなかった。また、本剤は、アムホテリシン B、イトラコナゾール、リファンピシン又はミコフェノール酸モフェチルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。安全性データは限られているが、アムホテリシン B、イトラコナゾール、ネルフィナビル又はミコフェノール酸モフェチルと本剤との併用投与に関する特別な注意は必要ないと考えられる。

健康成人被験者にリファンピシンと本剤投与を同時に開始した際、併用投与初日のカスポファンギンの AUC が60%増加し、トラフ濃度が170%増加した。投与継続に伴いカスポファンギンのトラフ濃度は徐々に減少した。2週間投与後、AUC に対するリファンピシンの影響はほとんどなくなったが、トラフ濃度は成人被験者へのカスポファンギン単剤投与時よりも30%減少した。この相互作用機序は、恐らく輸送蛋白質の初期阻害及びその後の誘導によるものと考えられる。他の薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤についても同様の影響が予測される。母集団薬物動態試験で得られた限定的なデータから、薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピンと本剤の併用投与により、カスポファンギンの AUC が減少する可能性が示唆された。成人患者に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤を併用投与する場合は、70 mg の負荷用量投与後の本剤の1日投与量を70 mg に増量することを検討すること（4.2項参照）。

上記の成人被験者を対象としたすべての薬物相互作用試験で用いたカスポファンギンの用量は、50 mg 又は70 mg 1日1回であった。高用量のカスポファンギンと他剤を併用投与した際の相互作用の正式な評価は実施していない。

小児患者では、回帰解析結果による薬物動態データから、デキサメタゾンと本剤の併用投与により、カスポファンギンのトラフ濃度が臨床的に意味のある減少を示す可能性が示唆された。この結果から、小児患者でも薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤との併用により成人でみられたものと同様の減少がみられることが示唆された。小児患者（生後12ヵ月～17歳）に本剤と薬物クリアランス誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン又はカルバマゼピンを併用投与する場合は、本剤の1日投与量を70 mg/m²（実際の1日投与量が70 mgを超えないこと）にすることを検討すること。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠中の曝露に関する臨床データはない。明らかな必要性がない限り、妊娠中に本剤を使用しないこと。妊婦の使用に関する十分なデータはない。動物における生殖発生毒性試験では有害作用が認められている（5.3項参照）。動物試験において、カスポファンギンは胎盤を通過することが示されている。ヒト胎児における潜在的风险は不明である。

授乳動物において、カスポファンギンの母乳への移行が認められた。ヒト母乳への移行は不明である。本剤投与中は授乳を行わないこと。

4.7 運転及び機械操作への影響

運転及び機械操作への影響を評価する試験は実施していない。

4.8 副作用

成人患者

臨床試験では、1,865例の成人患者〔発熱性好中球減少症患者：564例（経験的治療試験）、侵襲性カンジダ症患者：382例、侵襲性アスペルギルス症：228例、限局性カンジダ感染症：297例、第Ⅰ相試験の被験者：394例〕が本剤の投与を受けた。経験的治療試験では、悪性腫瘍に対する化学療法あるいは造血幹細胞移植（同種移植施行例の39例を含む）を受けていた。カンジダ感染症の診断が確定した患者を対象とした試験では、ほとんどの侵襲性カンジダ感染症患者在、複数の併用薬の使用を必要とする、重篤な基礎疾患〔血液悪性腫瘍、その他悪性腫瘍、直近の大手術、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染など〕を有していた。アスペルギルス症患者を対象とした非対照試験では、複数の併用薬の使用を必要とする重篤な基礎疾患の発症要因（骨髄、又は末梢血幹細胞移植、血液悪性腫瘍、固形がん、臓器移植など）を有する患者がよくみられた。

すべての患者集団において高頻度に報告された注射部位の副作用は、静脈炎であった。その他、投与局所様態の副作用は紅斑、疼痛／圧痛、そう痒、分泌物及び灼熱感であった。

本剤を投与された成人患者及び被験者に報告された臨床症状及び臨床検査値の異常（計1,780件）は、通常軽度で中止に至ることはまれであった。

〔非常によくみられる事象（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる事象（ $\geq 1/100$ 、 $< 1/10$ ）、あまりみられない事象（ $> 1/1,000$ 、 $< 1/100$ ）〕

血液およびリンパ系障害：

よくみられる事象：ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少

あまりみられない事象：貧血、血小板減少症、凝血異常、白血球減少症、好酸球数増加、血小板数減少、血小板数増加、リンパ球数減少、白血球数増加、好中球数減少

代謝および栄養障害：

よくみられる事象：低カリウム血症

あまりみられない事象：水分過負荷、低マグネシウム血症、食欲減退、電解質失調、高血糖、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス

精神障害：

あまりみられない事象：不安、失見当識、不眠症

神経系障害：

よくみられる事象：頭痛

あまりみられない事象：浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、傾眠、振戦、感覚鈍麻

眼障害：

あまりみられない事象：黄疸眼、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加

心臓障害：

あまりみられない事象：動悸、頻脈、不整脈、心房細動、うっ血性心不全

血管障害：

よくみられる事象：静脈炎

あまりみられない事象：血栓性静脈炎、潮紅、ほてり、高血圧、低血圧

呼吸器、胸郭および縦隔障害：

よくみられる事象：呼吸困難

あまりみられない事象：鼻閉、咽喉頭疼痛、頻呼吸、気管支痙攣、咳嗽、発作性夜間呼吸困難、低酸素症、ラ音、喘鳴

胃腸障害：

よくみられる事象：悪心、下痢、嘔吐

あまりみられない事象：腹痛、上腹部痛、口内乾燥、消化不良、胃不快感、腹部膨満、腹水、便秘、嚥下障害、鼓腸

肝胆道系障害：

よくみられる事象：肝酵素値上昇（ALT、AST、血中アルカリホスファターゼ、抱合ビリルビン、血中ビリルビン）

あまりみられない事象：胆汁うっ滞、肝腫大、高ビリルビン血症、黄疸、肝機能異常、肝毒性、肝障害

皮膚および皮下組織障害：

よくみられる事象：発疹、そう痒症、紅斑、多汗症

あまりみられない事象：多形紅斑、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、全身性そう痒症、紅斑性皮疹、全身性皮疹、麻疹様発疹、皮膚病変

筋骨格系および結合組織障害：

よくみられる事象：関節痛

あまりみられない事象：背部痛、四肢痛、骨痛、筋力低下、筋痛

腎および尿路障害：

あまりみられない事象：腎不全、急性腎不全

全身障害および投与局所様態：

よくみられる事象：発熱、悪寒、注入部位そう痒感

あまりみられない事象：疼痛、カテーテル留置部位疼痛、疲労、冷感、熱感、注入部位紅斑、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位腫脹、注射部位静脈炎、末梢性浮腫、圧痛、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、体温変動感、硬結、注入部位血管外漏出、注入部位刺激感、注入部位静脈炎、注入部位発疹、注入部位蕁麻疹、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位腫脹、倦怠感、浮腫

臨床検査：

よくみられる事象：血中カリウム減少、血中アルブミン減少

あまりみられない事象：血中クレアチニン増加、尿中赤血球陽性、総蛋白減少、尿中蛋白陽性、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間短縮、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中リン増加、血中尿素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中重炭酸塩減少、血中クロール増加、血中カリウム増加、血圧上昇、血中尿酸減少、尿中血陽性、呼吸音異常、二酸化炭素減少、免疫抑制剤濃度増加、INR 増加、尿円柱、尿中白血球陽性、尿 pH 上昇

発疹、顔面腫脹、そう痒症、温感及び気管支痙攣など、ヒスタミン介在性症状と考えられる事象が報告されている。また、本剤投与中にアナフィラキシーが報告されている。

侵襲性アスペルギルス症患者において報告された有害事象は、肺水腫、成人呼吸緊迫症候群（ARDS）及び画像上の浸潤影であった。

侵襲性カンジダ症の治療における本剤の50 mg 1日1回（初日のみ負荷用量70 mg を投与）と150 mg 1日1回投与を比較した臨床試験において、100例の成人患者に150 mg 1日1回を投与した（最大51日間）（5.1項参照）。高用量を投与された投与群における本剤の安全性は、50 mg 投与群とおおむね類似していた。重篤な副作用又は本剤投与の中止に至った副作用を発現した患者の割合は両群間で同程度であった。

小児患者

臨床試験において、171例の小児患者（発熱性好中球減少症患者：104例、侵襲性カンジダ症患者：56例、食道カンジダ症：1例、侵襲性アスペルギルス症：10例）に本剤を単回又は反復投与した。小児患者における本剤の全般的な安全性は、成人患者のものとおおむね同程度であった。

報告された有害事象を以下に示す。

[非常によくみられる事象 (≥1/10)、よくみられる事象 (≥1/100、<1/10)]

血液およびリンパ系障害：

よくみられる事象：好酸球数増加

神経系障害：

よくみられる事象：頭痛

心臓障害：

よくみられる事象：頻脈

血管障害：

よくみられる事象：潮紅、低血圧

肝胆道系障害：

よくみられる事象：肝酵素値上昇（AST、ALT）

皮膚および皮下組織障害：

よくみられる事象：発疹、そう痒症

全身障害および投与局所様態：

非常によくみられる事象：発熱

よくみられる事象：悪寒、カテーテル留置部位疼痛

臨床検査：

よくみられる事象：カリウム減少、低マグネシウム血症、ブドウ糖増加、リン減少、リン増加

小児患者において、成人患者でみられたものと同様のヒスタミン介在性症状が報告されている。

製造販売後経験

製造販売後に報告された有害事象を以下に示す。

肝胆道系障害：

肝機能障害

全身障害および投与局所様態：

腫脹、末梢性浮腫

臨床検査：

高カルシウム血症

4.9 過量投与

1日に最高400 mg までのカスポファンギンが誤って投与された報告がある。過量投与例で臨床的に重要な有害事象に至ったものはない。本剤は透析によって除去されない。

5 薬理学

5.1 薬力学

薬効分類名：全身用抗真菌薬。ATC コード：J02AX04

カスポファンギンは、*Glarea lozoyensis* の発酵産生物から合成される半合成リポペプチド化合物 (echinocandin) である。

カスポファンギンは、多くの糸状菌や酵母菌の細胞壁に不可欠な β -(1,3)-D-glucan の合成を阻害する。哺乳類細胞には β -(1,3)-D-glucan は存在しない。

カンジダ属の酵母菌に対するカスポファンギンの抗真菌活性が認められている。in vitro 及び in vivo 試験において、カスポファンギンの曝露によりアスペルギルス属で溶菌及び細胞増殖や分裂が行われる菌糸先端や分岐点の死が認められた。

カスポファンギンはアスペルギルス属の菌種に対し in vitro 活性を有する [*Aspergillus fumigatus* (N=75)、*Aspergillus flavus* (N=111)、*Aspergillus niger* (N=31)、*Aspergillus nidulans* (N=8)、*Aspergillus terreus* (N=52)、及び *Aspergillus candidus* (N=3)]。また、カスポファンギンはカンジダ属の菌種に対しても in vitro 活性を有する [*Candida albicans* (N=1,032)、*Candida dubliniensis* (N=100)、*Candida glabrata* (N=151)、*Candida guilliermondii* (N=67)、*Candida kefyr* (N=62)、*Candida krusei* (N=147)、*Candida lipolytica* (N=20)、*Candida lusitanae* (N=80)、*Candida parapsilosis* (N=215)、*Candida rugosa* (N=1)、及び *Candida tropicalis* (N=258)]。これには多剤耐性輸送変異株や、フルコナゾール、アムホテリシン B 及び5-フルシトシンに薬剤耐性や内因性耐性を示す分離株も含まれる。Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI、旧名 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)] の標準微量希釈法 M38-A (アスペルギルス属菌種用) 及び M27-A (カンジダ属菌種用) の修正版に準じて感受性試験を実施した。本剤投与中に、数例の患者においてカスポファンギンに対する感受性が低下したカンジダ属の変異株が同定された。しかし、 β -(1,3)-D-glucan 合成阻害剤を含め、抗真菌薬に対する感受性試験の標準的手法は確立されていない。MIC 値と臨床効果の相関性は確立していないため、カスポファンギンに対する MIC 値を臨床効果の予測に用いてはならない。アスペルギルス属菌種のカスポファンギンに対する in vitro での耐性発現は確認されていない。限られた臨床経験では、侵襲性アスペルギルス症患者においてカスポファンギンに対する耐性は認められていない。カンジダ属及びアスペルギルス属の様々な臨床分離株によるカスポファンギンに対する耐性発現率は不明である。

侵襲性カンジダ症の成人患者：侵襲性カンジダ症治療でのカスポファンギンとアムホテリシン B を比較した初期の臨床試験に239例が組み入れられた。24例が好中球減少症を有していた。最も多かった診断名は、血流感染症 (カンジダ血症) (77%、186例) 及びカンジダ腹膜炎 (8%、19例) であった。カンジダ心内膜炎、骨髄炎及び髄膜炎患者は本試験から除外した。カスポファンギン群には70 mg 負荷投与後、50 mg を1日1回投与した。アムホテリシン B 群の非好中球減少症患者には0.6~0.7 mg/kg/日、好中球減少症患者には、0.7~1.0 mg/kg/日を投与した。静脈内投与期間の中央値は、11.9日間 (範囲：1~28日) であった。総合効果 (有効) は、カンジダ感染症の症状の消失と真菌学的消失の両方が認められた場合とした。224例が静脈内投与終了時の有効性を評価するための有効性主要解析である Modified Intention-to-Treat (MITT) 解析に含まれた。侵襲性カン

ジダ症治療の総合効果（有効）率は、カスポファンギン群では73%（80/109例）、アムホテリシン B 群では62%（71/115例）と両群間で同程度であった[群間差:12.7%、95.6%信頼区間（-0.7, 26.0）]。また、MITT 解析対象集団に含まれたカンジダ血症患者の静脈内投与終了時の総合効果（有効）率は、カスポファンギン群では72%（66/92例）、アムホテリシン B 群では63%（59/94例）と両群間で同程度であった[群間差:10.0%、95.0%信頼区間（-4.5, 24.5）]。血液への感染を認めない患者におけるデータはより限られている。好中球減少症患者の総合効果（有効）は、カスポファンギン群では7/14例（50%）、アムホテリシン B 群では4/10例（40%）に認められた。これらの限られたデータは経験的治療試験の結果により支持された。

2つ目の試験では、侵襲性カンジダ症患者にカスポファンギン50 mg/日（初日のみ負荷用量70 mg 投与後）又は150 mg/日を投与した（4.8項参照）。本試験では、カスポファンギンを2時間（通常は1時間）かけて投与した。カンジダ心内膜炎、骨髄炎及び髄膜炎が疑われる患者は本試験から除外した。本試験は一次治療試験であったため、前抗真菌薬が無効であった患者は本試験から除外した。また、本試験に組み入れられた好中球減少症患者数は限られていた（8.0%）。本試験では有効性は副次評価項目であった。組入れ基準に合致し、カスポファンギンの投与を少なくとも1回受けた患者を有効性解析に含めた。総合効果（有効）率は、カスポファンギン50 mg 群では72%（73/102例）、150 mg 群では78%（74/95例）と両群間で類似していた[群間差:6.3%、95%信頼区間（-5.9, 18.4）]。

侵襲性アスペルギルス症の成人患者：侵襲性アスペルギルス症を有する18～80歳の成人患者69例をカスポファンギンの安全性、忍容性及び有効性を評価するための非盲検非対照試験に組み入れた。他の標準的抗真菌薬治療に無効（最低7日間のほかの抗真菌薬治療で疾患進行又は無効）（組入れ患者のうち84%）又は不耐（組入れ患者のうち16%）を示す患者とした。ほとんどの患者が基礎疾患を有していた[血液悪性腫瘍（24例）、同種骨髄又は幹細胞移植（18例）、臓器移植（8例）、固形がん（3例）及びその他疾患（10例）]。Mycoses Study Group 基準をモデルにした厳密な定義を用いて侵襲性アスペルギルス症の診断及び治療効果（徴候及び症状の著明改善に加え、X線写真上で臨床的に著明改善が認められた場合を「有効」）を判定した。投与期間の中央値は33.7日間（範囲：1～162日）であった。独立効果判定委員会の評価では、少なくとも1回のカスポファンギン投与を受けた患者の41%（26/63例）が有効と判定された。カスポファンギンを7日間以上投与された患者では、50%（26/52例）が有効を示した。前治療に無効又は不耐を示した患者における有効率は、それぞれ36%（19/53例）及び70%（7/10例）であった。無効を示した患者の5例は、前抗真菌治療の用量が通常侵襲性アスペルギルス症に対して投与されるものよりも低かったが、これらの患者のカスポファンギン投与中の有効率は、その他の無効を示した患者における有効率と類似していた（それぞれ2/5例及び17/48例）。肺疾患を有する患者と肺以外の疾患を有する患者における有効率は、それぞれ47%（21/45例）及び28%（5/18例）であった。肺以外の疾患を有する患者のうち、中枢神経系への感染が確定、ほぼ確定、又は可能性ありの8例中2例が有効を示した。

発熱性好中球減少症を有する成人患者における経験的治療：合計1,111例の発熱性好中球減少症を有する患者を臨床試験に組み入れ、カスポファンギン50 mg 1日1回（初日のみ負荷用量70 mg

投与)又はアムホテリシン B リポソーム製剤3.0 mg/kg/日を投与した。悪性腫瘍に対する化学療法又は造血幹細胞移植を受け、96時間以上の非経口抗真菌治療の効果が示されず、好中球減少症(96時間にわたり $<500\text{ cells/mm}^3$)及び発熱($>38.0^\circ\text{C}$)を発現した患者を適格とした。好中球減少症の消失後72時間まで、最長28日間投与することとした。ただし、真菌感染の診断が確定した患者にはより長い期間での投与を可能とした。5日間の投与後、忍容性は良好だが発熱が持続し、臨床症状が悪化した患者には、カスポファンギンの用量を70 mg/日、アムホテリシン B リポソーム製剤の用量を5.0 mg/kg/日に増量することとし、それぞれ13.3%及び14.3%の患者に投与した。総合効果(有効)を評価する有効性主要解析(MITT)集団には、1,095例が含まれた。有効率はカスポファンギン群では33.9%、アムホテリシン B リポソーム製剤群では33.7%と両群間で同程度であった[群間差:0.2%、95.2%信頼区間(-5.6, 6.0)]。総合効果(有効)は以下に示す5つの基準を満たすこととした。(1) ベースライン時の真菌感染症すべてに治療効果あり[カスポファンギン群51.9%(14/27例)、アムホテリシン B リポソーム製剤群25.9%(7/27例)]、(2) 治験薬投与期間中又は投与終了7日後までにブレイクスルーの真菌感染がない[94.8%(527/556例)、95.5%(515/556例)]、(3) 投与終了7日後までの生存[92.6%(515/556例)、89.2%(481/539例)]、(4) 治験薬関連の毒性又は効果不十分による投与中止がない[89.7%(499/556例)、85.5%(461/539例)]、及び(5) 好中球減少中の発熱の解消[41.2%(229/556例)、41.4%(223/539例)]。ベースラインのアスペルギルス属菌種による感染症に対する有効率は、カスポファンギン群では41.7%(5/12例)、アムホテリシン B リポソーム製剤群では8.3%(1/12例)、カンジダ属菌種による感染症では、それぞれ66.7%(8/12例)及び41.7%(5/12例)であった。カスポファンギン群で認められたブレイクスルーの真菌感染は、トリコスポロン属(1例)、フサリウム属(1例)、ムーコル属(1例)及びリゾプス属(1例)といずれも一般的でない酵母菌又は菌によるものであった。

小児患者

2つのプロスペクティブ、多施設共同臨床試験で、生後3ヵ月～17歳の小児患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価した。試験デザイン、診断基準及び有効性評価基準は、対応する成人患者における臨床試験のものと同様であった(5.1項参照)。

1つ目の試験は、発熱性好中球減少症を有する小児患者に、経験的治療として本剤[投与初日に負荷用量として70 mg/m²を投与後、50 mg/m² 1日1回静脈内投与(1日投与量は70 mgを超えない)]又はアムホテリシン B リポソーム製剤(3 mg/kg 1日1回静脈内投与)を比較する無作為化二重盲検試験である。2～17歳の小児患者82例を2:1の割合で組み入れた(カスポファンギン群56例、アムホテリシン B リポソーム製剤群26例)。リスク層別で調節を行った MITT 解析対象集団における総合効果(有効)は、カスポファンギン群では46.6%(26/56例)、アムホテリシン B リポソーム製剤群では32.2%(8/25例)であった。

2つ目の試験は、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症及び食道カンジダ症を有する生後6ヵ月～17歳の小児患者における(救済治療としての)カスポファンギンの安全性及び有効性を予測する非盲検非対照プロスペクティブ試験である。49例の患者を組み入れ、投与初日に負荷用量として70 mg/m²を投与後、50 mg/m² 1日1回静脈内投与した(1日投与量は70 mgを超えない)。48

例が MITT 解析に含まれた。このうち、侵襲性カンジダ症は37例、侵襲性アスペルギルス症は10例、食道カンジダ症が1例であった。MITT 解析対象集団における治療期終了時の総合効果（有効）は、適応症別に、侵襲性カンジダ症患者では81%（30/37例）、侵襲性アスペルギルス症患者では50%（5/10例）、食道カンジダ症患者では100%（1/1例）であった。

5.2 薬物動態

分布

カスポファンギンはアルブミンに高率に結合し、健康被験者及び侵襲性カンジダ症患者での血漿非結合率は、それぞれ3.5%及び7.6%であった。分布はカスポファンギンの血漿中薬物動態で重要な因子であり、 α 及び β の両消失相で律速段階となる。組織への分布は、投与から1.5～2日後にピーク（投与量の92%）に達した。組織に取り込まれたカスポファンギンが未変化体として血漿中に戻る割合は低いと考えられる。したがって、分布が平衡状態に達しなくとも消失が起こるため、カスポファンギンの分布容積の真の予測値を得ることは現時点では不可能である。

代謝

カスポファンギンから非酵素的に開環体が生成する。その後の代謝には、ペプチド加水分解とN-アセチル化が関与する。開環体生成過程で産生される2つの中間体は血漿蛋白質への共有結合付加体を生成する。これにより、血漿蛋白質への低レベルの不可逆的結合が起こる。

In vitro 試験において、カスポファンギンは、CYP 分子種（1A2、2A6、2C9、2C19、2D6又は3A4）の阻害剤ではないことが示された。臨床試験において、カスポファンギンは他剤の CYP3A4代謝を誘導も阻害もしなかった。カスポファンギンはP糖蛋白の基質ではなく、CYP でもほとんど代謝されない。

消失及び排泄

カスポファンギンは血漿中から緩徐に排泄される。クリアランスは10～12 mL/min である。血漿中薬物濃度は1時間の静脈内単回投与後に多相性の消失を示す。投与直後に短い α 相が認められた後、9～11時間の半減期を示す β 相が続く。さらに45時間の半減期を示す γ 相が続く。排泄や体内変換よりも、分布が血漿クリアランスに大きく影響する。

27日間で投与量の約75%の放射能が回収された。41%は尿中、34%は糞に排泄された。投与後最初の30時間は、カスポファンギンの排泄又は体内変換はほとんど起こらない。カスポファンギンは緩徐に排泄され、放射能の終末相消失半減期は12～15日であった。カスポファンギンは未変化体として尿中にわずかに排泄された（投与量の約1.4%）。

反復投与では、カスポファンギンの薬物動態はわずかに非線形を示す。用量増加に伴って蓄積の程度が増加し、また定常状態に達する時間は用量に依存する。

特別な患者集団

腎機能障害又は軽度の肝機能障害を有する成人患者、女性被験者及び高齢者では、カスポファ

ンギンの曝露量が増加した。全般的に増加の程度はわずかで、用量調整を必要とするほどのものではなかった。中等度の肝機能障害を有する成人患者及び高体重の患者には用量調整の必要がある（以下参照）。

体重：成人カンジダ症患者の母集団薬物動態解析から、体重がカスポファンギンの薬物動態に影響を与えることが示された。体重増加に従って血漿中薬物濃度が減少し、80 kg の成人患者における平均曝露量は、60 kg の成人患者よりも低い約23%と想定される（4.2項参照）。

肝機能障害：軽度及び中等度の肝機能障害を有する成人患者では、AUC がそれぞれ20%及び75%増加する。重度の肝機能障害を有する成人患者及び肝機能障害（程度を問わない）を有する小児患者への臨床経験はない。反復投与試験で、中等度の肝機能障害患者への1日投与量を35 mg に減量して投与した際の AUC は、標準の用法・用量を肝機能正常成人被験者に投与した際の値と類似していた（4.2項参照）。

腎機能障害：70 mg 単回投与の臨床試験では、軽度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス：50～80 mL/min）の薬物動態は腎機能正常被験者と類似していた。中等度（クレアチニン・クリアランス：31～49 mL/min）、進行性（クレアチニン・クリアランス：5～30 mL/min）、及び末期（クレアチニン・クリアランス：10 mL/min 未満で透析中）の腎機能障害患者では、単回投与後のカスポファンギンの血漿中薬物濃度がやや増加した（AUC 範囲：30～49%）。しかし、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症又は食道カンジダ症の成人患者に本剤50 mg を1日1回反復投与した際、軽度から進行性の腎機能障害によるカスポファンギン薬物濃度への意味のある影響は認められなかった。したがって腎機能障害患者への用量調整は必要ない。カスポファンギンは透析により除去されないため、血液透析後の補足投与の必要はない。

性別：カスポファンギンの血漿中薬物濃度は、男性と比べて女性で平均17～38%高い。

高齢患者：高齢男性被験者では、若年男性被験者と比べて AUC 及び $C_{24\text{ hr}}$ がやや増加する（それぞれ28%及び32%）。経験的治療を受けた患者又は侵襲性カンジダ症の患者では、年齢による同様の影響が年齢の高い患者で認められた。

人種：患者の薬物動態データから、白人、黒人、ヒスパニック及び混血のカスポファンギンの薬物動態に臨床的に意味のある違いはないことが示された。

小児患者：

若年（12～17歳）にカスポファンギン50 mg/m²（最高70 mg）を1日1回投与した際の血漿中 AUC_{0-24 hr} は、成人に50 mg 1日1回投与した際の値とおおむね同程度であった。すべての若年患者が50 mg を超える用量を投与され、8例中6例は最高用量の70 mg/日が投与された。これらの若年患者におけるカスポファンギンの血漿中薬物濃度は、若年患者に最も多く投与された用量である70 mg を成人に1日1回投与した際の値より減少した。

小児（2～11歳）にカスポファンギン50 mg/m²（最高70 mg）を1日1回反復投与した際の血漿中 AUC_{0-24 hr} は、成人に50 mg 1日1回投与した際の値と同程度であった。

幼児（生後12～23ヵ月）にカスポファンギン50 mg/m²（最高70 mg）を1日1回反復投与した際の血漿中 AUC_{0-24 hr} は、成人に50 mg 及び小児に50 mg/m²を1日1回投与した際の値と同程度であった。全体的に、生後3～10ヵ月の患者から得られた薬物動態、有効性及び安全性データは限られてい

る。生後10カ月の乳児1例にカスポファンギン50 mg/m²を1日1回投与した際の薬物動態データから、AUC_{0-24 hr}は、成人に50 mg 及び小児に50 mg/m²を1日1回投与した際の値と同一範囲内であることが示された。一方、生後6カ月の乳児1例に50 mg/m²を1日1回投与した際の値はわずかに高かった。

新生児及び乳児（生後3ヵ月未満）にカスポファンギン25 mg/m²（平均2.1 mg/kg）を1日1回反復投与した際の最高濃度（C_{1 hr}）及びトラフ濃度（C_{24 hr}）は、成人に50 mg 1日1回投与した際の値と同程度であった。新生児及び乳児における第1日のC_{1 hr}は、成人と同程度、C_{24 hr}はやや増加した（36%）。しかし、C_{1 hr}及びC_{24 hr}のいずれにおいてもばらつきがみられた（第4日の幾何平均：C_{1 hr}：11.73 µg/mL、範囲：2.63～22.05 mg/mL、C_{24 hr}：3.55 µg/mL、範囲：0.13～7.17 µg/mL）。本試験では血漿検体採取が限られていたため、AUC_{0-24 hr}の測定は実施しなかった。なお、生後3ヵ月未満の新生児及び乳児における本剤の有効性及び安全性は十分に検討されていない。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びサルに最高7～8 mg/kg を静脈内投与した反復投与毒性試験では、注射部位の刺激性（ラット及びサル）、ヒスタミンの遊離に起因する所見（ラット）、並びに肝臓への有害作用（サル）が認められた。ラットにおける生殖発生毒性試験では、カスポファンギン5 mg/kg 投与で、妊娠ラットでのヒスタミン遊離に起因する所見等の母動物への有害作用に加え、胎児の体重減少並びに椎骨、胸骨分節及び頭蓋の不完全骨化の発現率の増加が認められた。また、頸助の発現率の増加も認められた。カスポファンギンの *in vitro* 遺伝毒性試験及びマウス骨髄を用いた *in vivo* 染色体異常試験では陰性であった。動物における長期がん原性試験は実施していない。

6 薬剤特性

6.1 添加剤一覧

精製白糖

D-マンニトール

氷酢酸

水酸化ナトリウム（pH 調整剤）

6.2 配合禁忌

本剤は、ブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖を含有する希釈液とは混和しないこと。ほかの静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との配合時の適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。

6.3 保存期間

2年間

再溶解後の濃縮物：直ちに使用すること。安定性データでは、バイアルを25℃ 以下で保存し、水で再溶解した場合、静注用溶液の濃縮物は最長24時間まで保存可能であることが示されている。

静脈内投与用希釈後溶液：直ちに使用すること。安定性データに基づき、本溶液は、25℃ 以下

で保存した場合は24時間以内、静注用バッグ（瓶）で冷蔵保存（2～8℃）し、9 mg/mL（0.9%）、4.5 mg/mL（0.45%）又は2.25 mg/mL（0.225%）の塩化ナトリウム水溶液、あるいは乳酸加リンゲル液で希釈した場合は48時間以内に使用すること。

本剤には保存料は含まれない。微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合は、再溶解及び希釈をバリデートされた無菌条件下で行わない限り、使用までの保存期間並びに状態は使用者の責任のもと、通常2～8℃で24時間以内に使用すること。

6.4 保存に関する特記事項

未開封のバイアル：冷蔵保存（2～8℃）

再溶解後及び希釈後の薬剤の保存状況に関しては、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の種類と内容物

1回用10 mL Type I ガラスバイアル。灰色ブチル栓、赤色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属。

1バイアルずつ個包装で提供される。

6.6 廃棄に関する特記事項

特別な要件はない。

本剤の再溶解

本剤はブドウ糖含有の希釈液中では不安定であるため、ブドウ糖を含有する希釈液は使用しないこと。ほかの静脈内投与用薬剤、添加物、又は医薬品との適合性データが得られていないため、他剤との混和や、同時投与はしないこと。不溶性微粒子や変色の有無を目視で確認すること。

成人患者への使用に関する指示

ステップ1 標準バイアルを再溶解する

粉末を再溶解するため、バイアルを室温に戻し、無菌下で注射用水を10.5 mL 加える。再溶解後のバイアルの濃度は5.2 mg/mL となる。

白色の圧縮凍結乾燥粉末を完全に溶解する。透明な液体になるまで穏やかに混和する。再溶解後溶液中に不溶性微粒子や変色がないかを目視で確認すること。この再溶解後溶液は、25°C（77°F）以下で24時間は保存することができる。

ステップ2 患者への静注用溶液に再溶解後の CANCIDAS を加える

静注用最終溶液の希釈液として、塩化ナトリウム水溶液又は乳酸加リンゲル液を使用することができる。無菌下で適切な量(以下の表)の再溶解後濃縮液を250 mL 静注用バッグ又は瓶に加え、静注用溶液を調製する。医学的に必要とされた場合、50 mg 又は35 mg の1日投与量に関して100 mL の換算体積静注液を使用してもよい。

混濁や、沈殿物が認められた溶液は使用しないこと。この静注用溶液は、25°C（77°F）以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。9 mg/mL（0.9%）、4.5 mg/mL（0.45%）又は2.25 mg/mL（0.225%）塩化ナトリウム水溶液、あるいは滅菌乳酸加リンゲル液で希釈した溶液の化学的、物理学的安定性は、25°C では24時間、2～8°C では48時間まで確認されている。微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合は、再溶解及び希釈をバリデートされた無菌条件下で行わない限り、使用までの保存期間並びに状態は使用者の責任のもと、通常2～8°C で24時間以内に使用すること。

成人患者への静注用溶液の調製

用量 [†]	静注用バッグ又は瓶に移す際の再溶解後の CANCIDAS の分量	標準品（再溶解後の CANCIDAS が250 mL になるように足す）最終濃度	容量を減量した静注液（再溶解後の CANCIDAS が100 mL になるように足す）最終濃度
50 mg	10 mL	0.19 mg/mL	-
50 mg（換算体積）	10 mL	-	0.45 mg/mL
中等度肝機能障害に対する用量 35 mg（50 mg バイアル1本を使用）	7 mL	0.14 mg/mL	-
中等度肝機能障害に対する用量 30 mg（換算体積）（50 mg バイアル1本を使用）	7 mL	-	0.33 mg/mL

[†] すべてのバイアルに対して10.5 mL で再溶解する。

小児患者への使用に関する指示

小児患者への用量決定のための BSA の算出

静脈内投与用製剤調製前に、以下の数式を用いて患者の BSA を算出する：(Mosteller 式)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

生後3ヵ月以上の小児患者への70 mg/m²静注用製剤の調製 (50 mg バイアル使用)

- 以下の式を用いて、BSA（上記のとおりに算出された値）に基づく小児患者への負荷用量の実際投与量を決定する。
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{負荷用量}$
 患者の算出用量に関わらず、投与初日の最高負荷用量は70 mg を超えないこととする。
- 冷蔵保存されていたバイアルを室温に戻す。
- 無菌下で、0.9%塩化ナトリウム水溶液、注射用水又はパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを添加した注射用水10.5 mL を加える[†]。この再溶解後溶液は、25°C (77°F) 以下で1時間は保存することができる[‡]。これによりバイアル中のカスポファンギンの最終濃度が5.2 mg/mL となる。
- バイアルから、算出した負荷用量（ステップ1）に相当する量（mL）[§]の薬剤を取り出す。無菌下でこれを0.9%、0.45%又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液含有の250 mL 静注用バッグ（又は瓶）に移す。再溶解後の本剤を、最終濃度が0.5 mg/mL を超えないように換算体積の0.9%、0.45%、又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液に加えてもよい。この静注用溶液は、25°C (77°F) 以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C (36～46°F) で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。

生後3ヵ月以上の小児患者への50 mg/m²静注用製剤の調製 (50 mg バイアル使用)

- 以下の式を用いて、BSA（上記のとおりに算出された値）に基づく小児患者への1日維持用量の実際投与量を決定する。
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{1日維持用量}$
 患者の算出用量に関わらず、1日最大維持用量は70 mg を超えないこととする。
- 冷蔵保存されていたバイアルを室温に戻す。
- 無菌下で、0.9%塩化ナトリウム水溶液、注射用水又はパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを添加した注射用水10.5 mL を加える[†]。この再溶解後溶液は、25°C (77°F) 以下で1時間は保存することができる[‡]。これによりバイアル中のカスポファンギンの最終濃度が5.2 mg/mL となる。
- バイアルから、算出した1日維持用量（ステップ1）に相当する量（mL）[§]の薬剤を取り出す。無菌下でこれを0.9%、0.45%又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液含有の250 mL 静注用バッグ（又は瓶）に移す。再溶解後の本剤を、最終濃度が0.5 mg/mL

1.6 外国における使用状況等に関する資料

を超えないように換算体積の0.9%、0.45%、又は0.225%塩化ナトリウム注射液あるいは乳酸加リンゲル液に加えてもよい。この静注用溶液は、25°C（77°F）以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。

調製に関する留意事項

† 白色の固形物を完全に溶解する。透明な液体になるまで穏やかに混和する。

‡ 再溶解中及び投与前に、再溶解溶液中に不溶性微粒子や変色がないかを目視で確認すること。混濁や、沈殿物が認められた溶液は使用しないこと。

§ 本剤は、バイアルから10 mL取り出した場合に標示の用量（50 mg）が得られるよう製造されている。

7 製造販売元

Merck Sharp & Dohme Ltd

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

United Kingdom

8 製造承認番号

EU/1/01/196/001

9 初回承認／更新日

初回承認日：2001年10月24日

最終更新日：2006年9月29日

10 添付文書改定日

1.6.2.1.2.2 欧州添付文書（70 mg バイアル）

1 販売名

CANCIDAS 70 mg 静脈内投与用希釈用濃縮粉末

2 組成

各バイアル中にはカスポファンギン（酢酸塩）として70 mg、精製白糖50.0 mg を含有。
全添加剤の一覧は6.1項参照。

3 製剤

50 mg バイアル用と同じ

4 臨床特性

50 mg バイアル用と同じ

5 薬理学

50 mg バイアル用と同じ

6 薬剤特性

6.1 添加剤一覧

50 mg バイアル用と同じ

6.2 併用禁忌

50 mg バイアル用と同じ

6.3 保存期間

50 mg バイアル用と同じ

6.4 保存に関する特記事項

50 mg バイアル用と同じ

6.5 容器の種類と内容物

1回用10 mL Type I ガラスバイアル。灰色ブチル栓、黄色／橙色アルミニウムシール付きプラスチック製キャップ付属。

6.6 廃棄に関する特記事項

50 mg バイアル用と同じ

成人患者への使用に関する指示

ステップ1 標準バイアルを再溶解する

粉末を再溶解するため、バイアルを室温に戻し、無菌下で注射用水を10.5 mL 加える。再溶解後のバイアルの濃度は7.2 mg/mL となる。

白色の圧縮凍結乾燥粉末を完全に溶解する。透明な液体になるまで穏やかに混和する。再溶解後溶液中に不溶性微粒子や変色がないかを目視で確認すること。この再溶解後溶液は、25°C（77°F）以下で24時間は保存することができる。

ステップ2 患者への静注用溶液に再溶解後の CANCIDAS を加える

静注用最終溶液の希釈液として、塩化ナトリウム水溶液又は乳酸加リンゲル液を使用することができる。無菌下で適切な量(以下の表)の再溶解後濃縮液を250 mL 静注用バッグ又は瓶に加え、静注用溶液を調製する。医学的に必要とされた場合、50 mg 又は35 mg の1日投与量に関して100 mL の換算体積静注液を使用してもよい。

混濁や、沈殿物が認められた溶液は使用しないこと。この静注用溶液は、25°C（77°F）以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。9 mg/mL（0.9%）、4.5 mg/mL（0.45%）又は2.25 mg/mL（0.225%）塩化ナトリウム水溶液、あるいは滅菌乳酸加リンゲル液で希釈した溶液の化学的、物理学的安定性は、25°C では24時間、2～8°C では48時間まで確認されている。微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合は、再溶解及び希釈をバリデートされた無菌条件下で行わない限り、使用までの保存期間並びに状態は使用者の責任のもと、通常2～8°C で24時間以内に使用すること。

成人患者への静注用溶液の調製

用量 [†]	静注用バッグ又は瓶に移す際の再溶解後の CANCIDAS の分量	標準品（再溶解後の CANCIDAS が250 mL になるように足す）最終濃度	容量を減量した静注液（再溶解後の CANCIDAS が100 mL になるように足す）最終濃度
70 mg	10 mL	0.27 mg/mL	推奨されない
70 mg（50 mg バイアル2本使用） [‡]	14 mL	0.27 mg/mL	推奨されない
中等度肝機能障害に対する用量 30 mg（換算体積）（70 mg バイアル1本を使用）	5 mL	0.14 mg/mL	0.33 mg/mL

[†] すべてのバイアルに対して10.5 mL で再溶解する。

[‡] 70 mg バイアルが入手可能でない場合は、50 mg バイアル2本で調製する。

小児患者への使用に関する指示

小児患者への用量決定のための BSA の算出

静脈内投与用製剤調製前に、以下の数式を用いて患者の BSA を算出する：(Mosteller 式)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

生後3ヵ月以上の小児患者への70 mg/m²静注用製剤の調製 (70 mg バイアル使用)

- 以下の式を用いて、BSA（上記のとおりに算出された値）に基づく小児患者への負荷用量の実際投与量を決定する。
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{負荷用量}$
 患者の算出用量に関わらず、投与初日の最高負荷用量は70 mg を超えないこととする。
- 冷蔵保存されていたバイアルを室温に戻す。
- 無菌下で、0.9%塩化ナトリウム水溶液、注射用水又はパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを添加した注射用水10.5 mL を加える[†]。この再溶解後溶液は、25°C (77°F) 以下で1時間は保存することができる[‡]。これによりバイアル中のカスポファンギンの最終濃度が7.2 mg/mL となる。
- バイアルから、算出した負荷用量（ステップ1）に相当する量（mL）[§]の薬剤を取り出す。無菌下でこれを0.9%、0.45%又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液含有の250 mL 静注用バッグ（又は瓶）に移す。再溶解後の本剤を、最終濃度が0.5 mg/mL を超えないように換算体積の0.9%、0.45%、又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液に加えてもよい。この静注用溶液は、25°C (77°F) 以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C (36～46°F) で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。

生後3ヵ月以上の小児患者への50 mg/m²静注用製剤の調製 (70 mg バイアル使用)

- 以下の式を用いて、BSA（上記のとおりに算出された値）に基づく小児患者への1日維持用量の実際投与量を決定する。
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{1日維持用量}$
 患者の算出用量に関わらず、1日最大維持用量は70 mg を超えないこととする。
- 冷蔵保存されていたバイアルを室温に戻す。
- 無菌下で、0.9%塩化ナトリウム水溶液、注射用水又はパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを添加した注射用水10.5 mL を加える[†]。この再溶解後溶液は、25°C (77°F) 以下で1時間は保存することができる[‡]。これによりバイアル中のカスポファンギンの最終濃度が7.2 mg/mL となる。
- バイアルから、算出した1日維持用量（ステップ1）に相当する量（mL）[§]の薬剤を取り出す。無菌下でこれを0.9%、0.45%又は0.225%塩化ナトリウム水溶液あるいは乳酸加リンゲル液含有の250 mL 静注用バッグ（又は瓶）に移す。再溶解後の本剤を、最終濃度が0.5 mg/mL

1.6 外国における使用状況等に関する資料

を超えないように換算体積の0.9%、0.45%、又は0.225%塩化ナトリウム注射液あるいは乳酸加リンゲル液に加えてもよい。この静注用溶液は、25°C（77°F）以下で保存した場合は24時間以内、2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存した場合は48時間以内に使用すること。

調製に関する留意事項

† 白色の固形物を完全に溶解する。透明な液体になるまで穏やかに混和する。

‡ 再溶解中及び投与前に、再溶解溶液中に不溶性微粒子や変色がないかを目視で確認すること。混濁や、沈殿物が認められた溶液は使用しないこと。

§ 本剤は、バイアルから10 mL 取り出した場合に標示の用量（70 mg）が得られるよう製造されている。

7 製造販売元

50 mg バイアル用と同じ

8 製造承認番号

EU/1/01/196/003

9 初回承認／更新日

50 mg バイアル用と同じ

10 添付文書改定日

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CANGIDAS safely and effectively. See full prescribing information for CANGIDAS.

CANGIDAS (caspofungin acetate) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2001

INDICATIONS AND USAGE

CANGIDAS is an echinocandin antifungal drug indicated in adults and pediatric patients (3 months and older) for:

- Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile, neutropenic patients. (1)
- Treatment of candidemia and the following *Candida* infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections. (1)
- Treatment of esophageal candidiasis. (1)
- Treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (e.g., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For All Patients (2.1):

- Administer by slow intravenous (IV) infusion over approximately 1 hour. Not for IV bolus administration.
- Do not mix or co-infuse CANGIDAS with other medications. Do not use diluents containing dextrose (α -D-glucose).

Adults [≥ 18 years of age] (2.2):

- Administer a single 70-mg loading dose on Day 1, followed by 50 mg once daily for all indications except esophageal candidiasis.
- For esophageal candidiasis, use 50 mg once daily with no loading dose.

Pediatric Patients [3 months to 17 years of age] (2.3):

- Dosing should be based on the patient's body surface area.
- For all indications, administer a single 70-mg/m² loading dose on Day 1, followed by 50 mg/m² once daily thereafter.
- **Maximum loading dose and daily maintenance dose should not exceed 70 mg, regardless of the patient's calculated dose.**

Dosing With Rifampin and Other Inducers of Drug Clearance (2.5):

- Use 70-mg once daily dose for adult patients on rifampin.
- Consider dose increase to 70 mg once daily for adult patients on nevirapine, efavirenz, carbamazepine, dexamethasone, or phenytoin.
- Pediatric patients receiving these same concomitant medications may also require an increase in dose to 70 mg/m² once daily (maximum daily dose not to exceed 70 mg).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Vials: 50 or 70 mg lyophilized powder (plus allowance for overfill). (3)

CONTRAINDICATIONS

- CANGIDAS is contraindicated in patients with hypersensitivity to any component of this product. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Use with cyclosporine: Limit use to patients for whom potential benefit outweighs potential risk. Monitor patients who develop abnormal liver function tests (LFTs) during concomitant therapy and evaluate risk/benefit of continuing CANGIDAS. (5.1)
- Hepatic effects: Can cause abnormalities in LFTs and isolated cases of clinically significant hepatic dysfunction, hepatitis, or hepatic failure. Monitor patients who develop abnormal LFTs for evidence of worsening hepatic function, and evaluate risk/benefit of continuing CANGIDAS. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

- **Adults:** Most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) are diarrhea, pyrexia, ALT/AST increased, blood alkaline phosphatase increased, and blood potassium decreased. (6.1)
- **Pediatric patients:** Most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) are pyrexia, diarrhea, rash, ALT/AST increased, blood potassium decreased, hypotension, and chills. (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Pediatric use: Safety and efficacy in neonates and infants less than 3 months old have not been established. (8.4)
- Hepatic impairment: Reduce dose for adult patients with moderate hepatic impairment (35 mg once daily, with a 70-mg loading dose on Day 1 where appropriate). No data are available in adults with severe impairment or in pediatric patients with any degree of impairment. (8.6, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions for Use in All Patients
- 2.2 Recommended Dosing in Adult Patients [≥ 18 years of age]
- 2.3 Recommended Dosing in Pediatric Patients [3 months to 17 years of age]
- 2.4 Patients with Hepatic Impairment
- 2.5 Patients Receiving Concomitant Inducers of Drug Clearance
- 2.6 Preparation and Reconstitution for Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Concomitant Use with Cyclosporine
- 5.2 Hepatic Effects

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience in Adults
- 6.2 Clinical Trials Experience in Pediatric Patients (3 months to 17 years of age)
- 6.3 Overall Safety Experience of CANGIDAS in Clinical Trials
- 6.4 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Hepatic Impairment

8.7 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Empirical Therapy in Febrile, Neutropenic Patients
- 14.2 Candidemia and the Following other *Candida* Infections: Intra-Abdominal Abscesses, Peritonitis and Pleural Space Infections
- 14.3 Esophageal Candidiasis (and information on oropharyngeal candidiasis)
- 14.4 Invasive Aspergillosis
- 14.5 Pediatric Patients

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CANCIDAS¹ is indicated in adults and pediatric patients (3 months and older) for:

- Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile, neutropenic patients
- Treatment of candidemia and the following *Candida* infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections. CANCIDAS has not been studied in endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to *Candida*.
- Treatment of esophageal candidiasis [see *Clinical Studies* (14.3)]
- Treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (e.g., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole). CANCIDAS has not been studied as initial therapy for invasive aspergillosis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Use in All Patients

CANCIDAS should be administered by slow intravenous (IV) infusion over approximately 1 hour. CANCIDAS should not be administered by IV bolus administration.

Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medications, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medications. DO NOT USE DILUENTS CONTAINING DEXTROSE (α -D-GLUCOSE), as CANCIDAS is not stable in diluents containing dextrose.

2.2 Recommended Dosing in Adult Patients [≥ 18 years of age]

The usual dose is 50 mg once daily (following a 70-mg loading dose for most indications). The safety and efficacy of a dose of 150 mg daily (range: 1 to 51 days; median: 14 days) have been studied in 100 adult patients with candidemia and other *Candida* infections. The efficacy of CANCIDAS at this higher dose was not significantly better than the efficacy of the 50-mg daily dose of CANCIDAS. The efficacy of doses higher than 50 mg daily in the other adult patients for whom CANCIDAS is indicated is not known [see *Clinical Studies* (14.2)].

Empirical Therapy

A single 70-mg loading dose should be administered on Day 1, followed by 50 mg once daily thereafter. Duration of treatment should be based on the patient's clinical response. Empirical therapy should be continued until resolution of neutropenia. Patients found to have a fungal infection should be treated for a minimum of 14 days; treatment should continue for at least 7 days after both neutropenia and clinical symptoms are resolved. If the 50-mg dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg.

Candidemia and Other *Candida* Infections [see *Clinical Studies* (14.2)]

A single 70-mg loading dose should be administered on Day 1, followed by 50 mg once daily thereafter. Duration of treatment should be dictated by the patient's clinical and microbiological response. In general, antifungal therapy should continue for at least 14 days after the last positive culture. Patients who remain persistently neutropenic may warrant a longer course of therapy pending resolution of the neutropenia.

Esophageal Candidiasis

The dose is 50 mg once daily for 7 to 14 days after symptom resolution. A 70-mg loading dose has not been studied for this indication. Because of the risk of relapse of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV infections, suppressive oral therapy could be considered [see *Clinical Studies* (14.3)].

¹ Registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
Copyright © 2001, 2008, 2009 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved

Invasive Aspergillosis

A single 70-mg loading dose should be administered on Day 1, followed by 50 mg once daily thereafter. Duration of treatment should be based upon the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response.

2.3 Recommended Dosing in Pediatric Patients [3 months to 17 years of age]

For all indications, a single 70-mg/m² loading dose should be administered on Day 1, followed by 50 mg/m² once daily thereafter. **The maximum loading dose and the daily maintenance dose should not exceed 70 mg, regardless of the patient's calculated dose.** Dosing in pediatric patients (3 months to 17 years of age) should be based on the patient's body surface area (BSA) as calculated by the Mosteller Formula [see References (15)]:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

Following calculation of the patient's BSA, the loading dose in milligrams should be calculated as BSA (m²) X 70 mg/m². The maintenance dose in milligrams should be calculated as BSA (m²) X 50 mg/m².

Duration of treatment should be individualized to the indication, as described for each indication in adults [see Dosage and Administration (2.2)]. If the 50-mg/m² daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m² daily (not to exceed 70 mg).

2.4 Patients with Hepatic Impairment

Adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6) do not need a dosage adjustment. For adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), CANCIDAS 35 mg once daily is recommended based upon pharmacokinetic data [see Clinical Pharmacology (12.3)]. However, where recommended, a 70-mg loading dose should still be administered on Day 1. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9) and in pediatric patients with any degree of hepatic impairment.

2.5 Patients Receiving Concomitant Inducers of Drug Clearance

Adult patients on rifampin should receive 70 mg of CANCIDAS once daily. Adult patients on nevirapine, efavirenz, carbamazepine, dexamethasone, or phenytoin may require an increase in dose to 70 mg of CANCIDAS once daily [see Drug Interactions (7)].

When CANCIDAS is co-administered to pediatric patients with inducers of drug clearance, such as rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCIDAS dose of 70 mg/m² once daily (not to exceed 70 mg) should be considered [see Drug Interactions (7)].

2.6 Preparation and Reconstitution for Administration

Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medications, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medications. DO NOT USE DILUENTS CONTAINING DEXTROSE (α-D-GLUCOSE), as CANCIDAS is not stable in diluents containing dextrose.

Preparation of CANCIDAS for Infusion

- A. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- B. Aseptically add 10.8 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, Sterile Water for Injection, Bacteriostatic Water for Injection with methylparaben and propylparaben, or Bacteriostatic Water for Injection with 0.9% benzyl alcohol to the vial.

Each vial of CANCIDAS contains an intentional overfill of CANCIDAS. Thus, the drug concentration of the resulting solution is listed in Table 1 below.

TABLE 1
Information for Preparation of CANCIDAS

CANCIDAS vial	Total Drug Content (including overfill)	Reconstitution Volume to be added	Resulting Concentration following Reconstitution
50 mg	54.6 mg	10.8 mL	5 mg/mL
70 mg	75.6 mg	10.8 mL	7 mg/mL

The white to off-white cake will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discoloration during reconstitution and prior to infusion. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.

The reconstituted solution may be stored for up to one hour at $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ($\leq 77^{\circ}\text{F}$).

CANCIDAS vials are for single use only; the remaining solution should be discarded.

- C. Aseptically transfer the appropriate volume (mL) of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 mL of 0.9%, 0.45%, or 0.225% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (mL) of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9%, 0.45%, or 0.225% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/mL.

This infusion solution must be used within 24 hours if stored at $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ($\leq 77^{\circ}\text{F}$) or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Special Considerations for Pediatric Patients >3 Months of Age

Follow the reconstitution procedures described above using either the 70-mg or 50-mg vial to create the reconstituted solution [see *Dosage and Administration* (2.3)]. From the reconstituted solution in the vial, remove the volume of drug equal to the calculated loading dose or calculated maintenance dose based on a concentration of 7 mg/mL (if reconstituted from the 70-mg vial) or a concentration of 5 mg/mL (if reconstituted from the 50-mg vial).

The choice of vial should be based on total milligram dose of drug to be administered to the pediatric patient. To help ensure accurate dosing, it is recommended for pediatric doses less than 50 mg that 50-mg vials (with a concentration of 5 mg/mL) be used if available. The 70-mg vial should be reserved for pediatric patients requiring doses greater than 50 mg.

The maximum loading dose and the daily maintenance dose should not exceed 70 mg, regardless of the patient's calculated dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CANCIDAS 50 mg is a white to off-white powder/cake for infusion in a vial with a red aluminum band and a plastic cap. CANCIDAS 50-mg vial contains 54.6 mg of caspofungin.

CANCIDAS 70 mg is a white to off-white powder/cake for infusion in a vial with a yellow/orange aluminum band and a plastic cap. CANCIDAS 70-mg vial contains 75.6 mg of caspofungin.

4 CONTRAINDICATIONS

CANCIDAS is contraindicated in patients with hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to any component of this product [see *Adverse Reactions* (6)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Concomitant Use with Cyclosporine

Concomitant use of CANCIDAS with cyclosporine should be limited to patients for whom the potential benefit outweighs the potential risk. In one clinical study, 3 of 4 healthy adult subjects who received CANCIDAS 70 mg on Days 1 through 10, and also received two 3 mg/kg doses of cyclosporine 12 hours apart on Day 10, developed transient elevations of alanine transaminase (ALT) on Day 11 that were 2 to 3 times the upper limit of normal (ULN). In a separate panel of adult subjects in the same study, 2 of 8 who received CANCIDAS 35 mg daily for 3 days and cyclosporine (two 3 mg/kg doses administered 12 hours apart) on Day 1 had small increases in ALT (slightly above the ULN) on Day 2. In both groups,

elevations in aspartate transaminase (AST) paralleled ALT elevations, but were of lesser magnitude. In another clinical study, 2 of 8 healthy men developed transient ALT elevations of less than 2X ULN. In this study, cyclosporine (4 mg/kg) was administered on Days 1 and 12, and CANCIDAS was administered (70 mg) daily on Days 3 through 13. In one subject, the ALT elevation occurred on Days 7 and 9 and, in the other subject, the ALT elevation occurred on Day 19. These elevations returned to normal by Day 27. In all groups, elevations in AST paralleled ALT elevations but were of lesser magnitude. In these clinical studies, cyclosporine (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses) increased the AUC of caspofungin by approximately 35%.

In a retrospective postmarketing study, 40 immunocompromised patients, including 37 transplant recipients, were treated with CANCIDAS and cyclosporine for 1 to 290 days (median 17.5 days). Fourteen patients (35%) developed transaminase elevations >5X upper limit of normal or >3X baseline during concomitant therapy or the 14-day follow-up period; five were considered possibly related to concomitant therapy. One patient had elevated bilirubin considered possibly related to concomitant therapy. No patient developed clinical evidence of hepatotoxicity or serious hepatic events. Discontinuations due to laboratory abnormalities in hepatic enzymes from any cause occurred in four patients. Of these, 2 were considered possibly related to therapy with CANCIDAS and/or cyclosporine as well as to other possible causes.

In the prospective invasive aspergillosis and compassionate use studies, there were 4 adult patients treated with CANCIDAS (50 mg/day) and cyclosporine for 2 to 56 days. None of these patients experienced increases in hepatic enzymes.

Given the limitations of these data, CANCIDAS and cyclosporine should only be used concomitantly in those patients for whom the potential benefit outweighs the potential risk. Patients who develop abnormal liver function tests during concomitant therapy should be monitored and the risk/benefit of continuing therapy should be evaluated.

5.2 Hepatic Effects

Laboratory abnormalities in liver function tests have been seen in healthy volunteers and in adult and pediatric patients treated with CANCIDAS. In some adult and pediatric patients with serious underlying conditions who were receiving multiple concomitant medications with CANCIDAS, isolated cases of clinically significant hepatic dysfunction, hepatitis, and hepatic failure have been reported; a causal relationship to CANCIDAS has not been established. Patients who develop abnormal liver function tests during CANCIDAS therapy should be monitored for evidence of worsening hepatic function and evaluated for risk/benefit of continuing CANCIDAS therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in detail in another section of the labeling:

- Hepatic effects [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

Anaphylaxis has been reported during administration of CANCIDAS. Possible histamine-mediated symptoms have been reported including reports of rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of CANCIDAS cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does provide a basis for identifying adverse reactions that appear to be related to drug use and for approximating rates.

6.1 Clinical Trials Experience in Adults

The overall safety of CANCIDAS was assessed in 1865 adult individuals who received single or multiple doses of CANCIDAS: 564 febrile, neutropenic patients (empirical therapy study); 382 patients with candidemia and/or intra-abdominal abscesses, peritonitis, or pleural space infections (including 4 patients with chronic disseminated candidiasis); 297 patients with esophageal and/or oropharyngeal candidiasis; 228 patients with invasive aspergillosis; and 394 individuals in phase I studies. In the empirical therapy study patients had undergone hematopoietic stem-cell transplantation or chemotherapy. In the studies involving patients with documented *Candida* infections, the majority of the patients had serious underlying medical conditions (e.g., hematologic or other malignancy, recent major surgery, HIV) requiring multiple concomitant medications. Patients in the noncomparative *Aspergillus* studies often had serious

predisposing medical conditions (e.g., bone marrow or peripheral stem cell transplants, hematologic malignancy, solid tumors or organ transplants) requiring multiple concomitant medications.

Empirical Therapy

In the randomized, double-blinded empirical therapy study, patients received either CANCIDAS 50 mg/day (following a 70-mg loading dose) or AmBisome² (amphotericin B liposome for injection, 3 mg/kg/day). In this study clinical or laboratory hepatic adverse reactions were reported in 39% and 45% of patients in the CANCIDAS and AmBisome groups, respectively. Also reported was an isolated, serious adverse reaction of hyperbilirubinemia considered possibly related to CANCIDAS. Adverse reactions occurring in $\geq 7.5\%$ of the patients in either treatment group are presented in Table 2.

TABLE 2
Adverse Reactions Among Patients with Persistent Fever and Neutropenia*

Incidence $\geq 7.5\%$ for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term		
Adverse Reaction (MedDRA v10.1 System Organ Class and Preferred Term)	CANCIDAS [†] N=564 (percent)	AmBisome [‡] N=547 (percent)
All Systems, Any Adverse Reaction	95	97
Investigations	58	63
Alanine Aminotransferase Increased	18	20
Blood Alkaline Phosphatase Increased	15	23
Blood Potassium Decreased	15	23
Aspartate Aminotransferase Increased	14	17
Blood Bilirubin Increased	10	14
Blood Albumin Decreased	7	8
Blood Magnesium Decreased	7	9
Blood Glucose Increased	6	9
Bilirubin Conjugated Increased	5	9
Blood Urea Increased	4	8
Blood Creatinine Increased	3	11
General Disorders and Administration Site Conditions	57	63
Pyrexia	27	29
Chills	23	31
Edema Peripheral	11	12
Mucosal Inflammation	6	8
Gastrointestinal Disorders	50	55
Diarrhea	20	16
Nausea	11	20
Abdominal Pain	9	11
Vomiting	9	17
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	47	49
Cough	11	10
Dyspnea	9	10
Rales	7	8
Infections and Infestations	45	42
Pneumonia	11	10
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	42	37
Rash	16	14
Nervous System Disorders	25	27
Headache	11	12
Metabolism and Nutrition Disorders	21	24
Hypokalemia	6	8
Vascular Disorders	20	23
Hypotension	6	10
Cardiac Disorders	16	19
Tachycardia	7	9

Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse reaction.

* Regardless of causality

[†] 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of treatment; daily dose was increased to 70 mg for 73 patients.

[‡] 3 mg/kg/day; daily dose was increased to 5 mg/kg for 74 patients.

² Registered trademark of Gilead Sciences, Inc.

The proportion of patients who experienced an infusion-related adverse reaction (defined as a systemic event, such as pyrexia, chills, flushing, hypotension, hypertension, tachycardia, dyspnea, tachypnea, rash, or anaphylaxis, that developed during the study therapy infusion and one hour following infusion) was significantly lower in the group treated with CANCIDAS (35%) than in the group treated with AmBisome (52%).

To evaluate the effect of CANCIDAS and AmBisome on renal function, nephrotoxicity was defined as doubling of serum creatinine relative to baseline or an increase of ≥ 1 mg/dL in serum creatinine if baseline serum creatinine was above the upper limit of the normal range. Among patients whose baseline creatinine clearance was >30 mL/min, the incidence of nephrotoxicity was significantly lower in the group treated with CANCIDAS (3%) than in the group treated with AmBisome (12%). Clinical renal events, regardless of causality, were similar between CANCIDAS (75/564, 13%) and AmBisome (85/547, 16%).

Candidemia and Other Candida Infections

In the randomized, double-blinded invasive candidiasis study, patients received either CANCIDAS 50 mg/day (following a 70-mg loading dose) or amphotericin B 0.6 to 1 mg/kg/day. Adverse reactions occurring in $\geq 10\%$ of the patients in either treatment group are presented in Table 3.

TABLE 3
Adverse Reactions Among Patients with Candidemia or other *Candida* Infections †**
Incidence $\geq 10\%$ for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term

Adverse Reaction (MedDRA v10.1 System Organ Class and Preferred Term)	CANCIDAS 50 mg [‡] N=114 (percent)	Amphotericin B N=125 (percent)
All Systems, Any Adverse Reaction	96	99
Investigations	67	82
Blood Potassium Decreased	23	32
Blood Alkaline Phosphatase Increased	21	32
Hemoglobin Decreased	18	23
Alanine Aminotransferase Increased	16	15
Aspartate Aminotransferase Increased	16	14
Blood Bilirubin Increased	13	17
Hematocrit Decreased	13	18
Blood Creatinine Increased	11	28
Red Blood Cells Urine Positive	10	10
Blood Urea Increased	9	23
Bilirubin Conjugated Increased	8	14
Gastrointestinal Disorders	49	53
Vomiting	17	16
Diarrhea	14	10
Nausea	9	17
Infections and Infestations	48	54
Septic Shock	11	9
Pneumonia	4	10
General Disorders and Administration Site Conditions	47	63
Pyrexia	13	33
Edema Peripheral	11	12
Chills	9	30
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	40	54
Respiratory Failure	11	12
Pleural Effusion	9	14
Tachypnea	1	11
Cardiac Disorders	26	34
Tachycardia	8	12
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	25	28
Rash	4	10
Vascular Disorders	25	38
Hypotension	10	16
Blood and Lymphatic System Disorders	15	13
Anemia	11	9

Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse reaction.

* Intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections.

† Regardless of causality

‡ Patients received CANCIDAS 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of their treatment.

The proportion of patients who experienced an infusion-related adverse reaction (defined as a systemic event, such as pyrexia, chills, flushing, hypotension, hypertension, tachycardia, dyspnea, tachypnea, rash, or anaphylaxis, that developed during the study therapy infusion and one hour following infusion) was significantly lower in the group treated with CANCIDAS (20%) than in the group treated with amphotericin B (49%).

To evaluate the effect of CANCIDAS and amphotericin B on renal function, nephrotoxicity was defined as doubling of serum creatinine relative to baseline or an increase of ≥ 1 mg/dL in serum creatinine if baseline serum creatinine was above the upper limit of the normal range. In a subgroup of patients whose baseline creatinine clearance was >30 mL/min, the incidence of nephrotoxicity was significantly lower in the group treated with CANCIDAS than in the group treated with amphotericin B.

In a second randomized, double-blinded invasive candidiasis study, patients received either CANCIDAS 50 mg/day (following a 70-mg loading dose) or CANCIDAS 150 mg/day. The proportion of patients who experienced any adverse reaction was similar in the 2 treatment groups; however, this study was not large enough to detect differences in rare or unexpected adverse events. Adverse reactions occurring in $\geq 5\%$ of the patients in either treatment group are presented in Table 4.

TABLE 4
Adverse Reactions Among Patients with Candidemia or other *Candida* Infections^{*,†}
Incidence $\geq 5\%$ for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term

Adverse Reaction (MedDRA v11.0 System Organ Class and Preferred Term)	CANCIDAS 50 mg [‡] N=104 (percent)	CANCIDAS 150 mg N=100 (percent)
All Systems, Any Adverse Reaction	83	83
Infections and Infestations	44	43
Septic Shock	13	14
Pneumonia	5	7
Sepsis	5	7
General Disorders and Administration Site Conditions	33	27
Pyrexia	6	6
Gastrointestinal Disorders	30	33
Vomiting	11	6
Diarrhea	6	7
Nausea	5	7
Investigations	28	35
Alkaline Phosphatase Increased	12	9
Aspartate Aminotransferase Increased	6	9
Blood potassium decreased	6	8
Alanine Aminotransferase Increased	4	7
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	23	26
Respiratory Failure	6	2
Vascular Disorders	19	18
Hypotension	7	3
Hypertension	5	6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	15	15
Decubitus Ulcer	3	5

Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse event

* Intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections.

† Regardless of causality

‡ Patients received CANCIDAS 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of their treatment.

Esophageal Candidiasis and Oropharyngeal Candidiasis

Adverse reactions occurring in $\geq 10\%$ of patients with esophageal and/or oropharyngeal candidiasis are presented in Table 5.

TABLE 5
Adverse Reactions Among Patients with Esophageal and/or Oropharyngeal Candidiasis*
Incidence $\geq 10\%$ for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term

Adverse Reaction (MedDRA v10.1 System Organ Class and Preferred Term)	CANCIDAS 50 mg [†] N=83 (percent)	Fluconazole IV 200 mg [†] N=94 (percent)
--	---	--

All Systems, Any Adverse Reaction	90	93
Gastrointestinal Disorders	58	50
Diarrhea	27	18
Nausea	15	15
Investigations	53	61
Hemoglobin Decreased	21	16
Hematocrit Decreased	18	16
Aspartate Aminotransferase Increased	13	19
Blood Alkaline Phosphatase Increased	13	17
Alanine Aminotransferase Increased	12	17
White Blood Cell Count Decreased	12	19
General Disorders and Administration Site Conditions	31	36
Pyrexia	21	21
Vascular Disorders	19	15
Phlebitis	18	11
Nervous System Disorders	18	17
Headache	15	9

Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse reaction.

*Regardless of causality

†Derived from a comparator-controlled clinical study.

Invasive Aspergillosis

In an open-label, noncomparative aspergillosis study, in which 69 patients received CANCIDAS (70-mg loading dose on Day 1 followed by 50 mg daily), the following treatment-emergent adverse reactions were observed with an incidence of $\geq 12.5\%$: blood alkaline phosphatase increased (22%), hypotension (20%), respiratory failure (20%), pyrexia (17%), diarrhea (15%), nausea (15%), headache (15%), rash (13%), aspergillosis (13%), alanine aminotransferase increased (13%), aspartate aminotransferase increased (13%), blood bilirubin increased (13%), and blood potassium decreased (13%). Also reported infrequently in this patient population were pulmonary edema, ARDS (adult respiratory distress syndrome), and radiographic infiltrates.

6.2 Clinical Trials Experience in Pediatric Patients (3 months to 17 years of age)

The overall safety of CANCIDAS was assessed in 171 pediatric patients who received single or multiple doses of CANCIDAS. The distribution among the 153 pediatric patients who were over the age of 3 months was as follows: 104 febrile, neutropenic patients; 38 patients with candidemia and/or intra-abdominal abscesses, peritonitis, or pleural space infections; 1 patient with esophageal candidiasis; and 10 patients with invasive aspergillosis. The overall safety profile of CANCIDAS in pediatric patients is comparable to that in adult patients. Table 6 shows the incidence of adverse reactions reported in $\geq 7.5\%$ of pediatric patients in clinical studies.

One patient (0.6%) receiving CANCIDAS, and three patients (12%) receiving AmBisome developed a serious drug-related adverse reaction. Two patients (1%) were discontinued from CANCIDAS and three patients (12%) were discontinued from AmBisome due to a drug-related adverse reaction. The proportion of patients who experienced an infusion-related adverse reaction (defined as a systemic event, such as pyrexia, chills, flushing, hypotension, hypertension, tachycardia, dyspnea, tachypnea, rash, or anaphylaxis, that developed during the study therapy infusion and one hour following infusion) was 22% in the group treated with CANCIDAS and 35% in the group treated with AmBisome.

TABLE 6
Adverse Reactions Among Pediatric Patients (0 months to 17 years of age)*

Incidence $\geq 7.5\%$ for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term

Adverse Reaction (MedDRA v10.0 System Organ Class and Preferred Term)	Noncomparative Clinical Studies	Comparator-Controlled Clinical Study of Empirical Therapy	
	CANCIDAS Any Dose N=115 (percent)	CANCIDAS 50 mg/m ² [†] N=56 (percent)	AmBisome 3 mg/kg N=26 (percent)
All Systems, Any Adverse Reaction	95	96	89
Investigations	55	41	50
Blood Potassium Decreased	18	9	27
Aspartate Aminotransferase Increased	17	2	12
Alanine Aminotransferase Increased	14	5	12
Blood Potassium Increased	3	0	8
Protein Total Decreased	0	0	8

General Disorders and Administration Site Conditions	47	59	42
Pyrexia	29	30	23
Chills	10	13	8
Mucosal Inflammation	10	4	4
Edema	3	4	8
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	43	32	27
Respiratory Distress	8	0	4
Cough	6	9	8
Gastrointestinal Disorders	42	41	35
Diarrhea	17	7	15
Vomiting	8	11	12
Abdominal Pain	7	4	12
Nausea	4	4	8
Infections and Infestations	40	30	35
Central Line Infection	1	9	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	33	41	39
Pruritus	7	6	8
Rash	6	23	8
Erythema	4	9	0
Vascular Disorders	24	21	19
Hypotension	12	9	8
Hypertension	10	9	4
Metabolism and Nutrition Disorders	22	11	23
Hypokalemia	8	5	4
Cardiac Disorders	17	13	19
Tachycardia	4	11	19
Nervous System Disorders	13	16	8
Headache	5	9	4
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	11	14	12
Back Pain	4	0	8
Blood and Lymphatic System Disorders	10	2	15
Anemia	2	0	8
Immune System Disorders	7	7	12
Graft Versus Host Disease	1	4	8

Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse reaction.

* Regardless of causality

† 70 mg/m² on Day 1, then 50 mg/m² once daily for the remainder of the treatment.

6.3 Overall Safety Experience of CANCIDAS in Clinical Trials

The overall safety of CANCIDAS was assessed in 2036 individuals (including 1642 adult or pediatric patients and 394 volunteers) from 34 clinical studies. These individuals received single or multiple (once daily) doses of CANCIDAS, ranging from 5 mg to 210 mg. Full safety data is available from 1951 individuals, as the safety data from 85 patients enrolled in 2 compassionate use studies was limited solely to serious adverse reactions. Treatment emergent adverse reactions, regardless of causality, which occurred in ≥5% of all individuals who received CANCIDAS in these trials, are shown in Table 7.

Overall, 1665 of the 1951 (85%) patients/volunteers who received CANCIDAS experienced an adverse reaction.

TABLE 7
Treatment-Emergent* Adverse Reactions in Patients Who Received CANCIDAS in Clinical Trials[†]
Incidence ≥5% for at Least One Treatment Group by System Organ Class or Preferred Term

Adverse Reaction [‡] (MedDRA v10 System Organ Class and Preferred Term)	CANCIDAS (N = 1951)	
	n	(%)
All Systems, Any Adverse Reaction	1665	(85)
Investigations	901	(46)
Alanine Aminotransferase Increased	258	(13)
Aspartate Aminotransferase Increased	233	(12)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	232	(12)
Blood Potassium Decreased	220	(11)
Blood Bilirubin Increased	117	(6)
General Disorders and Administration Site Conditions	843	(43)
Pyrexia	381	(20)
Chills	192	(10)
Edema Peripheral	110	(6)
Gastrointestinal Disorders	754	(39)
Diarrhea	273	(14)

Nausea	166	(9)
Vomiting	146	(8)
Abdominal Pain	112	(6)
Infections and Infestations	730	(37)
Pneumonia	115	(6)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	613	(31)
Cough	111	(6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	520	(27)
Rash	159	(8)
Erythema	98	(5)
Nervous System Disorders	412	(21)
Headache	193	(10)
Vascular Disorders	344	(18)
Hypotension	118	(6)

* Defined as an adverse reaction, regardless of causality, while on CANCIDAS or during the 14-day post-CANCIDAS follow-up period.

† Incidence for each preferred term is ≥5% among individuals who received at least 1 dose of CANCIDAS.

‡ Within any system organ class, individuals may experience more than 1 adverse event.

Clinically significant adverse reactions, regardless of causality or incidence which occurred in less than 5% of patients are listed below.

- **Blood and lymphatic system disorders:** anemia, coagulopathy, febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia
- **Cardiac disorders:** arrhythmia, atrial fibrillation, bradycardia, cardiac arrest, myocardial infarction, tachycardia
- **Gastrointestinal disorders:** abdominal distension, abdominal pain upper, constipation, dyspepsia
- **General disorders and administration site conditions:** asthenia, fatigue, infusion site pain/pruritus/swelling, mucosal inflammation, edema
- **Hepatobiliary disorders:** hepatic failure, hepatomegaly, hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, jaundice
- **Infections and infestations:** bacteremia, sepsis, urinary tract infection
- **Metabolic and nutrition disorders:** anorexia, decreased appetite, fluid overload, hypomagnesemia, hypercalcemia, hyperglycemia, hypokalemia
- **Musculoskeletal, connective tissue, and bone disorders:** arthralgia, back pain, pain in extremity
- **Nervous system disorders:** convulsion, dizziness, somnolence, tremor
- **Psychiatric disorders:** anxiety, confusional state, depression, insomnia
- **Renal and urinary disorders:** hematuria, renal failure
- **Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:** dyspnea, epistaxis, hypoxia, tachypnea
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema, petechiae, skin lesion, urticaria
- **Vascular disorders:** flushing, hypertension, phlebitis

6.4 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been identified during the post-approval use of CANCIDAS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- **Gastrointestinal disorders:** pancreatitis
- **Hepatobiliary disorders:** hepatic necrosis
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema multiforme, Stevens-Johnson, skin exfoliation
- **Renal and urinary disorders:** clinically significant renal dysfunction
- **General disorders and administration site conditions:** swelling and peripheral edema

7 DRUG INTERACTIONS

[See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

In clinical studies, caspofungin did not induce the CYP3A4 metabolism of other drugs. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes.

Clinical studies in adult healthy volunteers show that the pharmacokinetics of CANCIDAS are not altered by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. CANCIDAS has no effect on the pharmacokinetics of itraconazole, amphotericin B, or the active metabolite of mycophenolate. Cyclosporine: In two adult clinical studies, cyclosporine (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses) increased the AUC of caspofungin by approximately 35%. CANCIDAS did not increase the plasma levels of cyclosporine. There were transient increases in liver ALT and AST when CANCIDAS and cyclosporine were co-administered [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Tacrolimus: For patients receiving CANCIDAS and tacrolimus, standard monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate tacrolimus dosage adjustments are recommended.

Rifampin: Adult patients on rifampin should receive 70 mg of CANCIDAS daily.

Other inducers of drug clearance:

Adults: When CANCIDAS is co-administered to adult patients with inducers of drug clearance, such as efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, use of a daily dose of 70 mg of CANCIDAS should be considered.

Pediatric Patients: When CANCIDAS is co-administered to pediatric patients with inducers of drug clearance, such as rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCIDAS dose of 70 mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies with the use of CANCIDAS in pregnant women. In animal studies, caspofungin caused embryofetal toxicity, including increased resorptions, increased peri-implantation loss, and incomplete ossification at multiple fetal sites. CANCIDAS should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In offspring born to pregnant rats treated with caspofungin at doses comparable to the human dose based on body surface area comparisons, there was incomplete ossification of the skull and torso and increased incidences of cervical rib. There was also an increase in resorptions and peri-implantation losses. In pregnant rabbits treated with caspofungin at doses comparable to 2 times the human dose based on body surface area comparisons, there was an increased incidence of incomplete ossification of the talus/calcaneus in offspring and increases in fetal resorptions. Caspofungin crossed the placenta in rats and rabbits and was detectable in fetal plasma.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether caspofungin is present in human milk. Caspofungin was found in the milk of lactating, drug-treated rats. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when caspofungin is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CANCIDAS in pediatric patients 3 months to 17 years of age are supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, pharmacokinetic data in pediatric patients, and additional data from prospective studies in pediatric patients 3 months to 17 years of age for the following indications [see *Indications and Usage* (1)]:

- Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile, neutropenic patients.
- Treatment of candidemia and the following *Candida* infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections.
- Treatment of esophageal candidiasis.
- Treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (e.g., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole).

The efficacy and safety of CANCIDAS has not been adequately studied in prospective clinical trials involving neonates and infants under 3 months of age. Although limited pharmacokinetic data were collected in neonates and infants below 3 months of age, these data are insufficient to establish a safe and effective dose of caspofungin in the treatment of neonatal candidiasis. Invasive candidiasis in neonates has a higher rate of CNS and multi-organ involvement than in older patients; the ability of

CANCIDAS to penetrate the blood-brain barrier and to treat patients with meningitis and endocarditis is unknown.

CANCIDAS has not been studied in pediatric patients with endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to *Candida*. CANCIDAS has also not been studied as initial therapy for invasive aspergillosis in pediatric patients.

In clinical trials, 171 pediatric patients (0 months to 17 years of age), including 18 patients who were less than 3 months of age, were given intravenous CANCIDAS. Pharmacokinetic studies enrolled a total of 66 pediatric patients, and an additional 105 pediatric patients received CANCIDAS in safety and efficacy studies [see *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14.5)]. The majority of the pediatric patients received CANCIDAS at a once-daily maintenance dose of 50 mg/m² for a mean duration of 12 days (median 9, range 1-87 days). In all studies, safety was assessed by the investigator throughout study therapy and for 14 days following cessation of study therapy. The most common adverse reactions in pediatric patients treated with CANCIDAS were pyrexia (29%), blood potassium decreased (15%), diarrhea (14%), increased aspartate aminotransferase (12%), rash (12%), increased alanine aminotransferase (11%), hypotension (11%), and chills (11%) [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Postmarketing hepatobiliary adverse reactions have been reported in pediatric patients with serious underlying medical conditions [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CANCIDAS did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Although the number of elderly patients was not large enough for a statistical analysis, no overall differences in safety or efficacy were observed between these and younger patients. Plasma concentrations of caspofungin in healthy older men and women (≥ 65 years of age) were increased slightly (approximately 28% in AUC) compared to young healthy men. A similar effect of age on pharmacokinetics was seen in patients with candidemia or other *Candida* infections (intra-abdominal abscesses, peritonitis, or pleural space infections). No dose adjustment is recommended for the elderly; however, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

Adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6) do not need a dosage adjustment. For adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), CANCIDAS 35 mg once daily is recommended based upon pharmacokinetic data [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. However, where recommended, a 70-mg loading dose should still be administered on Day 1 [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9) and in pediatric patients 3 months to 17 years of age with any degree of hepatic impairment.

8.7 Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment. Caspofungin is not dialyzable; thus, supplementary dosing is not required following hemodialysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

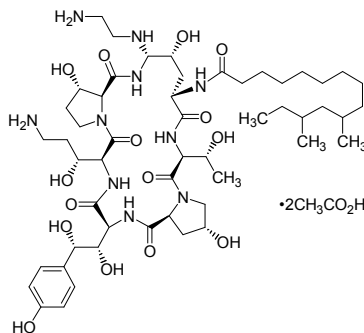
In 6 healthy subjects who received a single 210-mg dose, no significant adverse reactions were reported. Multiple doses above 150 mg daily have not been studied. Caspofungin is not dialyzable. The minimum lethal dose of caspofungin in rats was 50 mg/kg, a dose which is equivalent to 10 times the recommended daily dose based on relative body surface area comparison.

In clinical trials, one pediatric patient (16 years of age) unintentionally received a single dose of caspofungin of 113 mg (on Day 1), followed by 80 mg daily for an additional 7 days. No clinically significant adverse reactions were reported.

11 DESCRIPTION

CANCIDAS is a sterile, lyophilized product for intravenous (IV) infusion that contains a semisynthetic lipopeptide (echinocandin) compound synthesized from a fermentation product of *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS is an echinocandin that inhibits the synthesis of β (1,3)-D-glucan, an integral component of the fungal cell wall.

CANCIDAS (caspofungin acetate) is 1-[(4*R*,5*S*)-5-[(2-aminoethyl)amino]-*N*²-(10,12-dimethyl-1-oxotetradecyl)-4-hydroxy-L-ornithine]-5-[(3*R*)-3-hydroxy-L-ornithine] pneumocandin B₀ diacetate (salt). CANCIDAS 50 mg also contains: 39 mg sucrose, 26 mg mannitol, glacial acetic acid, and sodium hydroxide. CANCIDAS 70 mg also contains 54 mg sucrose, 36 mg mannitol, glacial acetic acid, and sodium hydroxide. Caspofungin acetate is a hygroscopic, white to off-white powder. It is freely soluble in water and methanol, and slightly soluble in ethanol. The pH of a saturated aqueous solution of caspofungin acetate is approximately 6.6. The empirical formula is C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅•2C₂H₄O₂ and the formula weight is 1213.42. The structural formula is:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Caspofungin is an antifungal drug [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Adult and pediatric pharmacokinetic parameters are presented in Table 8.

Distribution

Plasma concentrations of caspofungin decline in a polyphasic manner following single 1-hour IV infusions. A short α -phase occurs immediately postinfusion, followed by a β -phase (half-life of 9 to 11 hours) that characterizes much of the profile and exhibits clear log-linear behavior from 6 to 48 hours postdose during which the plasma concentration decreases 10-fold. An additional, longer half-life phase, γ -phase, (half-life of 40-50 hours), also occurs. Distribution, rather than excretion or biotransformation, is the dominant mechanism influencing plasma clearance. Caspofungin is extensively bound to albumin (~97%), and distribution into red blood cells is minimal. Mass balance results showed that approximately 92% of the administered radioactivity was distributed to tissues by 36 to 48 hours after a single 70-mg dose of [³H] caspofungin acetate. There is little excretion or biotransformation of caspofungin during the first 30 hours after administration.

Metabolism

Caspofungin is slowly metabolized by hydrolysis and N-acetylation. Caspofungin also undergoes spontaneous chemical degradation to an open-ring peptide compound, L-747969. At later time points (≥ 5 days postdose), there is a low level (≤ 7 picomoles/mg protein, or $\leq 1.3\%$ of administered dose) of covalent binding of radiolabel in plasma following single-dose administration of [³H] caspofungin acetate, which may be due to two reactive intermediates formed during the chemical degradation of caspofungin to L-747969. Additional metabolism involves hydrolysis into constitutive amino acids and their degradates, including dihydroxyhomotyrosine and N-acetyl-dihydroxyhomotyrosine. These two tyrosine derivatives are found only in urine, suggesting rapid clearance of these derivatives by the kidneys.

Excretion

Two single-dose radiolabeled pharmacokinetic studies were conducted. In one study, plasma, urine, and feces were collected over 27 days, and in the second study plasma was collected over 6 months. Plasma concentrations of radioactivity and of caspofungin were similar during the first 24 to 48 hours postdose; thereafter drug levels fell more rapidly. In plasma, caspofungin concentrations fell below the limit of quantitation after 6 to 8 days postdose, while radiolabel fell below the limit of quantitation at 22.3 weeks postdose. After single intravenous administration of [³H] caspofungin acetate, excretion of caspofungin and its metabolites in humans was 35% of dose in feces and 41% of dose in urine. A small

amount of caspofungin is excreted unchanged in urine (~1.4% of dose). Renal clearance of parent drug is low (~0.15 mL/min) and total clearance of caspofungin is 12 mL/min.

Special Populations

Renal Impairment

In a clinical study of single 70-mg doses, caspofungin pharmacokinetics were similar in healthy adult volunteers with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 mL/min) and control subjects. Moderate (creatinine clearance 31 to 49 mL/min), severe (creatinine clearance 5 to 30 mL/min), and end-stage (creatinine clearance <10 mL/min and dialysis dependent) renal impairment moderately increased caspofungin plasma concentrations after single-dose administration (range: 30 to 49% for AUC). However, in adult patients with invasive aspergillosis, candidemia, or other *Candida* infections (intra-abdominal abscesses, peritonitis, or pleural space infections) who received multiple daily doses of CANCEL 50 mg, there was no significant effect of mild to end-stage renal impairment on caspofungin concentrations. No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment. Caspofungin is not dialyzable, thus supplementary dosing is not required following hemodialysis.

Hepatic Impairment

Plasma concentrations of caspofungin after a single 70-mg dose in adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6) were increased by approximately 55% in AUC compared to healthy control subjects. In a 14-day multiple-dose study (70 mg on Day 1 followed by 50 mg daily thereafter), plasma concentrations in adult patients with mild hepatic impairment were increased modestly (19 to 25% in AUC) on Days 7 and 14 relative to healthy control subjects. No dosage adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment.

Adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9) who received a single 70-mg dose of CANCEL had an average plasma caspofungin increase of 76% in AUC compared to control subjects. A dosage reduction is recommended for adult patients with moderate hepatic impairment based upon these pharmacokinetic data [see *Dosage and Administration* (2.4)].

There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score >9) or in pediatric patients with any degree of hepatic impairment.

Gender

Plasma concentrations of caspofungin in healthy adult men and women were similar following a single 70-mg dose. After 13 daily 50-mg doses, caspofungin plasma concentrations in women were elevated slightly (approximately 22% in area under the curve [AUC]) relative to men. No dosage adjustment is necessary based on gender.

Race

Regression analyses of patient pharmacokinetic data indicated that no clinically significant differences in the pharmacokinetics of caspofungin were seen among Caucasians, Blacks, and Hispanics. No dosage adjustment is necessary on the basis of race.

Geriatric Patients

Plasma concentrations of caspofungin in healthy older men and women (>65 years of age) were increased slightly (approximately 28% AUC) compared to young healthy men after a single 70-mg dose of caspofungin. In patients who were treated empirically or who had candidemia or other *Candida* infections (intra-abdominal abscesses, peritonitis, or pleural space infections), a similar modest effect of age was seen in older patients relative to younger patients. No dosage adjustment is necessary for the elderly [see *Use in Specific Populations* (8.5)].

Pediatric Patients

CANCEL has been studied in five prospective studies involving pediatric patients under 18 years of age, including three pediatric pharmacokinetic studies [initial study in adolescents (12-17 years of age) and children (2-11 years of age) followed by a study in younger patients (3-23 months of age) and then followed by a study in neonates and infants (<3 months)] [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Pharmacokinetic parameters following multiple doses of CANCEL in pediatric and adult patients are presented in Table 8.

TABLE 8
Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Doses of CANCEL
in Pediatric (3 months to 17 years) and Adult Patients

Population	N	Daily Dose	Pharmacokinetic Parameters (Mean ± Standard Deviation)
------------	---	------------	---

			AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	C _{1hr} (µg/mL)	C _{24hr} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)*	CI (mL/min)
PEDIATRIC PATIENTS							
Adolescents, Aged 12-17 years	8	50 mg/m ²	124.9 ± 50.4	14.0 ± 6.9	2.4 ± 1.0	11.2 ± 1.7	12.6 ± 5.5
Children, Aged 2-11 years	9	50 mg/m ²	120.0 ± 33.4	16.1 ± 4.2	1.7 ± 0.8	8.2 ± 2.4	6.4 ± 2.6
Young Children, Aged 3-23 months	8	50 mg/m ²	131.2 ± 17.7	17.6 ± 3.9	1.7 ± 0.7	8.8 ± 2.1	3.2 ± 0.4
ADULT PATIENTS							
Adults with Esophageal Candidiasis	6 [†]	50 mg	87.3 ± 30.0	8.7 ± 2.1	1.7 ± 0.7	13.0 ± 1.9	10.6 ± 3.8
Adults receiving Empirical Therapy	119 [‡]	50 mg [§]	--	8.0 ± 3.4	1.6 ± 0.7	--	--

* Harmonic Mean ± jackknife standard deviation

† N=5 for C_{1hr} and AUC_{0-24hr}; N=6 for C_{24hr}

‡ N=117 for C_{24hr}; N=119 for C_{1hr}

§ Following an initial 70-mg loading dose on day 1

Drug Interactions [see Drug Interactions (7)]

Studies *in vitro* show that caspofungin acetate is not an inhibitor of any enzyme in the cytochrome P450 (CYP) system. In clinical studies, caspofungin did not induce the CYP3A4 metabolism of other drugs. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes.

Clinical studies in adult healthy volunteers show that the pharmacokinetics of CANCEIDAS are not altered by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. CANCEIDAS has no effect on the pharmacokinetics of itraconazole, amphotericin B, or the active metabolite of mycophenolate.

Cyclosporine: In two adult clinical studies, cyclosporine (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses) increased the AUC of caspofungin by approximately 35%. CANCEIDAS did not increase the plasma levels of cyclosporine. There were transient increases in liver ALT and AST when CANCEIDAS and cyclosporine were co-administered [see Warnings and Precautions (5.1)].

Tacrolimus: CANCEIDAS reduced the blood AUC₀₋₁₂ of tacrolimus (FK-506, Prograf³) by approximately 20%, peak blood concentration (C_{max}) by 16%, and 12-hour blood concentration (C_{12hr}) by 26% in healthy adult subjects when tacrolimus (2 doses of 0.1 mg/kg 12 hours apart) was administered on the 10th day of CANCEIDAS 70 mg daily, as compared to results from a control period in which tacrolimus was administered alone. For patients receiving both therapies, standard monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate tacrolimus dosage adjustments are recommended.

Rifampin: A drug-drug interaction study with rifampin in adult healthy volunteers has shown a 30% decrease in caspofungin trough concentrations. Adult patients on rifampin should receive 70 mg of CANCEIDAS daily.

Other inducers of drug clearance

Adults: In addition, results from regression analyses of adult patient pharmacokinetic data suggest that co-administration of other inducers of drug clearance (efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine) with CANCEIDAS may result in clinically meaningful reductions in caspofungin concentrations. It is not known which drug clearance mechanism involved in caspofungin disposition may be inducible. When CANCEIDAS is co-administered to adult patients with inducers of drug clearance, such as efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, use of a daily dose of 70 mg of CANCEIDAS should be considered.

Pediatric patients: In pediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with CANCEIDAS may result in clinically meaningful reductions in caspofungin trough concentrations. This finding may indicate that pediatric patients will have similar reductions with inducers as seen in adults. When CANCEIDAS is co-administered to pediatric patients with inducers of drug clearance, such as rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCEIDAS dose of 70 mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Caspofungin, an echinocandin, inhibits the synthesis of β (1,3)-D-glucan, an essential component of the cell wall of susceptible *Aspergillus* species and *Candida* species. β (1,3)-D-glucan is not present in

³ Registered trademark of Astellas Pharma, Inc.

mammalian cells. Caspofungin has shown activity against *Candida* species and in regions of active cell growth of the hyphae of *Aspergillus fumigatus*.

Activity in vitro

Caspofungin has been shown to be active **both in vitro and in clinical infections** against most strains of the following microorganisms:

Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus
Aspergillus terreus
Candida albicans
Candida glabrata
Candida guilliermondii
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida tropicalis

Susceptibility Testing Methods [see References (15)]

Aspergillus Species and Other Filamentous fungi

No interpretive criteria have been established for *Aspergillus* species and other filamentous fungi.

Candida Species

The interpretive standards for caspofungin against *Candida* species are applicable only to tests performed using Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) microbroth dilution reference method M27A for MIC (partial inhibition endpoint) read at 24 hours.

Broth Microdilution Techniques: Quantitative methods are used to determine antifungal minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of *Candida* spp. to antifungal agents. MICs should be determined using a standardized procedure at 24 hours [see References (15)]. Standardized procedures are based on a microdilution method (broth) with standardized inoculum concentrations and standardized concentrations of caspofungin powder. The MIC values should be interpreted according to the criteria provided in Table 9.

TABLE 9
Susceptibility Interpretive Criteria for Caspofungin

Pathogen	Broth Microdilution MIC* (µg/mL) at 24 hours		
	S	I	R
<i>Candida</i> species	≤2	(†)	(†)

* A report of "Susceptible" indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable.

† The current absence of data on caspofungin-resistant isolates precludes defining any categories other than "Susceptible." Isolates yielding test results suggestive of a "Non-Susceptible" category should be retested, and if the result is confirmed, the isolate should be submitted to a reference laboratory for further testing.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality control organisms to control the technical aspects of the test procedures. Standard caspofungin powder should provide the following range of values noted in Table 10.

NOTE: Quality control microorganisms are specific strains of organisms with intrinsic biological properties relating to resistance mechanisms and their genetic expression within fungi; the specific strains used for microbiological control are not clinically significant.

TABLE 10
Acceptable Quality Control Ranges* for Caspofungin to be used in Validation of Susceptibility Test Results

QC strain	Broth microdilution (MIC in µg/mL) at 24-hour
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC [†] 22019	0.25 – 1.0
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12 – 1.0

* Quality control ranges have not been established for this strain/antifungal agent combination due to their extensive interlaboratory variation during initial quality control studies.

† ATCC is a registered trademark of the American Type Culture Collection.

Activity in vivo

Caspofungin was active when parenterally administered to immunocompetent and immunosuppressed mice as long as 24 hours after disseminated infections with *C. albicans*, in which the endpoints were prolonged survival of infected mice and reduction of *C. albicans* from target organs. Caspofungin, administered parenterally to immunocompetent and immunosuppressed rodents, as long as 24 hours after disseminated or pulmonary infection with *Aspergillus fumigatus*, has shown prolonged survival, which has not been consistently associated with a reduction in mycological burden.

Drug Resistance

A caspofungin MIC of ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (Susceptible) indicates that the *Candida* isolate is likely to be inhibited if caspofungin therapeutic concentrations are achieved; there is insufficient treatment outcome information on isolates with reduced caspofungin susceptibility to define categories other than susceptible. Breakthrough infections with *Candida* isolates requiring caspofungin concentrations > 2 $\mu\text{g/mL}$ for growth inhibition have developed in a mouse model of *C. albicans* infection and in some patients with *Candida* infections. Some of these isolates had mutations in the FKS1 gene. The incidence of drug resistance by various clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* species is unknown.

Drug Interactions

Studies *in vitro* and *in vivo* of caspofungin, in combination with amphotericin B, suggest no antagonism of antifungal activity against either *A. fumigatus* or *C. albicans*. The clinical significance of these results is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of caspofungin.

Caspofungin did not show evidence of mutagenic or genotoxic potential when evaluated in the following *in vitro* assays: bacterial (Ames) and mammalian cell (V79 Chinese hamster lung fibroblasts) mutagenesis assays, the alkaline elution/rat hepatocyte DNA strand break test, and the chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary cells. Caspofungin was not genotoxic when assessed in the mouse bone marrow chromosomal test at doses up to 12.5 mg/kg (equivalent to a human dose of 1 mg/kg based on body surface area comparisons), administered intravenously.

Fertility and reproductive performance were not affected by the intravenous administration of caspofungin to rats at doses up to 5 mg/kg. At 5 mg/kg exposures were similar to those seen in patients treated with the 70-mg dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In one 5-week study in monkeys at doses which produced exposures approximately 4 to 6 times those seen in adult patients treated with a 70-mg dose, scattered small foci of subcapsular necrosis were observed microscopically in the livers of some animals (2/8 monkeys at 5 mg/kg and 4/8 monkeys at 8 mg/kg); however, this histopathological finding was not seen in another study of 27 weeks duration at similar doses.

No treatment-related findings were seen in a 5-week study in infant monkeys at doses which produced exposures approximately 3 times those achieved in pediatric patients receiving a maintenance dose of 50 mg/m² daily.

14 CLINICAL STUDIES

The results of the adult clinical studies are presented by indications in Section 14.1 to 14.4. Results of pediatric clinical trials are in Section 14.5.

14.1 Empirical Therapy in Febrile, Neutropenic Patients

A double-blind study enrolled 1111 febrile, neutropenic (< 500 cells/mm³) patients who were randomized to treatment with daily doses of CANGIDAS (50 mg/day following a 70-mg loading dose on Day 1) or AmBisome (3 mg/kg/day). Patients were stratified based on risk category (high-risk patients had undergone allogeneic stem cell transplantation or had relapsed acute leukemia) and on receipt of prior

antifungal prophylaxis. Twenty-four percent of patients were high risk and 56% had received prior antifungal prophylaxis. Patients who remained febrile or clinically deteriorated following 5 days of therapy could receive 70 mg/day of CANCIDAS or 5 mg/kg/day of AmBisome. Treatment was continued to resolution of neutropenia (but not beyond 28 days unless a fungal infection was documented).

An overall favorable response required meeting each of the following criteria: no documented breakthrough fungal infections up to 7 days after completion of treatment, survival for 7 days after completion of study therapy, no discontinuation of the study drug because of drug-related toxicity or lack of efficacy, resolution of fever during the period of neutropenia, and successful treatment of any documented baseline fungal infection.

Based on the composite response rates, CANCIDAS was as effective as AmBisome in empirical therapy of persistent febrile neutropenia (see Table 11).

TABLE 11
Favorable Response of Patients with Persistent Fever and Neutropenia

	CANCIDAS*	AmBisome*	% Difference (Confidence Interval)†
Number of Patients‡	556	539	
Overall Favorable Response	190 (33.9%)	181 (33.7%)	0.2 (-5.6, 6.0)
No documented breakthrough fungal infection	527 (94.8%)	515 (95.5%)	-0.8
Survival 7 days after end of treatment	515 (92.6%)	481 (89.2%)	3.4
No discontinuation due to toxicity or lack of efficacy	499 (89.7%)	461 (85.5%)	4.2
Resolution of fever during neutropenia	229 (41.2%)	223 (41.4%)	-0.2

* CANCIDAS: 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of treatment (daily dose increased to 70 mg for 73 patients);

AmBisome: 3 mg/kg/day (daily dose increased to 5 mg/kg for 74 patients).

† Overall Response: estimated % difference adjusted for strata and expressed as CANCIDAS – AmBisome (95.2% CI); Individual criteria presented above are not mutually exclusive. The percent difference calculated as CANCIDAS – AmBisome.

‡ Analysis population excluded subjects who did not have fever or neutropenia at study entry.

The rate of successful treatment of documented baseline infections, a component of the primary endpoint, was not statistically different between treatment groups.

The response rates did not differ between treatment groups based on either of the stratification variables: risk category or prior antifungal prophylaxis.

14.2 Candidemia and the Following other *Candida* Infections: Intra-Abdominal Abscesses, Peritonitis and Pleural Space Infections

In a randomized, double-blind study, patients with a proven diagnosis of invasive candidiasis received daily doses of CANCIDAS (50 mg/day following a 70-mg loading dose on Day 1) or amphotericin B deoxycholate (0.6 to 0.7 mg/kg/day for non-neutropenic patients and 0.7 to 1 mg/kg/day for neutropenic patients). Patients were stratified by both neutropenic status and APACHE II score. Patients with *Candida* endocarditis, meningitis, or osteomyelitis were excluded from this study.

Patients who met the entry criteria and received one or more doses of IV study therapy were included in the modified intention-to-treat [MITT] analysis of response at the end of IV study therapy. A favorable response at this time point required both symptom/sign resolution/improvement and microbiological clearance of the *Candida* infection.

Two hundred thirty-nine patients were enrolled. Patient disposition is shown in Table 12.

TABLE 12
Disposition in Candidemia and Other *Candida* Infections
(Intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections)

	CANCIDAS*	Amphotericin B
Randomized patients	114	125
Patients completing study†	63 (55.3%)	69 (55.2%)
DISCONTINUATIONS OF STUDY†		
All Study Discontinuations	51 (44.7%)	56 (44.8%)
Study Discontinuations due to clinical adverse events	39 (34.2%)	43 (34.4%)
Study Discontinuations due to laboratory adverse events	0 (0%)	1 (0.8%)
DISCONTINUATIONS OF STUDY THERAPY		
All Study Therapy Discontinuations	48 (42.1%)	58 (46.4%)
Study Therapy Discontinuations due to clinical adverse events	30 (26.3%)	37 (29.6%)
Study Therapy Discontinuations due to laboratory adverse events	1 (0.9%)	7 (5.6%)
Study Therapy Discontinuations due to all drug-related‡ adverse events	3 (2.6%)	29 (23.2%)

* Patients received CANCIDAS 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of their treatment.

† Study defined as study treatment period and 6-8 week follow-up period.

‡ Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely drug-related.

Of the 239 patients enrolled, 224 met the criteria for inclusion in the MITT population (109 treated with CANCIDAS and 115 treated with amphotericin B). Of these 224 patients, 186 patients had candidemia (92 treated with CANCIDAS and 94 treated with amphotericin B). The majority of the patients with candidemia were non-neutropenic (87%) and had an APACHE II score less than or equal to 20 (77%) in both arms. Most candidemia infections were caused by *C. albicans* (39%), followed by *C. parapsilosis* (20%), *C. tropicalis* (17%), *C. glabrata* (8%), and *C. krusei* (3%).

At the end of IV study therapy, CANCIDAS was comparable to amphotericin B in the treatment of candidemia in the MITT population. For the other efficacy time points (Day 10 of IV study therapy, end of all antifungal therapy, 2-week post-therapy follow-up, and 6- to 8-week post-therapy follow-up), CANCIDAS was as effective as amphotericin B.

Outcome, relapse and mortality data are shown in Table 13.

TABLE 13
Outcomes, Relapse, & Mortality in Candidemia and Other *Candida* Infections (Intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections)

	CANCIDAS*	Amphotericin B	% Difference [†] after adjusting for strata (Confidence Interval) [‡]
Number of MITT [§] patients	109	115	
FAVORABLE OUTCOMES (MITT) AT THE END OF IV STUDY THERAPY			
All MITT patients	81/109 (74.3%)	78/115 (67.8%)	7.5 (-5.4, 20.3)
Candidemia	67/92 (72.8%)	63/94 (67.0%)	7.0 (-7.0, 21.1)
Neutropenic	6/14 (43%)	5/10 (50%)	
Non-neutropenic	61/78 (78%)	58/84 (69%)	
Endophthalmitis	0/1	2/3	
Multiple Sites	4/5	4/4	
Blood / Pleural	1/1	1/1	
Blood / Peritoneal	1/1	1/1	
Blood / Urine	-	1/1	
Peritoneal / Pleural	1/2	-	
Abdominal / Peritoneal	-	1/1	
Subphrenic / Peritoneal	1/1	-	
DISSEMINATED INFECTIONS, RELAPSES AND MORTALITY			
Disseminated Infections in neutropenic patients	4/14 (28.6%)	3/10 (30.0%)	
All relapses [¶]	7/81 (8.6%)	8/78 (10.3%)	
Culture-confirmed relapse	5/81 (6%)	2/78 (3%)	
Overall study [#] mortality in MITT	36/109 (33.0%)	35/115 (30.4%)	
Mortality during study therapy	18/109 (17%)	13/115 (11%)	
Mortality attributed to <i>Candida</i>	4/109 (4%)	7/115 (6%)	

* Patients received CANCIDAS 70 mg on Day 1, then 50 mg once daily for the remainder of their treatment.

† Calculated as CANCIDAS – amphotericin B

‡ 95% CI for candidemia, 95.6% for all patients

§ Modified intention-to-treat

¶ Includes all patients who either developed a culture-confirmed recurrence of *Candida* infection or required antifungal therapy for the treatment of a proven or suspected *Candida* infection in the follow-up period.

Study defined as study treatment period and 6-8 week follow-up period.

In this study, the efficacy of CANCIDAS in patients with intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space *Candida* infections was evaluated in 19 non-neutropenic patients. Two of these patients had concurrent candidemia. *Candida* was part of a polymicrobial infection that required adjunctive surgical drainage in 11 of these 19 patients. A favorable response was seen in 9 of 9 patients with peritonitis, 3 of 4 with abscesses (liver, parasplenic, and urinary bladder abscesses), 2 of 2 with pleural space infections, 1 of 2 with mixed peritoneal and pleural infection, 1 of 1 with mixed abdominal abscess and peritonitis, and 0 of 1 with *Candida* pneumonia.

Overall, across all sites of infection included in the study, the efficacy of CANCIDAS was comparable to that of amphotericin B for the primary endpoint.

In this study, the efficacy data for CANCIDAS in neutropenic patients with candidemia were limited. In a separate compassionate use study, 4 patients with hepatosplenic candidiasis received prolonged therapy with CANCIDAS following other long-term antifungal therapy; three of these patients had a favorable response.

In a second randomized, double-blind study, 197 patients with proven invasive candidiasis received CANCIDAS 50 mg/day (following a 70-mg loading dose on Day 1) or CANCIDAS 150 mg/day. The diagnostic criteria, evaluation time points, and efficacy endpoints were similar to those employed in the

prior study. Patients with *Candida* endocarditis, meningitis, or osteomyelitis were excluded. Although this study was designed to compare the safety of the two doses, it was not large enough to detect differences in rare or unexpected adverse events [see *Adverse Reactions* (6.1)]. A significant improvement in efficacy with the 150-mg daily dose was not seen when compared to the 50-mg dose.

14.3 Esophageal Candidiasis (and information on oropharyngeal candidiasis)

The safety and efficacy of CANCIDAS in the treatment of esophageal candidiasis was evaluated in one large, controlled, noninferiority, clinical trial and two smaller dose-response studies.

In all 3 studies, patients were required to have symptoms and microbiological documentation of esophageal candidiasis; most patients had advanced AIDS (with CD4 counts <50/mm³).

Of the 166 patients in the large study who had culture-confirmed esophageal candidiasis at baseline, 120 had *Candida albicans* and 2 had *Candida tropicalis* as the sole baseline pathogen whereas 44 had mixed baseline cultures containing *C. albicans* and one or more additional *Candida* species.

In the large, randomized, double-blind study comparing CANCIDAS 50 mg/day versus intravenous fluconazole 200 mg/day for the treatment of esophageal candidiasis, patients were treated for an average of 9 days (range 7-21 days). Favorable overall response at 5 to 7 days following discontinuation of study therapy required both complete resolution of symptoms and significant endoscopic improvement. The definition of endoscopic response was based on severity of disease at baseline using a 4-grade scale and required at least a two-grade reduction from baseline endoscopic score or reduction to grade 0 for patients with a baseline score of 2 or less.

The proportion of patients with a favorable overall response was comparable for CANCIDAS and fluconazole as shown in Table 14.

TABLE 14
Favorable Response Rates for Patients with Esophageal Candidiasis*

	CANCIDAS	Fluconazole	% Difference† (95% CI)
Day 5-7 post-treatment	66/81 (81.5%)	80/94 (85.1%)	-3.6 (-14.7, 7.5)

* Analysis excluded patients without documented esophageal candidiasis or patients not receiving at least 1 day of study therapy.

† Calculated as CANCIDAS – fluconazole

The proportion of patients with a favorable symptom response was also comparable (90.1% and 89.4% for CANCIDAS and fluconazole, respectively). In addition, the proportion of patients with a favorable endoscopic response was comparable (85.2% and 86.2% for CANCIDAS and fluconazole, respectively).

As shown in Table 15, the esophageal candidiasis relapse rates at the Day 14 post-treatment visit were similar for the two groups. At the Day 28 post-treatment visit, the group treated with CANCIDAS had a numerically higher incidence of relapse; however, the difference was not statistically significant.

TABLE 15
Relapse Rates at 14 and 28 Days Post-Therapy in Patients with Esophageal Candidiasis at Baseline

	CANCIDAS	Fluconazole	% Difference* (95% CI)
Day 14 post-treatment	7/66 (10.6%)	6/76 (7.9%)	2.7 (-6.9, 12.3)
Day 28 post-treatment	18/64 (28.1%)	12/72 (16.7%)	11.5 (-2.5, 25.4)

* Calculated as CANCIDAS – fluconazole

In this trial, which was designed to establish noninferiority of CANCIDAS to fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis, 122 (70%) patients also had oropharyngeal candidiasis. A favorable response was defined as complete resolution of all symptoms of oropharyngeal disease and all visible oropharyngeal lesions. The proportion of patients with a favorable oropharyngeal response at the 5- to 7-day post-treatment visit was numerically lower for CANCIDAS; however, the difference was not statistically significant. Oropharyngeal candidiasis relapse rates at Day 14 and Day 28 post-treatment visits were statistically significantly higher for CANCIDAS than for fluconazole. The results are shown in Table 16.

TABLE 16
Oropharyngeal Candidiasis Response Rates at 5 to 7 Days Post-Therapy and Relapse Rates at 14 and 28 Days Post-Therapy in Patients with Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis at Baseline

	CANCIDAS	Fluconazole	% Difference* (95% CI)
Response Rate Day 5-7 post-treatment	40/56 (71.4%)	55/66 (83.3%)	-11.9 (-26.8, 3.0)
Relapse Rate Day 14 post-treatment	17/40 (42.5%)	7/53 (13.2%)	29.3 (11.5, 47.1)
Relapse Rate Day 28 post-treatment	23/39 (59.0%)	18/51 (35.3%)	23.7 (3.4, 43.9)

* Calculated as CANCIDAS – fluconazole

The results from the two smaller dose-ranging studies corroborate the efficacy of CANCIDAS for esophageal candidiasis that was demonstrated in the larger study.

CANCIDAS was associated with favorable outcomes in 7 of 10 esophageal *C. albicans* infections refractory to at least 200 mg of fluconazole given for 7 days, although the *in vitro* susceptibility of the infecting isolates to fluconazole was not known.

14.4 Invasive Aspergillosis

Sixty-nine patients between the ages of 18 and 80 with invasive aspergillosis were enrolled in an open-label, noncomparative study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of CANCIDAS. Enrolled patients had previously been refractory to or intolerant of other antifungal therapy(ies). Refractory patients were classified as those who had disease progression or failed to improve despite therapy for at least 7 days with amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole, or an investigational azole with reported activity against *Aspergillus*. Intolerance to previous therapy was defined as a doubling of creatinine (or creatinine ≥ 2.5 mg/dL while on therapy), other acute reactions, or infusion-related toxicity. To be included in the study, patients with pulmonary disease must have had definite (positive tissue histopathology or positive culture from tissue obtained by an invasive procedure) or probable (positive radiographic or computed tomography evidence with supporting culture from bronchoalveolar lavage or sputum, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay, and/or polymerase chain reaction) invasive aspergillosis. Patients with extrapulmonary disease had to have definite invasive aspergillosis. The definitions were modeled after the Mycoses Study Group Criteria [see References (15)]. Patients were administered a single 70-mg loading dose of CANCIDAS and subsequently dosed with 50 mg daily. The mean duration of therapy was 33.7 days, with a range of 1 to 162 days.

An independent expert panel evaluated patient data, including diagnosis of invasive aspergillosis, response and tolerability to previous antifungal therapy, treatment course on CANCIDAS, and clinical outcome.

A favorable response was defined as either complete resolution (complete response) or clinically meaningful improvement (partial response) of all signs and symptoms and attributable radiographic findings. Stable, nonprogressive disease was considered to be an unfavorable response.

Among the 69 patients enrolled in the study, 63 met entry diagnostic criteria and had outcome data; and of these, 52 patients received treatment for >7 days. Fifty-three (84%) were refractory to previous antifungal therapy and 10 (16%) were intolerant. Forty-five patients had pulmonary disease and 18 had extrapulmonary disease. Underlying conditions were hematologic malignancy (N=24), allogeneic bone marrow transplant or stem cell transplant (N=18), organ transplant (N=8), solid tumor (N=3), or other conditions (N=10). All patients in the study received concomitant therapies for their other underlying conditions. Eighteen patients received tacrolimus and CANCIDAS concomitantly, of whom 8 also received mycophenolate mofetil.

Overall, the expert panel determined that 41% (26/63) of patients receiving at least one dose of CANCIDAS had a favorable response. For those patients who received >7 days of therapy with CANCIDAS, 50% (26/52) had a favorable response. The favorable response rates for patients who were either refractory to or intolerant of previous therapies were 36% (19/53) and 70% (7/10), respectively. The response rates among patients with pulmonary disease and extrapulmonary disease were 47% (21/45) and 28% (5/18), respectively. Among patients with extrapulmonary disease, 2 of 8 patients who also had definite, probable, or possible CNS involvement had a favorable response. Two of these 8 patients had progression of disease and manifested CNS involvement while on therapy.

CANCIDAS is effective for the treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of itraconazole, amphotericin B, and/or lipid formulations of amphotericin B. However, the efficacy of CANCIDAS for initial treatment of invasive aspergillosis has not been evaluated in comparator-controlled clinical studies.

14.5 Pediatric Patients

The safety and efficacy of CANCIDAS were evaluated in pediatric patients 3 months to 17 years of age in two prospective, multicenter clinical trials.

The first study, which enrolled 82 patients between 2 to 17 years of age, was a randomized, double-blind study comparing CANCIDAS (50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 [not to exceed 70 mg daily]) to AmBisome (3 mg/kg IV daily) in a 2:1 treatment fashion (56 on

caspofungin, 26 on AmBisome) as empirical therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. The study design and criteria for efficacy assessment were similar to the study in adult patients [see *Clinical Studies* (14.1)]. Patients were stratified based on risk category (high-risk patients had undergone allogeneic stem cell transplantation or had relapsed acute leukemia). Twenty-seven percent of patients in both treatment groups were high risk. Favorable overall response rates of pediatric patients with persistent fever and neutropenia are presented in Table 17.

TABLE 17
Favorable Overall Response Rates of Pediatric Patients with Persistent Fever and Neutropenia

	CANCIDAS	AmBisome*
Number of Patients	56	25
Overall Favorable Response	26/56 (46.4%)	8/25 (32.0%)
High risk	9/15 (60.0%)	0/7 (0.0%)
Low risk	17/41 (41.5%)	8/18 (44.4%)

*One patient excluded from analysis due to no fever at study entry.

The second study was a prospective, open-label, non-comparative study estimating the safety and efficacy of caspofungin in pediatric patients (ages 3 months to 17 years) with candidemia and other *Candida* infections, esophageal candidiasis, and invasive aspergillosis (as salvage therapy). The study employed diagnostic criteria which were based on established EORTC/MSG criteria of proven or probable infection; these criteria were similar to those criteria employed in the adult studies for these various indications. Similarly, the efficacy time points and endpoints used in this study were similar to those employed in the corresponding adult studies [see *Clinical Studies* (14.2, 14.3, and 14.4)]. All patients received CANCIDAS at 50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 (not to exceed 70 mg daily). Among the 49 enrolled patients who received CANCIDAS, 48 were included in the efficacy analysis (one patient excluded due to not having a baseline *Aspergillus* or *Candida* infection). Of these 48 patients, 37 had candidemia or other *Candida* infections, 10 had invasive aspergillosis, and 1 patient had esophageal candidiasis. Most candidemia and other *Candida* infections were caused by *C. albicans* (35%), followed by *C. parapsilosis* (22%), *C. tropicalis* (14%), and *C. glabrata* (11%). The favorable response rate, by indication, at the end of caspofungin therapy was as follows: 30/37 (81%) in candidemia or other *Candida* infections, 5/10 (50%) in invasive aspergillosis, and 1/1 in esophageal candidiasis.

15 REFERENCES

1. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter).
2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard M38-A2 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
3. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A3 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
4. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97:135-144.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

CANCIDAS 50 mg is a white to off-white powder/cake for infusion in a vial with a red aluminum band and a plastic cap.

NDC 0006-3822-10 supplied as one single-use vial.

CANCIDAS 70 mg is a white to off-white powder/cake for infusion in a vial with a yellow/orange aluminum band and a plastic cap.

NDC 0006-3823-10 supplied as one single-use vial.

Storage and Handling

Vials

The lyophilized vials should be stored refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F).

Reconstituted Concentrate

Reconstituted CANCIDAS in the vial may be stored at $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ($\leq 77^{\circ}\text{F}$) for one hour prior to the preparation of the patient infusion solution.

Diluted Product

The final patient infusion solution in the IV bag or bottle can be stored at $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ($\leq 77^{\circ}\text{F}$) for 24 hours or at 2 to 8°C (36 to 46°F) for 48 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Inform patients that there have been isolated reports of serious hepatic effects from CANCIDAS therapy. Physicians will assess the risk/benefit of continuing CANCIDAS therapy if abnormal liver function tests occur during treatment.
- Inform patients that CANCIDAS can cause hypersensitivity reactions, including rash, facial swelling, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm.

Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Issued June 2010

9915001

516198Z 055A-06/10 3822/3823

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 50 mg caspofungin (as acetate).

Each 50 mg vial contains 35.7 mg of sucrose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white compact, lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

- Treatment of invasive candidiasis in adult or paediatric patients.
- Treatment of invasive aspergillosis in adult or paediatric patients who are refractory to or intolerant of amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B and/or itraconazole. Refractoriness is defined as progression of infection or failure to improve after a minimum of 7 days of prior therapeutic doses of effective antifungal therapy.
- Empirical therapy for presumed fungal infections (such as *Candida* or *Aspergillus*) in febrile, neutropaenic adult or paediatric patients.

4.2 Posology and method of administration

CANCIDAS should be initiated by a physician experienced in the management of invasive fungal infections.

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by slow intravenous infusion over approximately 1 hour. Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medicines, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products. DO NOT USE DILUENTS CONTAINING GLUCOSE, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. For reconstitution directions see section 6.6.

Both 70 mg and 50 mg vials are available.

CANCIDAS should be given as a single daily infusion.

Dosage in adult patients

A single 70 mg loading dose should be administered on Day-1, followed by 50 mg daily thereafter. In patients weighing more than 80 kg, after the initial 70 mg loading dose, CANCIDAS 70 mg daily is recommended (see section 5.2). No dosage adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

Dosage in paediatric patients (12 months to 17 years)

In paediatric patients (12 months to 17 years of age), dosing should be based on the patient's body surface area (see Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller¹ Formula). For all indications, a single 70-mg/m² loading dose (not to exceed an actual dose of 70 mg) should be administered on Day 1, followed by 50 mg/m² daily thereafter (not to exceed an actual dose of 70 mg daily). If the 50-mg/m² daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg).

The efficacy and safety of CANCIDAS have not been sufficiently studied in clinical trials involving neonates and infants below 12 months of age. Caution is advised when treating this age group. Limited data suggest that CANCIDAS at 25 mg/m² daily in neonates and infants (less than 3 months of age) and 50 mg/m² daily in young children (3 to 11 months of age) can be considered (see section 5.2).

Duration of treatment

Duration of empirical therapy should be based on the patient's clinical response. Therapy should be continued until up to 72 hours after resolution of neutropaenia (ANC $\geq$ 500). Patients found to have a fungal infection should be treated for a minimum of 14 days and treatment should continue for at least 7 days after both neutropaenia and clinical symptoms are resolved.

Duration of treatment of invasive candidiasis should be based upon the patient's clinical and microbiological response. After signs and symptoms of invasive candidiasis have improved and cultures have become negative, a switch to oral antifungal therapy may be considered. In general, antifungal therapy should continue for at least 14 days after the last positive culture.

Duration of treatment of invasive aspergillosis is determined on a case by case basis and should be based upon the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response. In general, treatment should continue for at least 7 days after resolution of symptoms.

Dosage in elderly patients

In elderly patients (65 years of age or more), the area under the curve (AUC) is increased by approximately 30 %. However, no systematic dosage adjustment is required. There is limited treatment experience in patients 65 years of age and older.

Dosage in patients with renal impairment

No dosage adjustment is necessary based on renal impairment (see section 5.2).

Dosage in patients with hepatic insufficiency

For adult patients with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 6), no dosage adjustment is needed. For adult patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 7 to 9), CANCIDAS 35 mg daily is recommended based upon pharmacokinetic data. An initial 70 mg loading dose should be administered on Day-1. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score greater than 9) and in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency (see section 4.4).

Co-administration with inducers of metabolic enzymes

Limited data suggest that an increase in the daily dose of CANCIDAS to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered when co-administering CANCIDAS in adult patients with certain inducers of metabolic enzymes (see section 4.5). When CANCIDAS is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with these same inducers of metabolic enzymes (see

¹ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

section 4.5), a CANCIDAS dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Limited data suggest that less common non-*Candida* yeasts and non-*Aspergillus* moulds are not covered by caspofungin. The efficacy of caspofungin against these fungal pathogens has not been established.

Concomitant use of CANCIDAS with cyclosporin has been evaluated in healthy adult volunteers and in adult patients. Some healthy adult volunteers who received two 3 mg/kg doses of cyclosporin with caspofungin showed transient increases in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) that resolved with discontinuation of the treatment. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with CANCIDAS and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse events were noted. These data suggest that CANCIDAS can be used in patients receiving cyclosporin when the potential benefit outweighs the potential risk. Close monitoring of liver enzymes should be considered if CANCIDAS and cyclosporin are used concomitantly.

In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 and 75 %, respectively. A reduction of the daily dose to 35 mg is recommended for adults with moderate hepatic impairment. There is no clinical experience in adults with severe hepatic insufficiency or in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency. A higher exposure than in moderate hepatic insufficiency is expected and CANCIDAS should be used with caution in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

The safety information on treatment durations longer than 4 weeks is limited.

This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Studies *in vitro* show that caspofungin acetate is not an inhibitor of any enzyme in the cytochrome P450 (CYP) system. In clinical studies, caspofungin did not induce the CYP3A4 metabolism of other substances. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes. However, caspofungin has been shown to interact with other medicinal products in pharmacological and clinical studies (see below).

In two clinical studies performed in healthy adult subjects, cyclosporin A (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses 12 hours apart) increased the AUC of caspofungin by approximately 35 %. These AUC increases are probably due to reduced uptake of caspofungin by the liver. CANCIDAS did not increase the plasma levels of cyclosporin. There were transient increases in liver ALT and AST of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) when CANCIDAS and cyclosporin were co-administered, that resolved with discontinuation of the medicinal products. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with CANCIDAS and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse events were noted (see section 4.4). Close monitoring of liver enzymes should be considered if the two medicinal products are used concomitantly.

CANCIDAS reduced the trough concentration of tacrolimus by 26 % in healthy adult volunteers. For patients receiving both therapies, standard monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate tacrolimus dosage adjustments are mandatory.

Clinical studies in healthy adult volunteers show that the pharmacokinetics of CANCIDAS are not altered to a clinically relevant extent by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. Caspofungin did not influence the pharmacokinetics of amphotericin B, itraconazole, rifampicin or mycophenolate mofetil. Although safety data are limited it appears that no special precautions are needed when amphotericin B, itraconazole, nelfinavir or mycophenolate mofetil are co-administered with caspofungin.

Rifampicin caused a 60 % increase in AUC and 170 % increase in trough concentration of caspofungin on the first day of co-administration when both medicinal products were initiated together in healthy adult volunteers. Caspofungin trough levels gradually decreased upon repeated administration. After two weeks' administration rifampicin had limited effect on AUC, but trough levels were 30 % lower than in adult subjects who received caspofungin alone. The mechanism of interaction could possibly be due to an initial inhibition and subsequent induction of transport proteins. A similar effect could be expected for other medicinal products that induce metabolic enzymes. Limited data from population pharmacokinetics studies indicate that concomitant use of CANCIDAS with the inducers efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin, or carbamazepine may result in a decrease in caspofungin AUC. When co-administering inducers of metabolic enzymes, an increase in the daily dose of CANCIDAS to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered in adult patients (see section 4.2).

All adult drug-drug interaction studies described above were conducted at a 50 or 70 mg daily caspofungin dose. The interaction of higher doses of caspofungin with other medications has not been formally studied.

In paediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with CANCIDAS may result in clinically meaningful reductions in caspofungin trough concentrations. This finding may indicate that paediatric patients will have similar reductions with inducers as seen in adults. When CANCIDAS is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with inducers of drug clearance, such as rifampicin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCIDAS dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.6 Pregnancy and lactation

For CANCIDAS, no clinical data on exposed pregnancies are available. Caspofungin should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of caspofungin in pregnant women. Developmental studies in animals have shown adverse effects (see section 5.3). Caspofungin has been shown to cross the placental barrier in animal studies. The potential risk to the human foetus is unknown.

Caspofungin is excreted in milk of lactating animals. It is not known whether it is excreted in human milk. Women receiving caspofungin should not breast-feed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Adult patients

In clinical studies, 1,865 adult individuals received single or multiple doses of CANCIDAS: 564 febrile neutropaenic patients (empirical therapy study), 382 patients with invasive candidiasis, 228 patients with invasive aspergillosis, 297 patients with localised *Candida* infections, and 394 individuals enrolled in Phase I studies. In the empirical therapy study patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell transplantation (including 39 allogeneic transplantations). In the studies involving patients with documented *Candida* infections, the majority of the patients with invasive *Candida* infections had serious underlying medical conditions (e.g., haematologic or other malignancy, recent major surgery, HIV) requiring multiple concomitant medications. Patients in the non-comparative *Aspergillus* study often had serious predisposing medical conditions (e.g., bone marrow or peripheral stem cell transplants, haematologic malignancy, solid tumours or organ transplants) requiring multiple concomitant medications.

Phlebitis was a commonly reported local injection-site adverse reaction in all patient populations. Other local reactions included erythema, pain/tenderness, itching, discharge, and a burning sensation.

Reported clinical and laboratory abnormalities among all adults treated with CANCIDAS (total 1,780) were typically mild and rarely led to discontinuation.

[*Very common* ($\geq 1/10$), *Common* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Uncommon* ($> 1/1,000$, $< 1/100$)]

Blood and lymphatic system disorders:

Common: haemoglobin decreased, haematocrit decreased, white blood cell count decreased

Uncommon: anaemia, thrombocytopenia, coagulopathy, leukopenia, eosinophil count increased, platelet count decreased, platelet count increased, lymphocyte count decreased, white blood cell count increased, neutrophil count decreased

Metabolism and nutrition disorders:

Common: hypokalemia

Uncommon: fluid overload, hypomagnesaemia, anorexia, electrolyte imbalance, hyperglycaemia, hypocalcaemia, metabolic acidosis

Psychiatric disorders

Uncommon: anxiety, disorientation, insomnia

Nervous system disorders:

Common: headache

Uncommon: dizziness, dysgeusia, paraesthesia, somnolence, tremor, hypoaesthesia

Eye disorders:

Uncommon: ocular icterus, vision blurred, eyelid oedema, lacrimation increased

Cardiac disorders:

Uncommon: palpitations, tachycardia, arrhythmia, atrial fibrillation, cardiac failure congestive

Vascular disorders:

Common: phlebitis

Uncommon: thrombophlebitis, flushing, hot flush, hypertension, hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: dyspnoea

Uncommon: nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, tachypnoea, bronchospasm, cough, dyspnoea, paroxysmal nocturnal, hypoxia, rales, wheezing

Gastrointestinal disorders:

Common: nausea, diarrhoea, vomiting

Uncommon: abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, dyspepsia, stomach discomfort, abdominal distension, ascites, constipation, dysphagia, flatulence

Hepatobiliary disorders:

Common: elevated liver values (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood alkaline phosphatase, bilirubin conjugated, blood bilirubin)

Uncommon: cholestasis, hepatomegaly, hyperbilirubinaemia, jaundice, hepatic function abnormal, hepatotoxicity, liver disorder

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: rash, pruritus, erythema, hyperhidrosis

Uncommon: erythema multiforme, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, urticaria, dermatitis allergic, pruritus generalised, rash erythematous, rash generalised, rash morbilliform, skin lesion

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: arthralgia

Uncommon: back pain, pain in extremity, bone pain, muscular weakness, myalgia

Renal and urinary disorders

Uncommon: renal failure, renal failure acute

General disorders and administration site conditions:

Common: pyrexia, chills, infusion-site pruritus

Uncommon: pain, catheter site pain, fatigue, feeling cold, feeling hot, infusion site erythema, infusion site induration, infusion site pain, infusion site swelling, injection site phlebitis, oedema peripheral, tenderness, chest discomfort, chest pain, face oedema, feeling of body temperature change, induration, infusion site extravasation, infusion site irritation, infusion site phlebitis, infusion site rash, infusion site urticaria, injection site erythema, injection site oedema, injection site pain, injection site swelling, malaise, oedema

Investigations:

Common: blood potassium decreased, blood albumin decreased

Uncommon: blood creatinine increased, red blood cells urine positive, protein total decreased, protein urine present, prothrombin time prolonged, prothrombin time shortened, blood sodium decreased, blood sodium increased, blood calcium decreased, blood calcium increased, blood chloride decreased, blood glucose increased, blood magnesium decreased, blood phosphorus decreased, blood phosphorus increased, blood urea increased, gamma-glutamyltransferase increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bicarbonate decreased, blood chloride increased, blood potassium increased, blood pressure increased, blood uric acid decreased, blood urine present, breath sounds abnormal, carbon dioxide decreased, immunosuppressant drug level increased, international normalised ratio increased, urinary casts, white blood cells urine positive, and pH urine increased.

Possible histamine-mediated symptoms have been reported including reports of rash, facial swelling, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm. Anaphylaxis has been reported during administration of CANCIDAS.

Also reported in patients with invasive aspergillosis were pulmonary oedema, adult respiratory distress syndrome (ARDS), and radiographic infiltrates.

CANCIDAS has also been evaluated at 150 mg daily (for up to 51 days) in 100 adult patients (see section 5.1). The study compared CANCIDAS at 50 mg daily (following a 70-mg loading dose on Day 1) versus 150 mg daily in the treatment of invasive candidiasis. In this group of patients, the safety of CANCIDAS at this higher dose appeared generally similar to patients receiving the 50-mg daily dose of CANCIDAS. The proportion of patients with a serious drug-related adverse reaction or a drug-related adverse reaction leading to caspofungin discontinuation was comparable in the 2 treatment groups.

Paediatric Patients

In clinical studies, 171 paediatric patients received single or multiple doses of CANCIDAS: 104 febrile, neutropenic patients; 56 patients with invasive candidiasis; 1 patient with esophageal candidiasis; and 10 patients with invasive aspergillosis. The overall safety profile of CANCIDAS in paediatric patients is generally comparable to that in adult patients.

The following adverse reactions were reported:

[Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$)]

Blood and lymphatic system disorders:

Common: eosinophil count increased

Nervous system disorders:

Common: headache

Cardiac disorders:

Common: tachycardia

Vascular disorders:

Common: flushing, hypotension

Hepatobiliary disorders:

Common: elevated liver enzyme levels (AST, ALT)

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: rash, pruritus

General disorders and administration site conditions:

Very common: fever

Common: chills, catheter site pain

Investigations:

Common: decreased potassium, hypomagnesemia, increased glucose, decreased phosphorus, and increased phosphorus

As in adult patients, similar histamine-mediated symptoms have also been reported in paediatric patients.

Post-Marketing experience:

The following post-marketing adverse events have been reported:

Hepatobiliary disorders:

Hepatic dysfunction

General disorders and administration site conditions:

Swelling and peripheral oedema

Investigations:

Hypercalcaemia

4.9 Overdose

Inadvertent administration of up to 400 mg of caspofungin in one day has been reported. These occurrences did not result in clinically important adverse experiences. Caspofungin is not dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antimycotics for systemic use, ATC Code: J02AX04

Caspofungin acetate is a semi-synthetic lipopeptide (echinocandin) compound synthesised from a fermentation product of *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate inhibits the synthesis of beta (1,3)-D-glucan, an essential component of the cell wall of many filamentous fungi and yeast. Beta (1,3)-D-glucan is not present in mammalian cells.

Fungicidal activity with caspofungin has been demonstrated against *Candida* yeasts. Studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate that exposure of *Aspergillus* to caspofungin results in lysis and death of hyphal apical tips and branch points where cell growth and division occur.

Caspofungin has *in vitro* activity against *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], and *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin also has *in vitro* activity against *Candida* species (*Candida albicans* [N = 1,032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], and *Candida tropicalis* [N = 258]), including isolates with multiple resistance transport mutations and those with acquired or intrinsic resistance to fluconazole, amphotericin B, and 5-flucytosine. Susceptibility testing was performed according to a modification of both the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, formerly known as the National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) method M38-A (for *Aspergillus* species) and method M27-A (for *Candida* species). Mutants of *Candida* with reduced susceptibility to caspofungin have been identified in some patients during treatment. However, standardised techniques for susceptibility testing for antifungal agents, including beta (1,3)-D-glucan synthesis inhibitors, have not been established. MIC values for caspofungin should not be used to predict clinical outcome, since a correlation between MIC values and clinical outcome has not been established. Development of *in vitro* resistance to caspofungin by *Aspergillus* species has not been identified. In limited clinical experience, resistance to caspofungin in patients with invasive aspergillosis has not been observed. The incidence of resistance to caspofungin by various clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* is unknown.

Invasive Candidiasis in Adult Patients: Two hundred thirty-nine patients were enrolled in an initial study to compare caspofungin and amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Twenty-four patients had neutropaenia. The most frequent diagnoses were bloodstream infections (candidaemia) (77 %, n=186) and *Candida* peritonitis (8 %, n=19); patients with *Candida* endocarditis, osteomyelitis, or meningitis were excluded from this study. Caspofungin 50 mg once daily was administered following a 70 mg loading dose, while amphotericin B was administered at 0.6 to 0.7 mg/kg/day to non-neutropaenic patients or 0.7 to 1.0 mg/kg/day to neutropaenic patients. The

mean duration of intravenous therapy was 11.9 days, with a range of 1 to 28 days. A favourable response required both symptom resolution and microbiological clearance of the *Candida* infection. Two hundred twenty-four patients were included in the primary efficacy analysis (MITT analysis) of response at the end of IV study therapy; favourable response rates for the treatment of invasive candidiasis were comparable for caspofungin (73 % [80/109]) and amphotericin B (62 % [71/115]) [% difference 12.7 (95.6 % CI -0.7, 26.0)]. Among patients with candidaemia, favourable response rates at the end of IV study therapy were comparable for caspofungin (72 % [66/92]) and amphotericin B (63 % [59/94]) in the primary efficacy analysis (MITT analysis) [% difference 10.0 (95.0 % CI -4.5, 24.5)]. Data in patients with non-blood sites of infection were more limited. Favourable response rates in neutropaenic patients were 7/14 (50 %) in the caspofungin group and 4/10 (40 %) in the amphotericin B group. These limited data are supported by the outcome of the empirical therapy study.

In a second study, patients with invasive candidiasis received daily doses of caspofungin at 50 mg/day (following a 70-mg loading dose on Day 1) or caspofungin at 150 mg/day (see section 4.8). In this study, the caspofungin dose was administered over 2 hours (instead of the routine 1-hour administration). The study excluded patients with suspected *Candida* endocarditis, meningitis, or osteomyelitis. As this was a primary therapy study, patients who were refractory to prior antifungal agents were also excluded. The number of neutropenic patients enrolled in this study was also limited (8.0 %). Efficacy was a secondary endpoint in this study. Patients who met the entry criteria and received one or more doses of caspofungin study therapy were included in the efficacy analysis. The favorable overall response rates at the end of caspofungin therapy were similar in the 2 treatment groups: 72 % (73/102) and 78 % (74/95) for the caspofungin 50-mg and 150-mg treatment groups, respectively (difference 6.3 % [95 % CI -5.9, 18.4]).

Invasive Aspergillosis in Adult Patients: Sixty-nine adult patients (age 18-80) with invasive aspergillosis were enrolled in an open-label, non-comparative study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of caspofungin. Patients had to be either refractory to (disease progression or failure to improve with other antifungal therapies given for at least 7 days) (84 % of the enrolled patients) or intolerant of (16 % of enrolled patients) other standard antifungal therapies. Most patients had underlying conditions (haematologic malignancy [N = 24], allogeneic bone marrow transplant or stem cell transplant [N = 18], organ transplant [N = 8], solid tumour [N = 3], or other conditions [N = 10]). Stringent definitions, modelled after the Mycoses Study Group Criteria, were used for diagnosis of invasive aspergillosis and for response to therapy (favourable response required clinically significant improvement in radiographs as well as in signs and symptoms). The mean duration of therapy was 33.7 days, with a range of 1 to 162 days. An independent expert panel determined that 41 % (26/63) of patients receiving at least one dose of caspofungin had a favourable response. For those patients who received more than 7 days of therapy with caspofungin, 50 % (26/52) had a favourable response. The favourable response rates for patients who were either refractory to or intolerant of previous therapies were 36 % (19/53) and 70 % (7/10), respectively. Although the doses of prior antifungal therapies in 5 patients enrolled as refractory were lower than those often administered for invasive aspergillosis, the favourable response rate during therapy with caspofungin was similar in these patients to that seen in the remaining refractory patients (2/5 versus 17/48, respectively). The response rates among patients with pulmonary disease and extrapulmonary disease were 47 % (21/45) and 28 % (5/18), respectively. Among patients with extrapulmonary disease, 2 of 8 patients who also had definite, probable, or possible CNS involvement had a favourable response.

Empirical Therapy in Febrile, Neutropaenic Adult Patients: A total of 1,111 patients with persistent fever and neutropaenia were enrolled in a clinical study and treated with either caspofungin 50 mg once daily following a 70 mg loading dose or liposomal amphotericin B 3.0 mg/kg/day. Eligible patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell transplantation, and presented with neutropaenia (<500 cells/mm³ for 96 hours) and fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$) not responding to ≥ 96 hours of parenteral antibacterial therapy. Patients were to be treated until up to 72 hours after resolution of neutropaenia, with a maximum duration of 28 days. However, patients

found to have a documented fungal infection could be treated longer. If the drug was well tolerated but the patient's fever persisted and clinical condition deteriorated after 5 days of therapy, the dosage of study drug could be increased to 70 mg/day of caspofungin (13.3 % of patients treated) or to 5.0 mg/kg/day of liposomal amphotericin B (14.3 % of patients treated). There were 1,095 patients included in the primary Modified Intention-To-Treat (MITT) efficacy analysis of overall favourable response; caspofungin (33.9 %) was as effective as liposomal amphotericin B (33.7 %) [% difference 0.2 (95.2 % CI –5.6, 6.0)]. An overall favourable response required meeting each of 5 criteria: (1) successful treatment of any baseline fungal infection (caspofungin 51.9 % [14/27], liposomal amphotericin B 25.9 % [7/27]), (2) no breakthrough fungal infections during administration of study drug or within 7 days after completion of treatment (caspofungin 94.8 % [527/556], liposomal amphotericin B 95.5 % [515/539]), (3) survival for 7 days after completion of study therapy (caspofungin 92.6 % [515/556], liposomal amphotericin B 89.2 % [481/539]), (4) no discontinuation from the study drug because of drug-related toxicity or lack of efficacy (caspofungin 89.7 % [499/556], liposomal amphotericin B 85.5 % [461/539]), and (5) resolution of fever during the period of neutropenia (caspofungin 41.2 % [229/556], liposomal amphotericin B 41.4 % [223/539]). Response rates to caspofungin and liposomal amphotericin B for baseline infections caused by *Aspergillus* species were, respectively, 41.7 % (5/12) and 8.3 % (1/12), and by *Candida* species were 66.7 % (8/12) and 41.7 % (5/12). Patients in the caspofungin group experienced breakthrough infections due to the following uncommon yeasts and moulds: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), and *Rhizopus* species (1).

Paediatric Patients

The safety and efficacy of CANCIDAS was evaluated in paediatric patients 3 months to 17 years of age in two prospective, multicenter clinical trials. The study design, diagnostic criteria, and criteria for efficacy assessment were similar to the corresponding studies in adult patients (see section 5.1).

The first study, which enrolled 82 patients between 2 to 17 years of age, was a randomized, double-blind study comparing CANCIDAS (50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 [not to exceed 70 mg daily]) to liposomal amphotericin B (3 mg/kg IV daily) in a 2:1 treatment fashion (56 on caspofungin, 26 on liposomal amphotericin B) as empirical therapy in paediatric patients with persistent fever and neutropenia. The overall success rates in the MITT analysis results, adjusted by risk strata, were as follows: 46.6 % (26/56) for CANCIDAS and 32.2 % (8/25) for liposomal amphotericin B.

The second study was a prospective, open-label, non-comparative study estimating the safety and efficacy of caspofungin in paediatric patients (ages 6 months to 17 years) with invasive candidiasis, esophageal candidiasis, and invasive aspergillosis (as salvage therapy). Forty-nine patients were enrolled and received CANCIDAS at 50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 (not to exceed 70 mg daily), of whom 48 were included in the MITT analysis. Of these, 37 had invasive candidiasis, 10 had invasive aspergillosis, and 1 patient had esophageal candidiasis. The favorable response rate, by indication, at the end of caspofungin therapy was as follows in the MITT analysis: 81 % (30/37) in invasive candidiasis, 50 % (5/10) in invasive aspergillosis, and 100 % (1/1) in esophageal candidiasis.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Caspofungin is extensively bound to albumin. The unbound fraction of caspofungin in plasma varies from 3.5 % in healthy volunteers to 7.6 % in patients with invasive candidiasis. Distribution plays the prominent role in caspofungin plasma pharmacokinetics and is the rate-controlling step in both the alpha- and beta-disposition phases. The distribution into tissues peaked at 1.5 to 2 days after dosing when 92 % of the dose was distributed into tissues. It is likely that only a small fraction of the caspofungin taken up into tissues later returns to plasma as parent compound. Therefore, elimination

occurs in the absence of a distribution equilibrium, and a true estimate of the volume of distribution of caspofungin is currently impossible to obtain.

Metabolism

Caspofungin undergoes spontaneous degradation to an open ring compound. Further metabolism involves peptide hydrolysis and N-acetylation. Two intermediate products, formed during the degradation of caspofungin to this open ring compound, form covalent adducts to plasma proteins resulting in a low-level, irreversible binding to plasma proteins.

In vitro studies show that caspofungin is not an inhibitor of cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 or 3A4. In clinical studies, caspofungin did not induce or inhibit the CYP3A4 metabolism of other medicinal products. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes.

Elimination and excretion

The elimination of caspofungin from plasma is slow with a clearance of 10-12 ml/min. Plasma concentrations of caspofungin decline in a polyphasic manner following single 1-hour intravenous infusions. A short alpha-phase occurs immediately post-infusion, followed by a beta-phase with a half-life of 9 to 11 hours. An additional gamma-phase also occurs with a half-life of 45 hours. Distribution, rather than excretion or biotransformation, is the dominant mechanism influencing plasma clearance.

Approximately 75 % of a radioactive dose was recovered during 27 days: 41 % in urine and 34 % in faeces. There is little excretion or biotransformation of caspofungin during the first 30 hours after administration. Excretion is slow and the terminal half-life of radioactivity was 12 to 15 days. A small amount of caspofungin is excreted unchanged in urine (approximately 1.4 % of dose).

Caspofungin displays moderate non-linear pharmacokinetics with increased accumulation as the dose is increased, and a dose dependency in the time to reach steady state upon multiple-dose administration.

Special populations

Increased caspofungin exposure was seen in adult patients with renal impairment and mild liver impairment, in female subjects, and in the elderly. Generally the increase was modest and not large enough to warrant dosage adjustment. In adult patients with moderate liver impairment or in higher weight patients, a dosage adjustment may be necessary (see below).

Weight: Weight was found to influence caspofungin pharmacokinetics in the population pharmacokinetic analysis in adult candidiasis patients. The plasma concentrations decrease with increasing weight. The average exposure in an adult patient weighing 80 kg was predicted to be about 23 % lower than in an adult patient weighing 60 kg (see section 4.2).

Hepatic impairment: In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 and 75 %, respectively. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic insufficiency and in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency. In a multiple-dose study, a dose reduction of the daily dose to 35 mg in adult patients with moderate hepatic impairment has been shown to provide an AUC similar to that obtained in adult subjects with normal hepatic function receiving the standard regimen (see section 4.2).

Renal impairment: In a clinical study of single 70 mg doses, caspofungin pharmacokinetics were similar in adult volunteers with mild renal insufficiency (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and control subjects. Moderate (creatinine clearance 31 to 49 ml/min), advanced (creatinine clearance 5 to 30 ml/min), and end-stage (creatinine clearance <10 ml/min and dialysis dependent) renal insufficiency moderately increased caspofungin plasma concentrations after single-dose

administration (range: 30 to 49 % for AUC). However, in adult patients with invasive candidiasis, oesophageal candidiasis, or invasive aspergillosis who received multiple daily doses of CANCIDAS 50 mg, there was no significant effect of mild to advanced renal impairment on caspofungin concentrations. No dosage adjustment is necessary for patients with renal insufficiency. Caspofungin is not dialysable, thus supplementary dosing is not required following haemodialysis.

Gender: Caspofungin plasma concentrations were on average 17-38 % higher in women than in men.

Elderly: A modest increase in AUC (28 %) and C_{24h} (32 %) was observed in elderly male subjects compared with young male subjects. In patients who were treated empirically or who had invasive candidiasis, a similar modest effect of age was seen in older patients relative to younger patients.

Race: Patient pharmacokinetic data indicated that no clinically significant differences in the pharmacokinetics of caspofungin were seen among Caucasians, Blacks, Hispanics, and Mestizos.

Paediatric Patients:

In adolescents (ages 12 to 17 years) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} was generally comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. All adolescents received doses >50 mg daily, and, in fact, 6 of 8 received the maximum dose of 70 mg/day. The caspofungin plasma concentrations in these adolescents were reduced relative to adults receiving 70 mg daily, the dose most often administered to adolescents.

In children (ages 2 to 11 years) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg/day.

In young children and toddlers (ages 12 to 23 months) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily and to that in older children (2 to 11 years of age) receiving the 50 mg/m² daily dose.

Overall, the available pharmacokinetic, efficacy, and safety data are limited in patients 3 to 10 months of age. Pharmacokinetic data from one 10-month old child receiving the 50 mg/m² daily dose indicated an AUC_{0-24 hr} within the same range as that observed in older children and adults at the 50 mg/m² and the 50 mg dose, respectively, while in one 6-month old child receiving the 50 mg/m² dose, the AUC_{0-24 hr} was somewhat higher.

In neonates and infants (<3 months) receiving caspofungin at 25 mg/m² daily (corresponding mean daily dose of 2.1 mg/kg), caspofungin peak concentration (C_{1hr}) and caspofungin trough concentration (C_{24hr}) after multiple doses were comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. On Day 1, C_{1hr} was comparable and C_{24hr} modestly elevated (36 %) in these neonates and infants relative to adults. However, variability was seen in both C_{1hr} (Day 4 geometric mean 11.73 µg/ml, range 2.63 to 22.05 µg/ml) and C_{24hr} (Day 4 geometric mean 3.55 µg/ml, range 0.13 to 7.17 µg/ml). AUC_{0-24 hr} measurements were not performed in this study due to the sparse plasma sampling. Of note, the efficacy and safety of CANCIDAS have not been adequately studied in prospective clinical trials involving neonates and infants under 3 months of age.

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity studies in rats and monkeys using doses up to 7-8 mg/kg given intravenously showed injection site reactions in rats and monkeys, signs of histamine release in rats, and evidence of adverse effects directed at the liver in monkeys. Developmental toxicity studies in rats showed that caspofungin caused decreases in foetal body weights and an increase in the incidence of incomplete ossification of vertebra, sternebra, and skull bone at doses of 5 mg/kg that were coupled to adverse

maternal effects such as signs of histamine release in pregnant rats. An increase in the incidence of cervical ribs was also noted. Caspofungin was negative in *in vitro* assays for potential genotoxicity as well as in the *in vivo* mouse bone marrow chromosomal test. No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Mannitol
Glacial acetic acid
Sodium hydroxide (to adjust the pH)

6.2 Incompatibilities

Do not mix with diluents containing glucose, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medicinal products, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Reconstituted concentrate: should be used immediately. Stability data have shown that the concentrate for solution for infusion can be stored for up to 24 hours when the vial is stored at 25°C or less and reconstituted with water for injections.

Dilute patient infusion solution: should be used immediately. Stability data have shown that the product can be used within 24 hours when stored at 25°C or less, or within 48 hours when the intravenous infusion bag (bottle) is stored refrigerated (2 to 8°C) and diluted with sodium chloride solution 9 mg/ml (0.9 %), 4.5 mg/ml (0.45 %), or 2.25 mg/ml (0.225 %) for infusion, or lactated Ringer's solution.

CANCIDAS contains no preservatives. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vials: store in a refrigerator (2°C to 8°C).

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml Type I glass vials with a grey butyl stopper and a plastic cap with a red aluminium band for single use only.

Supplied in packs of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Reconstitution of CANCIDAS

DO NOT USE ANY DILUENTS CONTAINING GLUCOSE, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. DO NOT MIX OR CO-INFUSE CANCIDAS WITH ANY OTHER MEDICINES, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products. Visually inspect the infusion solution for particulate matter or discolouration.

INSTRUCTIONS FOR USE IN ADULT PATIENTS

Step 1 Reconstitution of conventional vials

To reconstitute the powder, bring the vial to room temperature and aseptically add 10.5 ml of water for injections. The concentrations of the reconstituted vials will be 5.2 mg/ml.

The white to off-white compact lyophilised powder will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained. Reconstituted solutions should be visually inspected for particulate matter or discolouration. This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.

Step 2 Addition of Reconstituted CANCIDAS to patient infusion solution

Diluents for the final solution for infusion are: sodium chloride solution for injection, or lactated Ringer's solution. The solution for infusion is prepared by aseptically adding the appropriate amount of reconstituted concentrate (as shown in the table below) to a 250 ml infusion bag or bottle. Reduced volume infusions in 100 ml may be used, when medically necessary, for 50 mg or 35 mg daily doses. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C, or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C. Chemical and physical in-use stability of the diluted solution in sterile lactated Ringer's solution and sodium chloride solution 9 mg/ml (0.9 %), 4.5 mg/ml (0.45 %), and 2.25 mg/ml (0.225 %) for infusion has been demonstrated for 24 hours at 25°C and for 48 hours at 2 to 8°C. From a microbiological point of view, the solution must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution and dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

PREPARATION OF THE SOLUTION FOR INFUSION IN ADULTS

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
50 mg	10 ml	0.19 mg/ml	-
50 mg at reduced volume	10 ml	-	0.45 mg/ml
35 mg for moderate hepatic insufficiency (from one 50 mg vial)	7 ml	0.14 mg/ml	-

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
35 mg for moderate hepatic insufficiency (from one 50 mg vial) at reduced volume	7 ml	-	0.33 mg/ml

* 10.5 ml should be used for reconstitution of all vials.

INSTRUCTIONS FOR USE IN PAEDIATRIC PATIENTS

Calculation of Body Surface Area (BSA) for paediatric dosing

Before preparation of infusion, calculate the body surface area (BSA) of the patient using the following formula: (Mosteller Formula)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

Preparation of the 70 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 50-mg vial)

- Determine the actual loading dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Loading Dose
The maximum loading dose on Day 1 should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of 0.9 % Sodium Chloride Injection, Sterile Water for Injection or Bacteriostatic Water for Injection with methylparaben and propylparaben.^a This reconstituted solution may be stored for up to one hour at ≤25°C (≤77°F).^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
- Remove the volume of drug equal to the calculated loading dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at ≤25°C (≤77°F) or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Preparation of the 50 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 50-mg vial)

- Determine the actual daily maintenance dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daily Maintenance Dose
The daily maintenance dose should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of 0.9 % Sodium Chloride Injection, Sterile Water for Injection or Bacteriostatic Water for Injection with methylparaben and propylparaben.^a This reconstituted solution may be stored for up to one hour at ≤25°C (≤77°F).^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
- Remove the volume of drug equal to the calculated daily maintenance dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle)

containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at ≤25°C (≤77°F) or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Preparation notes:

- a. The white to off-white cake will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained.
- b. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discolouration during reconstitution and prior to infusion. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.
- c. CANCIDAS is formulated to provide the full labeled vial dose (50 mg) when 10 ml is withdrawn from the vial.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/196/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 October 2001.
Date of last renewal: 29 September 2006.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 70 mg caspofungin (as acetate).

Each 70 mg vial contains 50.0 mg of sucrose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white compact, lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Treatment of invasive candidiasis in adult or paediatric patients.
- Treatment of invasive aspergillosis in adult or paediatric patients who are refractory to or intolerant of amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B and/or itraconazole. Refractoriness is defined as progression of infection or failure to improve after a minimum of 7 days of prior therapeutic doses of effective antifungal therapy.
- Empirical therapy for presumed fungal infections (such as *Candida* or *Aspergillus*) in febrile, neutropaenic adult or paediatric patients.

4.2 Posology and method of administration

CANCIDAS should be initiated by a physician experienced in the management of invasive fungal infections.

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by slow intravenous infusion over approximately 1 hour. Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medicines, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products. DO NOT USE DILUENTS CONTAINING GLUCOSE, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. For reconstitution directions see section 6.6.

Both 70 mg and 50 mg vials are available.

CANCIDAS should be given as a single daily infusion.

Dosage in adult patients

A single 70 mg loading dose should be administered on Day-1, followed by 50 mg daily thereafter. In patients weighing more than 80 kg, after the initial 70 mg loading dose, CANCIDAS 70 mg daily is recommended (see section 5.2). No dosage adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

Dosage in paediatric patients (12 months to 17 years)

In paediatric patients (12 months to 17 years of age), dosing should be based on the patient's body surface area (see Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller² Formula). For all indications, a single 70-mg/m² loading dose (not to exceed an actual dose of 70 mg) should be administered on Day 1, followed by 50 mg/m² daily thereafter (not to exceed an actual dose of 70 mg daily). If the 50-mg/m² daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg).

The efficacy and safety of CANCIDAS have not been sufficiently studied in clinical trials involving neonates and infants below 12 months of age. Caution is advised when treating this age group. Limited data suggest that CANCIDAS at 25 mg/m² daily in neonates and infants (less than 3 months of age) and 50 mg/m² daily in young children (3 to 11 months of age) can be considered (see section 5.2).

Duration of treatment

Duration of empirical therapy should be based on the patient's clinical response. Therapy should be continued until up to 72 hours after resolution of neutropaenia (ANC $\geq$ 500). Patients found to have a fungal infection should be treated for a minimum of 14 days and treatment should continue for at least 7 days after both neutropaenia and clinical symptoms are resolved.

Duration of treatment of invasive candidiasis should be based upon the patient's clinical and microbiological response. After signs and symptoms of invasive candidiasis have improved and cultures have become negative, a switch to oral antifungal therapy may be considered. In general, antifungal therapy should continue for at least 14 days after the last positive culture.

Duration of treatment of invasive aspergillosis is determined on a case by case basis and should be based upon the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response. In general, treatment should continue for at least 7 days after resolution of symptoms.

Dosage in elderly patients

In elderly patients (65 years of age or more), the area under the curve (AUC) is increased by approximately 30 %. However, no systematic dosage adjustment is required. There is limited treatment experience in patients 65 years of age and older.

Dosage in patients with renal impairment

No dosage adjustment is necessary based on renal impairment (see section 5.2).

Dosage in patients with hepatic insufficiency

For adult patients with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score 5 to 6), no dosage adjustment is needed. For adult patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score 7 to 9), CANCIDAS 35 mg daily is recommended based upon pharmacokinetic data. An initial 70 mg loading dose should be administered on Day 1. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh score greater than 9) and in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency (see section 4.4).

Co-administration with inducers of metabolic enzymes

Limited data suggest that an increase in the daily dose of CANCIDAS to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered when co-administering CANCIDAS in adult patients with certain inducers of metabolic enzymes (see section 4.5). When CANCIDAS is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with these same inducers of metabolic enzymes (see

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

section 4.5), a CANCIDAS dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Limited data suggest that less common non-*Candida* yeasts and non-*Aspergillus* moulds are not covered by caspofungin. The efficacy of caspofungin against these fungal pathogens has not been established.

Concomitant use of CANCIDAS with cyclosporin has been evaluated in healthy adult volunteers and in adult patients. Some healthy adult volunteers who received two 3 mg/kg doses of cyclosporin with caspofungin showed transient increases in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) that resolved with discontinuation of the treatment. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with CANCIDAS and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse events were noted. These data suggest that CANCIDAS can be used in patients receiving cyclosporin when the potential benefit outweighs the potential risk. Close monitoring of liver enzymes should be considered if CANCIDAS and cyclosporin are used concomitantly.

In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 and 75 %, respectively. A reduction of the daily dose to 35 mg is recommended for adults with moderate hepatic impairment. There is no clinical experience in adults with severe hepatic insufficiency or in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency. A higher exposure than in moderate hepatic insufficiency is expected and CANCIDAS should be used with caution in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

The safety information on treatment durations longer than 4 weeks is limited.

This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Studies *in vitro* show that caspofungin acetate is not an inhibitor of any enzyme in the cytochrome P450 (CYP) system. In clinical studies, caspofungin did not induce the CYP3A4 metabolism of other substances. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes. However, caspofungin has been shown to interact with other medicinal products in pharmacological and clinical studies (see below).

In two clinical studies performed in healthy adult subjects, cyclosporin A (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses 12 hours apart) increased the AUC of caspofungin by approximately 35 %. These AUC increases are probably due to reduced uptake of caspofungin by the liver. CANCIDAS did not increase the plasma levels of cyclosporin. There were transient increases in liver ALT and AST of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) when CANCIDAS and cyclosporin were co-administered, that resolved with discontinuation of the medicinal products. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with CANCIDAS and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse events were noted (see section 4.4). Close monitoring of liver enzymes should be considered if the two medicinal products are used concomitantly.

CANCIDAS reduced the trough concentration of tacrolimus by 26 % in healthy adult volunteers. For patients receiving both therapies, standard monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate tacrolimus dosage adjustments are mandatory.

Clinical studies in healthy adult volunteers show that the pharmacokinetics of CANCIDAS are not altered to a clinically relevant extent by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. Caspofungin did not influence the pharmacokinetics of amphotericin B, itraconazole, rifampicin or mycophenolate mofetil. Although safety data are limited it appears that no special precautions are needed when amphotericin B, itraconazole, nelfinavir or mycophenolate mofetil are co-administered with caspofungin.

Rifampicin caused a 60 % increase in AUC and 170 % increase in trough concentration of caspofungin on the first day of co-administration when both medicinal products were initiated together in healthy adult volunteers. Caspofungin trough levels gradually decreased upon repeated administration. After two weeks' administration rifampicin had limited effect on AUC, but trough levels were 30 % lower than in adult subjects who received caspofungin alone. The mechanism of interaction could possibly be due to an initial inhibition and subsequent induction of transport proteins. A similar effect could be expected for other medicinal products that induce metabolic enzymes. Limited data from population pharmacokinetics studies indicate that concomitant use of CANCIDAS with the inducers efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin, or carbamazepine may result in a decrease in caspofungin AUC. When co-administering inducers of metabolic enzymes, an increase in the daily dose of CANCIDAS to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered in adult patients (see section 4.2).

All adult drug-drug interaction studies described above were conducted at a 50- or 70-mg daily caspofungin dose. The interaction of higher doses of caspofungin with other medications has not been formally studied.

In paediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with CANCIDAS may result in clinically meaningful reductions in caspofungin trough concentrations. This finding may indicate that paediatric patients will have similar reductions with inducers as seen in adults. When CANCIDAS is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with inducers of drug clearance, such as rifampicin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCIDAS dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.6 Pregnancy and lactation

For CANCIDAS, no clinical data on exposed pregnancies are available. Caspofungin should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of caspofungin in pregnant women. Developmental studies in animals have shown adverse effects (see section 5.3). Caspofungin has been shown to cross the placental barrier in animal studies. The potential risk to the human foetus is unknown.

Caspofungin is excreted in milk of lactating animals. It is not known whether it is excreted in human milk. Women receiving caspofungin should not breast-feed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Adult patients

In clinical studies, 1,865 adult individuals received single or multiple doses of CANCIDAS: 564 febrile neutropaenic patients (empirical therapy study), 382 patients with invasive candidiasis, 228 patients with invasive aspergillosis, 297 patients with localised *Candida* infections, and 394 individuals enrolled in Phase I studies. In the empirical therapy study patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell transplantation (including 39 allogeneic transplantations). In the studies involving patients with documented *Candida* infections, the majority of the patients with invasive *Candida* infections had serious underlying medical conditions (e.g., haematologic or other malignancy, recent major surgery, HIV) requiring multiple concomitant medications. Patients in the non-comparative *Aspergillus* study often had serious predisposing medical conditions (e.g., bone marrow or peripheral stem cell transplants, haematologic malignancy, solid tumours or organ transplants) requiring multiple concomitant medications.

Phlebitis was a commonly reported local injection-site adverse reaction in all patient populations. Other local reactions included erythema, pain/tenderness, itching, discharge, and a burning sensation.

Reported clinical and laboratory abnormalities among all adults treated with CANCIDAS (total 1,780) were typically mild and rarely led to discontinuation.

The following adverse reactions were reported:

[*Very common* ($\geq 1/10$), *Common* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Uncommon* ($> 1/1,000$, $< 1/100$)]

Blood and lymphatic system disorders:

Common: haemoglobin decreased, haematocrit decreased, white blood cell count decreased

Uncommon: anaemia, thrombocytopaenia, coagulopathy, leukopaenia, eosinophil count increased, platelet count decreased, platelet count increased, lymphocyte count decreased, white blood cell count increased, neutrophil count decreased

Metabolism and nutrition disorders:

Common: hypokalemia

Uncommon: fluid overload, hypomagnesaemia, anorexia, electrolyte imbalance, hyperglycaemia, hypocalcaemia, metabolic acidosis

Psychiatric disorders

Uncommon: anxiety, disorientation, insomnia

Nervous system disorders:

Common: headache

Uncommon: dizziness, dysgeusia, paraesthesia, somnolence, tremor, hypoaesthesia

Eye disorders:

Uncommon: ocular icterus, vision blurred, eyelid oedema, lacrimation increased

Cardiac disorders:

Uncommon: palpitations, tachycardia, arrhythmia, atrial fibrillation, cardiac failure congestive

Vascular disorders:

Common: phlebitis

Uncommon: thrombophlebitis, flushing, hot flush, hypertension, hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common: dyspnoea

Uncommon: nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, tachypnoea, bronchospasm, cough, dyspnoea paroxysmal nocturnal, hypoxia, rales, wheezing

Gastrointestinal disorders:

Common: nausea, diarrhoea, vomiting

Uncommon: abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, dyspepsia, stomach discomfort, abdominal distension, ascites, constipation, dysphagia, flatulence

Hepatobiliary disorders:

Common: elevated liver values (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood alkaline phosphatase, bilirubin conjugated, blood bilirubin)

Uncommon: cholestasis, hepatomegaly, hyperbilirubinaemia, jaundice, hepatic function abnormal, hepatotoxicity, liver disorder

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: rash, pruritus, erythema, hyperhidrosis

Uncommon: erythema multiforme, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, urticaria, dermatitis allergic, pruritus generalised, rash erythematous, rash generalised, rash morbilliform, skin lesion

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: arthralgia

Uncommon: back pain, pain in extremity, bone pain, muscular weakness, myalgia

Renal and urinary disorders

Uncommon: renal failure, renal failure acute

General disorders and administration site conditions:

Common: pyrexia, chills, infusion-site pruritus

Uncommon: pain, catheter site pain, fatigue, feeling cold, feeling hot, infusion site erythema, infusion site induration, infusion site pain, infusion site swelling, injection site phlebitis, oedema peripheral, tenderness, chest discomfort, chest pain, face oedema, feeling of body temperature change, induration, infusion site extravasation, infusion site irritation, infusion site phlebitis, infusion site rash, infusion site urticaria, injection site erythema, injection site oedema, injection site pain, injection site swelling, malaise, oedema

Investigations:

Common: blood potassium decreased, blood albumin decreased

Uncommon: blood creatinine increased, red blood cells urine positive, protein total decreased, protein urine present, prothrombin time prolonged, prothrombin time shortened, blood sodium decreased, blood sodium increased, blood calcium decreased, blood calcium increased, blood chloride decreased, blood glucose increased, blood magnesium decreased, blood phosphorus decreased, blood phosphorus increased, blood urea increased, gamma-glutamyltransferase increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bicarbonate decreased, blood chloride increased, blood potassium increased, blood pressure increased, blood uric acid decreased, blood urine present, breath sounds abnormal, carbon dioxide decreased, immunosuppressant drug level increased, international normalised ratio increased, urinary casts, white blood cells urine positive, and pH urine increased.

Possible histamine-mediated symptoms have been reported including reports of rash, facial swelling, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm. Anaphylaxis has been reported during administration of CANCIDAS.

Also reported in patients with invasive aspergillosis were pulmonary oedema, adult respiratory distress syndrome (ARDS), and radiographic infiltrates.

CANCIDAS has also been evaluated at 150 mg daily (for up to 51 days) in 100 adult patients (see section 5.1). The study compared CANCIDAS at 50 mg daily (following a 70-mg loading dose on Day 1) versus 150 mg daily in the treatment of invasive candidiasis. In this group of patients, the safety of CANCIDAS at this higher dose appeared generally similar to patients receiving the 50-mg daily dose of CANCIDAS. The proportion of patients with a serious drug-related adverse reaction or a drug-related adverse reaction leading to caspofungin discontinuation was comparable in the 2 treatment groups.

Paediatric Patients

In clinical studies, 171 paediatric patients received single or multiple doses of CANCIDAS: 104 febrile, neutropenic patients; 56 patients with invasive candidiasis; 1 patient with esophageal candidiasis; and 10 patients with invasive aspergillosis. The overall safety profile of CANCIDAS in paediatric patients is generally comparable to that in adult patients.

The following adverse reactions were reported:

[*Very common* ($\geq 1/10$), *Common* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)]

Blood and lymphatic system disorders:

Common: eosinophil count increased

Nervous system disorders:

Common: headache

Cardiac disorders:

Common: tachycardia

Vascular disorders:

Common: flushing, hypotension

Hepatobiliary disorders:

Common: elevated liver enzyme levels (AST, ALT)

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: rash, pruritus

General disorders and administration site conditions:

Very common: fever

Common: chills, catheter site pain

Investigations:

Common: decreased potassium, hypomagnesemia, increased glucose, decreased phosphorus, and increased phosphorus

As in adult patients, similar histamine-mediated symptoms have also been reported in paediatric patients.

Post-Marketing experience:

The following post-marketing adverse events have been reported:

Hepatobiliary disorders:

Hepatic dysfunction

General disorders and administration site conditions:

Swelling and peripheral oedema

Investigations:

Hypercalcaemia

4.9 Overdose

Inadvertent administration of up to 400 mg of caspofungin in one day has been reported. These occurrences did not result in clinically important adverse experiences. Caspofungin is not dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antimycotics for systemic use, ATC Code: J02AX04

Caspofungin acetate is a semi-synthetic lipopeptide (echinocandin) compound synthesised from a fermentation product of *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate inhibits the synthesis of beta (1,3)-D-glucan, an essential component of the cell wall of many filamentous fungi and yeast. Beta (1,3)-D-glucan is not present in mammalian cells.

Fungicidal activity with caspofungin has been demonstrated against *Candida* yeasts. Studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate that exposure of *Aspergillus* to caspofungin results in lysis and death of hyphal apical tips and branch points where cell growth and division occur.

Caspofungin has *in vitro* activity against *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], and *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin also has *in vitro* activity against *Candida* species (*Candida albicans* [N = 1,032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], and *Candida tropicalis* [N = 258]), including isolates with multiple resistance transport mutations and those with acquired or intrinsic resistance to fluconazole, amphotericin B, and 5-flucytosine. Susceptibility testing was performed according to a modification of both the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, formerly known as the National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) method M38-A (for *Aspergillus* species) and method M27-A (for *Candida* species). Mutants of *Candida* with reduced susceptibility to caspofungin have been identified in some patients during treatment. However, standardised techniques for susceptibility testing for antifungal agents, including beta (1,3)-D-glucan synthesis inhibitors, have not been established. MIC values for caspofungin should not be used to predict clinical outcome, since a correlation between MIC values and clinical outcome has not been established. Development of *in vitro* resistance to caspofungin by *Aspergillus* species has not been identified. In limited clinical experience, resistance to caspofungin in patients with invasive aspergillosis has not been observed. The incidence of resistance to caspofungin by various clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* is unknown.

Invasive Candidiasis in Adult Patients: Two hundred thirty-nine patients were enrolled in an initial study to compare caspofungin and amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Twenty-four patients had neutropaenia. The most frequent diagnoses were bloodstream infections (candidaemia) (77 %, n=186) and *Candida* peritonitis (8 %, n=19); patients with *Candida*

endocarditis, osteomyelitis, or meningitis were excluded from this study. Caspofungin 50 mg once daily was administered following a 70-mg loading dose, while amphotericin B was administered at 0.6 to 0.7 mg/kg/day to non-neutropaenic patients or 0.7 to 1.0 mg/kg/day to neutropaenic patients. The mean duration of intravenous therapy was 11.9 days, with a range of 1 to 28 days. A favourable response required both symptom resolution and microbiological clearance of the *Candida* infection. Two hundred twenty-four patients were included in the primary efficacy analysis (MITT analysis) of response at the end of IV study therapy; favourable response rates for the treatment of invasive candidiasis were comparable for caspofungin (73 % [80/109]) and amphotericin B (62 % [71/115]) [% difference 12.7 (95.6 % CI -0.7, 26.0)]. Among patients with candidaemia, favourable response rates at the end of IV study therapy were comparable for caspofungin (72 % [66/92]) and amphotericin B (63 % [59/94]) in the primary efficacy analysis (MITT analysis) [% difference 10.0 (95.0 % CI -4.5, 24.5)]. Data in patients with non-blood sites of infection were more limited. Favourable response rates in neutropaenic patients were 7/14 (50 %) in the caspofungin group and 4/10 (40 %) in the amphotericin B group. These limited data are supported by the outcome of the empirical therapy study.

In a second study, patients with invasive candidiasis received daily doses of caspofungin at 50 mg/day (following a 70-mg loading dose on Day 1) or caspofungin at 150 mg/day (see section 4.8). In this study, the caspofungin dose was administered over 2 hours (instead of the routine 1-hour administration). The study excluded patients with suspected *Candida* endocarditis, meningitis, or osteomyelitis. As this was a primary therapy study, patients who were refractory to prior antifungal agents were also excluded. The number of neutropenic patients enrolled in this study was also limited (8.0 %). Efficacy was a secondary endpoint in this study. Patients who met the entry criteria and received one or more doses of caspofungin study therapy were included in the efficacy analysis. The favorable overall response rates at the end of caspofungin therapy were similar in the 2 treatment groups: 72 % (73/102) and 78 % (74/95) for the caspofungin 50-mg and 150-mg treatment groups, respectively (difference 6.3 % [95 % CI -5.9, 18.4]).

Invasive Aspergillosis in Adult Patients: Sixty-nine adult patients (age 18-80) with invasive aspergillosis were enrolled in an open-label, non-comparative study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of caspofungin. Patients had to be either refractory to (disease progression or failure to improve with other antifungal therapies given for at least 7 days) (84 % of the enrolled patients) or intolerant of (16 % of enrolled patients) other standard antifungal therapies. Most patients had underlying conditions (haematologic malignancy [N = 24], allogeneic bone marrow transplant or stem cell transplant [N = 18], organ transplant [N = 8], solid tumour [N = 3], or other conditions [N = 10]). Stringent definitions, modelled after the Mycoses Study Group Criteria, were used for diagnosis of invasive aspergillosis and for response to therapy (favourable response required clinically significant improvement in radiographs as well as in signs and symptoms). The mean duration of therapy was 33.7 days, with a range of 1 to 162 days. An independent expert panel determined that 41 % (26/63) of patients receiving at least one dose of caspofungin had a favourable response. For those patients who received more than 7 days of therapy with caspofungin, 50 % (26/52) had a favourable response. The favourable response rates for patients who were either refractory to or intolerant of previous therapies were 36 % (19/53) and 70 % (7/10), respectively. Although the doses of prior antifungal therapies in 5 patients enrolled as refractory were lower than those often administered for invasive aspergillosis, the favourable response rate during therapy with caspofungin was similar in these patients to that seen in the remaining refractory patients (2/5 versus 17/48, respectively). The response rates among patients with pulmonary disease and extrapulmonary disease were 47 % (21/45) and 28 % (5/18), respectively. Among patients with extrapulmonary disease, 2 of 8 patients who also had definite, probable, or possible CNS involvement had a favourable response.

Empirical Therapy in Febrile, Neutropaenic Adult Patients: A total of 1,111 patients with persistent fever and neutropaenia were enrolled in a clinical study and treated with either caspofungin 50 mg once daily following a 70 mg loading dose or liposomal amphotericin B 3.0 mg/kg/day. Eligible patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell

transplantation, and presented with neutropaenia (<500 cells/mm³ for 96 hours) and fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$) not responding to ≥ 96 hours of parenteral antibacterial therapy. Patients were to be treated until up to 72 hours after resolution of neutropaenia, with a maximum duration of 28 days. However, patients found to have a documented fungal infection could be treated longer. If the drug was well tolerated but the patient's fever persisted and clinical condition deteriorated after 5 days of therapy, the dosage of study drug could be increased to 70 mg/day of caspofungin (13.3 % of patients treated) or to 5.0 mg/kg/day of liposomal amphotericin B (14.3 % of patients treated). There were 1,095 patients included in the primary Modified Intention-To-Treat (MITT) efficacy analysis of overall favourable response; caspofungin (33.9 %) was as effective as liposomal amphotericin B (33.7 %) [% difference 0.2 (95.2 % CI -5.6, 6.0)]. An overall favourable response required meeting each of 5 criteria: (1) successful treatment of any baseline fungal infection (caspofungin 51.9 % [14/27], liposomal amphotericin B 25.9 % [7/27]), (2) no breakthrough fungal infections during administration of study drug or within 7 days after completion of treatment (caspofungin 94.8 % [527/556], liposomal amphotericin B 95.5 % [515/539]), (3) survival for 7 days after completion of study therapy (caspofungin 92.6 % [515/556], liposomal amphotericin B 89.2 % [481/539]), (4) no discontinuation from the study drug because of drug-related toxicity or lack of efficacy (caspofungin 89.7 % [499/556], liposomal amphotericin B 85.5 % [461/539]), and (5) resolution of fever during the period of neutropaenia (caspofungin 41.2 % [229/556], liposomal amphotericin B 41.4 % [223/539]). Response rates to caspofungin and liposomal amphotericin B for baseline infections caused by *Aspergillus* species were, respectively, 41.7 % (5/12) and 8.3 % (1/12), and by *Candida* species were 66.7 % (8/12) and 41.7 % (5/12). Patients in the caspofungin group experienced breakthrough infections due to the following uncommon yeasts and moulds: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), and *Rhizopus* species (1).

Paediatric Patients

The safety and efficacy of CANCIDAS was evaluated in paediatric patients 3 months to 17 years of age in two prospective, multicenter clinical trials. The study design, diagnostic criteria, and criteria for efficacy assessment were similar to the corresponding studies in adult patients (see section 5.1).

The first study, which enrolled 82 patients between 2 to 17 years of age, was a randomized, double-blind study comparing CANCIDAS (50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 [not to exceed 70 mg daily]) to liposomal amphotericin B (3 mg/kg IV daily) in a 2:1 treatment fashion (56 on caspofungin, 26 on liposomal amphotericin B) as empirical therapy in paediatric patients with persistent fever and neutropenia. The overall success rates in the MITT analysis results, adjusted by risk strata, were as follows: 46.6 % (26/56) for CANCIDAS and 32.2 % (8/25) for liposomal amphotericin B.

The second study was a prospective, open-label, non-comparative study estimating the safety and efficacy of caspofungin in paediatric patients (ages 6 months to 17 years) with invasive candidiasis, esophageal candidiasis, and invasive aspergillosis (as salvage therapy). Forty-nine patients were enrolled and received CANCIDAS at 50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 (not to exceed 70 mg daily), of whom 48 were included in the MITT analysis. Of these, 37 had invasive candidiasis, 10 had invasive aspergillosis, and 1 patient had esophageal candidiasis. The favorable response rate, by indication, at the end of caspofungin therapy was as follows in the MITT analysis: 81 % (30/37) in invasive candidiasis, 50 % (5/10) in invasive aspergillosis, and 100 % (1/1) in esophageal candidiasis.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Caspofungin is extensively bound to albumin. The unbound fraction of caspofungin in plasma varies from 3.5 % in healthy volunteers to 7.6 % in patients with invasive candidiasis. Distribution plays the prominent role in caspofungin plasma pharmacokinetics and is the rate-controlling step in both the alpha- and beta-disposition phases. The distribution into tissues peaked at 1.5 to 2 days after dosing

when 92 % of the dose was distributed into tissues. It is likely that only a small fraction of the caspofungin taken up into tissues later returns to plasma as parent compound. Therefore, elimination occurs in the absence of a distribution equilibrium, and a true estimate of the volume of distribution of caspofungin is currently impossible to obtain.

Metabolism

Caspofungin undergoes spontaneous degradation to an open ring compound. Further metabolism involves peptide hydrolysis and N-acetylation. Two intermediate products, formed during the degradation of caspofungin to this open ring compound, form covalent adducts to plasma proteins resulting in a low-level, irreversible binding to plasma proteins.

In vitro studies show that caspofungin is not an inhibitor of cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4. In clinical studies, caspofungin did not induce or inhibit the CYP3A4 metabolism of other medicinal products. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes.

Elimination and excretion

The elimination of caspofungin from plasma is slow with a clearance of 10-12 ml/min. Plasma concentrations of caspofungin decline in a polyphasic manner following single 1-hour intravenous infusions. A short alpha-phase occurs immediately post-infusion, followed by a beta-phase with a half-life of 9 to 11 hours. An additional gamma-phase also occurs with a half-life of 45 hours. Distribution, rather than excretion or biotransformation, is the dominant mechanism influencing plasma clearance.

Approximately 75 % of a radioactive dose was recovered during 27 days: 41 % in urine and 34 % in faeces. There is little excretion or biotransformation of caspofungin during the first 30 hours after administration. Excretion is slow and the terminal half-life of radioactivity was 12 to 15 days. A small amount of caspofungin is excreted unchanged in urine (approximately 1.4 % of dose).

Caspofungin displays moderate non-linear pharmacokinetics with increased accumulation as the dose is increased, and a dose dependency in the time to reach steady state upon multiple-dose administration.

Special populations

Increased caspofungin exposure was seen in adult patients with renal impairment and mild liver impairment, in female subjects, and in the elderly. Generally the increase was modest and not large enough to warrant dosage adjustment. In adult patients with moderate liver impairment or in higher weight patients, a dosage adjustment may be necessary (see below).

Weight: Weight was found to influence caspofungin pharmacokinetics in the population pharmacokinetic analysis in adult candidiasis patients. The plasma concentrations decrease with increasing weight. The average exposure in an adult patient weighing 80 kg was predicted to be about 23 % lower than in an adult patient weighing 60 kg (see section 4.2).

Hepatic impairment: In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 and 75 %, respectively. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic insufficiency and in paediatric patients with any degree of hepatic insufficiency. In a multiple-dose study, a dose reduction of the daily dose to 35 mg in adult patients with moderate hepatic impairment has been shown to provide an AUC similar to that obtained in adult subjects with normal hepatic function receiving the standard regimen (see section 4.2).

Renal impairment: In a clinical study of single 70 mg doses, caspofungin pharmacokinetics were similar in adult volunteers with mild renal insufficiency (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and control subjects. Moderate (creatinine clearance 31 to 49 ml/min), advanced (creatinine clearance 5 to

30 ml/min), and end-stage (creatinine clearance <10 ml/min and dialysis dependent) renal insufficiency moderately increased caspofungin plasma concentrations after single-dose administration (range: 30 to 49 % for AUC). However, in adult patients with invasive candidiasis, oesophageal candidiasis, or invasive aspergillosis who received multiple daily doses of CANCIDAS 50 mg, there was no significant effect of mild to advanced renal impairment on caspofungin concentrations. No dosage adjustment is necessary for patients with renal insufficiency. Caspofungin is not dialysable, thus supplementary dosing is not required following haemodialysis.

Gender: Caspofungin plasma concentrations were on average 17-38 % higher in women than in men.

Elderly: A modest increase in AUC (28 %) and C_{24h} (32 %) was observed in elderly male subjects compared with young male subjects. In patients who were treated empirically or who had invasive candidiasis, a similar modest effect of age was seen in older patients relative to younger patients.

Race: Patient pharmacokinetic data indicated that no clinically significant differences in the pharmacokinetics of caspofungin were seen among Caucasians, Blacks, Hispanics, and Mestizos.

Paediatric Patients:

In adolescents (ages 12 to 17 years) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} was generally comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. All adolescents received doses >50 mg daily, and, in fact, 6 of 8 received the maximum dose of 70 mg/day. The caspofungin plasma concentrations in these adolescents were reduced relative to adults receiving 70 mg daily, the dose most often administered to adolescents.

In children (ages 2 to 11 years) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg/day.

In young children and toddlers (ages 12 to 23 months) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily and to that in older children (2 to 11 years of age) receiving the 50 mg/m² daily dose.

Overall, the available pharmacokinetic, efficacy, and safety data are limited in patients 3 to 10 months of age. Pharmacokinetic data from one 10-month old child receiving the 50 mg/m² daily dose indicated an AUC_{0-24 hr} within the same range as that observed in older children and adults at the 50 mg/m² and the 50 mg dose, respectively, while in one 6-month old child receiving the 50 mg/m² dose, the AUC_{0-24 hr} was somewhat higher.

In neonates and infants (<3 months) receiving caspofungin at 25 mg/m² daily (corresponding mean daily dose of 2.1 mg/kg), caspofungin peak concentration (C_{1hr}) and caspofungin trough concentration (C_{24hr}) after multiple doses were comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. On Day 1, C_{1hr} was comparable and C_{24hr} modestly elevated (36 %) in these neonates and infants relative to adults. However, variability was seen in both C_{1hr} (Day 4 geometric mean 11.73 µg/ml, range 2.63 to 22.05 µg/ml) and C_{24hr} (Day 4 geometric mean 3.55 µg/ml, range 0.13 to 7.17 µg/ml). AUC_{0-24 hr} measurements were not performed in this study due to the sparse plasma sampling. Of note, the efficacy and safety of CANCIDAS have not been adequately studied in prospective clinical trials involving neonates and infants under 3 months of age.

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity studies in rats and monkeys using doses up to 7-8 mg/kg given intravenously showed injection site reactions in rats and monkeys, signs of histamine release in rats, and evidence of adverse effects directed at the liver in monkeys. Developmental toxicity studies in rats showed that

caspofungin caused decreases in foetal body weights and an increase in the incidence of incomplete ossification of vertebra, sternebra, and skull bone at doses of 5 mg/kg that were coupled to adverse maternal effects such as signs of histamine release in pregnant rats. An increase in the incidence of cervical ribs was also noted. Caspofungin was negative in *in vitro* assays for potential genotoxicity as well as in the *in vivo* mouse bone marrow chromosomal test. No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Mannitol
Glacial acetic acid
Sodium hydroxide (to adjust the pH)

6.2 Incompatibilities

Do not mix with diluents containing glucose, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. Do not mix or co-infuse CANCIDAS with other medicinal products, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Reconstituted concentrate: should be used immediately. Stability data have shown that the concentrate for solution for infusion can be stored for up to 24 hours when the vial is stored at 25°C or less and reconstituted with water for injections.

Dilute patient infusion solution: should be used immediately. Stability data have shown that the product can be used within 24 hours when stored at 25°C or less, or within 48 hours when the intravenous infusion bag (bottle) is stored refrigerated (2 to 8°C) and diluted with sodium chloride solution 9 mg/ml (0.9 %), 4.5 mg/ml (0.45 %), or 2.25 mg/ml (0.225 %) for infusion, or lactated Ringer's solution.

CANCIDAS contains no preservatives. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vials: store in a refrigerator (2°C to 8°C).

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml Type I glass vials with a grey butyl stopper and a plastic cap with a yellow/orange aluminium band for single use only.
Supplied in packs of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Reconstitution of CANCIDAS

DO NOT USE ANY DILUENTS CONTAINING GLUCOSE, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. DO NOT MIX OR CO-INFUSE CANCIDAS WITH ANY OTHER MEDICINES, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products. Visually inspect the infusion solution for particulate matter or discolouration.

INSTRUCTIONS FOR USE IN ADULT PATIENTS

Step 1 Reconstitution of conventional vials

To reconstitute the powder bring the vial to room temperature and aseptically add 10.5 ml of water for injections. The concentrations of the reconstituted vials will be: 7.2 mg/ml.

The white to off-white compact lyophilised powder will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained. Reconstituted solutions should be visually inspected for particulate matter or discolouration. This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.

Step 2 Addition of Reconstituted CANCIDAS to patient infusion solution

Diluents for the final solution for infusion are: sodium chloride solution for injection, or lactated Ringer's solution. The solution for infusion is prepared by aseptically adding the appropriate amount of reconstituted concentrate (as shown in the table below) to a 250 ml infusion bag or bottle. Reduced volume infusions in 100 ml may be used, when medically necessary, for 50 mg or 35 mg daily doses. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C, or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C. Chemical and physical in-use stability of the diluted solution in sterile lactated Ringer's solution and sodium chloride solution 9 mg/ml (0.9 %), 4.5 mg/ml (0.45 %), and 2.25 mg/ml (0.225 %) for infusion has been demonstrated for 24 hours at 25°C and for 48 hours at 2 to 8°C. From a microbiological point of view, the solution must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution and dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

PREPARATION OF THE SOLUTION FOR INFUSION IN ADULTS

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
70 mg	10 ml	0.27 mg/ml	Not Recommended
70 mg (from two 50 mg vials)**	14 ml	0.27 mg/ml	Not Recommended

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
35 mg for moderate hepatic insufficiency (from one 70 mg vial)	5 ml	0.14 mg/ml	0.33 mg/ml

* 10.5 ml should be used for reconstitution of all vials

**If 70 mg vial is not available, the 70 mg dose can be prepared from two 50 mg vials

INSTRUCTIONS FOR USE IN PAEDIATRIC PATIENTS

Calculation of Body Surface Area (BSA) for paediatric dosing

Before preparation of infusion, calculate the body surface area (BSA) of the patient using the following formula: (Mosteller Formula)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

Preparation of the 70 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 70-mg vial)

- Determine the actual loading dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Loading Dose
The maximum loading dose on Day 1 should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of 0.9 % Sodium Chloride Injection, Sterile Water for Injection or Bacteriostatic Water for Injection with methylparaben and propylparaben.^a This reconstituted solution may be stored for up to one hour at ≤25°C (≤77°F).^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
- Remove the volume of drug equal to the calculated loading dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at ≤25°C (≤77°F) or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Preparation of the 50 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 70-mg vial)

- Determine the actual daily maintenance dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daily Maintenance Dose
The daily maintenance dose should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of 0.9 % Sodium Chloride Injection, Sterile Water for Injection or Bacteriostatic Water for Injection with methylparaben and propylparaben.^a This reconstituted solution may be stored for up to one hour at ≤25°C (≤77°F).^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.

4. Remove the volume of drug equal to the calculated daily maintenance dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at ≤25°C (≤77°F) or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Preparation notes:

- a. The white to off-white cake will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained.
- b. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discolouration during reconstitution and prior to infusion. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.
- c. CANCIDAS is formulated to provide the full labeled vial dose (70 mg) when 10 ml is withdrawn from the vial.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/196/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 October 2001.
Date of last renewal: 29 September 2006.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

カンサイダス点滴静注用50mg

カンサイダス点滴静注用70mg

1.7 同種同効品一覧表

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.7.1 同種同効品.....	3

表一覧

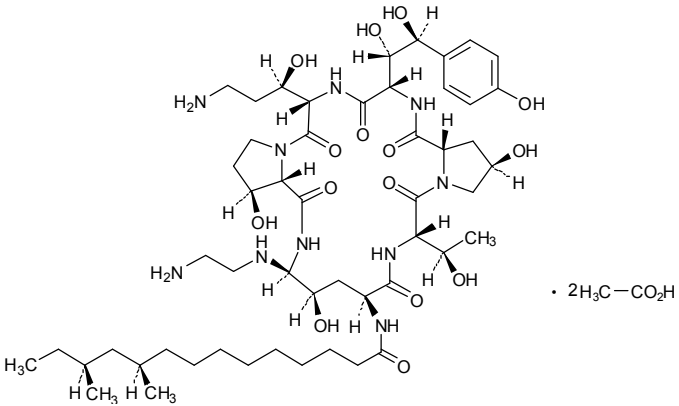
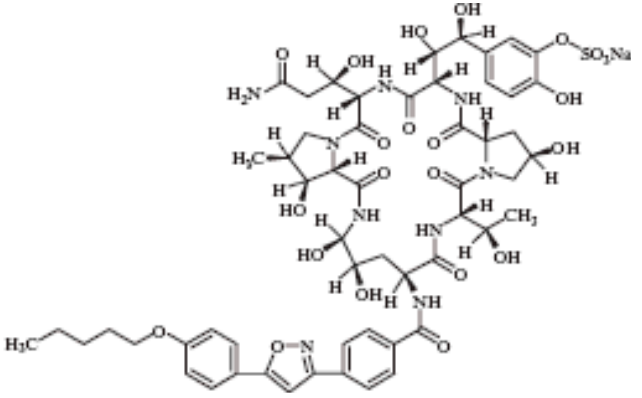
頁

表 1.7: 1	同種同効薬品一覧表.....	4
----------	----------------	---

1.7.1 同種同効品

申請薬剤（カスポファンギン酢酸塩）と、国内で使用されている注射用抗真菌剤との比較を[表 1.7: 1]に示した。まず申請薬剤の次に国内の比較試験で対照薬として使用したミカファンギン、外国の比較試験で対照薬として使用したアムホテリシン B リポソーム製剤、アムホテリシン B 及びフルコナゾールを列記した。さらにイトラコナゾール、ボリコナゾール、ホスフルコナゾール及びミコナゾールを示した。

表 1.7: 1 同種同効薬品一覧表 (1)

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
販売名 (会社)	カンサイダス点滴静注用50mg/カンサイダス点滴静注用70mg (MSD 株式会社)	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 (アステラス製薬株式会社)
承認年月日	—	2002年10月8日 (ファンガード点滴用50mg/ファンガード点滴用75mg) 2006年4月20日 (ファンガード点滴用25mg)
再評価年月日 再審査年月日	— —	— —
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形 (含量)	注射 (50mg、70mg)	注射 (25mg、50mg、75mg)
効能・効果	- 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 - カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 - 食道カンジダ症 - 侵襲性カンジダ症 - アスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ)	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
	<効能・効果に関連する使用上の注意> - 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 (1) 本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。 1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱	—

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
	- 好中球数が$500/\text{mm}^3$未満の場合、又は$1,000/\text{mm}^3$未満で$500/\text{mm}^3$未満に減少することが予測される場合 - 適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合 (2) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3) 発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。 2. 侵襲性カンジダ症 カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外における検討は行われていない。[「臨床成績」の項参照] 3. 侵襲性アスペルギルス症 他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。	
用法・用量	1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に70mg を、投与2日目以降は50mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 - 食道カンジダ症 通常、成人にはカスポファンギンとして50mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。 - 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に70mg を、投与2日目以降は50mg を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。	1. 成人 <u>アスペルギルス症</u> 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。 <u>カンジダ症</u> 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。 <u>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</u> 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

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム								
		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。 <u>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</u> 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. 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[「臨床成績」の項参照] 2. 中等度の肝機能障害を伴う患者に対しては、下表を目安に本剤の用量調節をすること。[「薬物動態」の項参照] <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Child-Pugh スコア</th><th colspan="2">効能・効果</th></tr> <tr> <th>食道カンジダ症</th><th>発熱性好中球減少症、 侵襲性カンジダ症、 アスペルギルス症</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7～9 (中等度)</td><td>35mg を1日1回</td><td>投与初日に70mg、 投与2日目以降は35mg を1日1回</td></tr> </tbody> </table> 軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコア5～6）を伴う患者に対しては通常の用量を投与する。	Child-Pugh スコア	効能・効果		食道カンジダ症	発熱性好中球減少症、 侵襲性カンジダ症、 アスペルギルス症	7～9 (中等度)	35mg を1日1回	投与初日に70mg、 投与2日目以降は35mg を1日1回	<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。 <u>アスペルギルス症及びカンジダ症</u> (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。 <u>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</u>
Child-Pugh スコア	効能・効果									
	食道カンジダ症	発熱性好中球減少症、 侵襲性カンジダ症、 アスペルギルス症								
7～9 (中等度)	35mg を1日1回	投与初日に70mg、 投与2日目以降は35mg を1日1回								

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
	重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア10以上）を伴う患者に対しては本剤の投与経験がない。 3. 本剤の代謝を誘導するエファビレンツ、ネビラピン、リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピンと本剤を併用する場合、本剤70mg の1日1回投与を検討すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 4. 本剤の調製に際しては、ブドウ糖を含む希釈液を使用しないこと。[本剤はブドウ糖を含む希釈液中では不安定である] 5. 本剤の投与に際しては、他の薬物と混合しないこと。また、他剤と同じラインで点滴静注を行わないこと。[他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで点滴静注を行った場合のデータはない]	(1) 好中球数が500個/mm³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。 <u>アスペルギルス症及びカンジダ症</u> (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。 <u>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</u> (1) 好中球数が500個/mm³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。
	<点滴静注液の調製法> 1. バイアル中の本剤の溶解： バイアルを室温に戻し、本品1バイアル（70mg バイアル又は50mg バイアル）に、生理食塩液あるいは注射用水10.5mL を注入し、ゆっくりと振り混ぜて粉末状の本剤を完全に溶解させる。バイアル中に溶解した本剤の溶液が混濁又は沈殿している場合はその溶液を使用しないこと。本剤の溶解後の濃度は、7.2mg/mL（70mg バイアル）又は5.2mg/mL（50mg バイアル）とそれぞれ異なるので希釈する時は注意すること。 2. 本剤投与時の調製方法： 希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。通常、バイアル中で溶解した本剤の溶液の必要量（下表参照）を、250mL の希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈し、点滴静注液とする。調製後の点滴静注液が混濁又は沈殿している場合はその静注液を使用しないこと。1日1回用量が50mg 又は35mg の場合には、必要に応じて希釈液を100mL に減じて用いることができる。	—

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩				ミカファンギンナトリウム
	点滴静注液の調製法				
	1日1回用量	調製に用いるバイアルと本数 [†]	点滴静注用バッグ又はボトルへ添加する本剤の溶液量	希釈後の本剤の濃度 通常調製法 (250mLの希釈液に本剤溶液を添加) 希釈液を減量した調製法 (100mLの希釈液に本剤溶液を添加)	
	70mg	70mg バイアル 1本	10mL	0.28mg/mL	推奨しない
		50mg バイアル 2本 [‡]	14mL	0.28mg/mL	推奨しない
	50mg	70mg バイアル 1本 [§]	7mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
		50mg バイアル 1本	10mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
	35mg (中等度肝機能障害用)	70mg バイアル 1本	5mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL
		50mg バイアル 1本	7mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL
	[†] 70mg バイアル、50mg バイアルのいずれを用いる際も、バイアル中の本剤の溶解には生理食塩液あるいは注射用水を10.5mL用いること。 [‡] 70mg バイアルが利用できない場合には、50mg バイアル2本を用いて1日1回用量70mgの点滴静注液を調製することができる。 [§] 50mg バイアルが利用できない場合には、70mg バイアル1本を用いて1日1回用量50mgの点滴静注液を調製することができる。 100mLの希釈液を用いた調製法は推奨しない。国内外の臨床試験で0.525mg/mLを超える濃度のカスポファンギンを投与した経験はない。				
警告	—				—
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				本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	—				—
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) 薬物過敏症の既往歴のある患者				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。]

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム									
	2. 重要な基本的注意 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。[「重大な副作用」の項参照]	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)] (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. 相互作用 〔併用注意〕(併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td><td>本剤をシクロスポリンと併用した際、シクロスポリンの血中濃度に変化はみられなかったが、本剤のAUCは増加した。また、両薬剤の併用により一過性のALT及びAST増加が認められた。シクロスポリンが投与されている患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。両薬剤を併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]</td><td>本剤のAUCの増加は、併用により本剤の肝取り込みが抑制されることによると考えられる。</td></tr> <tr> <td>タクロリムス</td><td>本剤をタクロリムスと併</td><td>機序不明</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン	本剤をシクロスポリンと併用した際、シクロスポリンの血中濃度に変化はみられなかったが、本剤のAUCは増加した。また、両薬剤の併用により一過性のALT及びAST増加が認められた。シクロスポリンが投与されている患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。両薬剤を併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]	本剤のAUCの増加は、併用により本剤の肝取り込みが抑制されることによると考えられる。	タクロリムス	本剤をタクロリムスと併	機序不明	—
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
シクロスポリン	本剤をシクロスポリンと併用した際、シクロスポリンの血中濃度に変化はみられなかったが、本剤のAUCは増加した。また、両薬剤の併用により一過性のALT及びAST増加が認められた。シクロスポリンが投与されている患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。両薬剤を併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]	本剤のAUCの増加は、併用により本剤の肝取り込みが抑制されることによると考えられる。									
タクロリムス	本剤をタクロリムスと併	機序不明									

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩		ミカファンギンナトリウム
		用した際、タクロリムスの投与後12時間血中濃度 (C_{12hr}) を減少させたが、本剤の血中濃度に有意な変化はみられなかった〔「薬物動態」の項参照〕。本剤とタクロリムスを併用する場合は、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び用量調節が推奨される。 リファンピシン 本剤をリファンピシン単回投与と併用した際、本剤のAUCが増加した。リファンピシンの誘導作用が定常状態で本剤を併用した際、本剤のトラフ濃度が減少した。いずれにおいても、リファンピシンの血中濃度に有意な変化はみられなかった。〔「薬物動態」の項参照〕。リファンピシンと本剤を併用する場合、本剤70mgの1日1回投与を検討すること。 エファビレンツ ネビラピン フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン これらの薬剤と本剤の併用により、臨床的に有意な本剤の血中濃度の低下が生じるおそれがある〔「薬物動態」の項参照〕。これらの薬剤と本剤を併用する場合、本剤70mgの1日1回投与を検討すること。	リファンピシンの併用による本剤のクリアランス誘導には代謝過程よりも取り込み輸送過程が影響すると考えられる。 これらの薬剤の併用による本剤のクリアランス誘導には代謝過程よりも取り込み輸送過程が影響すると考えられる。
	4. 副作用 臨床試験（治験） 国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験において、本剤を投与された60例中23例（38.3%）に副作用が認められた。その主なものはAST（GOT）		3. 副作用 成人を対象とした国内臨床試験において、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が67例中21例（31.3%）に33件報告された。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、

一般の名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
	増加6例（10.0%）、ALT（GPT）増加5例（8.3%）、高血圧3例（5.0%）、好酸球数増加3例（5.0%）、悪心2例（3.3%）、静脈炎2例（3.3%）、血中 Al-P 増加2例（3.3%）、血中カリウム減少2例（3.3%）、γ-GTP 増加2例（3.3%）、プロトロンビン時間延長2例（3.3%）であった。 外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、本剤を投与された1,386例中625例（45.1%）に副作用が認められた。	軟便、発疹、丘疹性皮疹各1件（1.5%）、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。 小児を対象とした国内臨床試験において、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が20例中6例（30.0%）に14件報告された。その内訳は、アナフィラキシー様反応1件（5.0%）、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) アナフィラキシー様症状（頻度不明）^{注1)}：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、顔面腫脹、血管浮腫、そう痒症、熱感、気管支痙攣、呼吸困難、潮紅等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害（頻度不明）^{注1)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P の上昇や肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注1) 外国において認められた副作用	(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。 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（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、異常が認められた場合には投与を

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩		ミカファンギンナトリウム	
			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 国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験で認められた副作用		(2) その他の副作用	
	5%以上	1～5%未満	5%以上	0.1～5%未満 頻度不明 ^{注)}
眼障害		眼そう痒症	肝臓	ALT (GPT) 上昇
胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢	代謝異常	AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
全身障害及び投与局所状態		悪寒、発熱	血液	カリウム上昇、カリウム低下
肝胆道系障害		肝機能異常	皮膚	好酸球増多
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、好酸球数増加	血中 Al-P 増加、血中カリウム減少、γ-GTP 増加、プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中クロール増加、血中ブドウ糖減少、血中カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少、血小板数減少、総蛋白減少、白血球数減少、尿中ビリルビン増加	循環器	発疹
代謝及び栄養障害		糖尿病	消化器	高血圧、動悸
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神	腎臓	下痢、軟便
皮膚及び皮下組織障害		発疹	その他	悪寒、頭痛
血管障害	高血圧	静脈炎		BUN 上昇、クレアチニン上昇 CK (CPK) 上昇、ミオグロビン上昇、発熱
(参考)			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。	
外国第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び市販後に認められた副作用			[参考] 海外臨床試験	
	5%以上	1～5%未満	(1) アスペルギルス症及びカンジダ症^{注)}	
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐	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。	
全身障害及び投与局所状態	悪寒、発熱	腫脹、末梢性浮腫	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。	
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 Al-P 増	白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増	肝臓	AST (GOT) 上昇
			代謝異常	ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、高ビリルビン血症
			血液	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
			皮膚	白血球減少、血小板減少、貧血
				発疹

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩				ミカファンギンナトリウム			
注2) 外国の市販後に認められた副作用		加、血中カリウム減少	加、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加		循環器		血管拡張、高血圧	
					消化器		嘔吐、嘔気、下痢	
	代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カルシウム血症	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	
	神経系障害		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)}			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		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。			
	皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、多汗症		^{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。			
	血管障害		潮紅、静脈炎			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			
5. 高齢者への投与	高齢者における本剤の用量調節は不要であるが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。				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ため、用量に留意するなど慎重に投与すること。			
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与					5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
(1) 妊娠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。ラットでは母動物に毒性があらわれる用量（5mg/kg/日）で、胎児体重の減少並びに頭蓋及び体躯の不完全骨化発現率の増加が認められている。さらに、同用量で頸肋の発現率増加がみられている。動物試験（ラット、ウサギ）で、胎盤通過が認められている。〕					(1) 妊婦等：			
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒトの母乳中に移行するか否かは不明である。ラットでは乳汁移行が認められている。〕					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）〕			

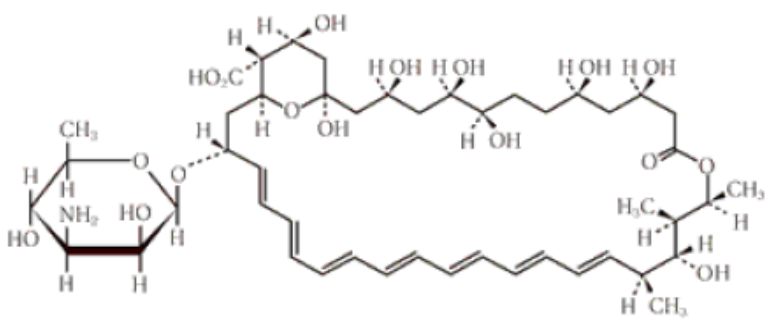
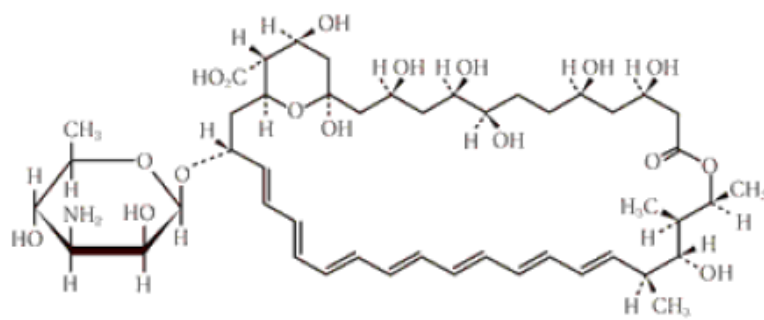
一般的名称	カスプファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム																																
	7. 小児等への投与 国内において小児等に対する安全性は確立していない。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験はない。海外臨床試験では、低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向がみられている。〔「薬物動態」の項参照〕〕小児では、臨床試験において、成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されているので、十分配慮すること。																																
	8. 適用上の注意 調製後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、バイアル中で溶解した本剤の溶液は、25℃以下で24時間以内に使用すること。また、希釈した点滴静注液は、25℃以下では24時間以内、冷所（2～8℃）では48時間以内に使用すること。	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 <table><tr><th>含量／溶解液量</th><th>試験項目</th><th>溶解直後</th><th>6時間後</th><th>24時間後</th></tr><tr><td rowspan="2">50mg（力価） ／100mL 生理食塩液</td><td>光分解物（％）</td><td>0.05未満</td><td>2.61</td><td>6.58</td></tr><tr><td>力価残存率（％）</td><td>100</td><td>96.6</td><td>88.8</td></tr><tr><td rowspan="2">300mg（力価） ／100mL 生理食塩液</td><td>光分解物（％）</td><td>0.05未満</td><td>0.70</td><td>2.52</td></tr><tr><td>力価残存率（％）</td><td>100</td><td>98.7</td><td>96.7</td></tr><tr><td rowspan="2">50mg（力価） ／100mL ブドウ糖注射液 （5w/v％）</td><td>光分解物（％）</td><td>0.05未満</td><td>1.14</td><td>4.46</td></tr><tr><td>力価残存率（％）</td><td>100</td><td>98.0</td><td>93.6</td></tr></table> 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。	含量／溶解液量	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 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
含量／溶解液量	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 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																														

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
		表1 配合直後に濁りが生じる主な薬剤 バンコマイシン塩酸塩、アルベカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン、ジベカシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、シプロフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、シメチジン、ドブタミン塩酸塩、ドキサプラム塩酸塩水和物、ペンタゾシン、ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩、チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ヒドロキシコバラミン酢酸塩、メナテトレノン、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、ドキシソルビシン塩酸塩 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。なお、3ヵ月間反復静脈内投与試験の32mg/kg 投与群及び6ヵ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、肝変異細胞巢の増加も認められたが、3ヵ月間反復静脈内投与試験の20mg/kg 投与群では肝変異細胞巢は認められなかった。また、ラットに32mg/kg を6ヵ月間反復静脈内投与し、その後18ヵ月間休薬した試験及び3ヵ月間反復静脈内投与し、その後21ヵ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ヵ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ヵ月及び6ヵ月間反復静脈内投与したときの平均 AUC は、ヒトに300mg/日を投与したときの 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ヵ月間) 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。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

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
		れた。 (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・ネオフォルマンズ^{注)}に対する作用を減弱させた。 ^{注)} クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である。
添付文書の作成 年月日	—	2011年4月改訂（第14版）
備考	申請薬剤	対照薬（062試験）

表 1.7: 1 同種同効薬品一覧表 (2)

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤	アムホテリシン B
販売名 (会社)	アムビゾーム点滴静注用50mg (大日本住友製薬株式会社)	ファンギゾン注射用50mg (プリストル・マイヤーズ株式会社)
承認年月日	2006年4月20日	1963年4月18日
再評価年月日	—	1976年10月
再審査年月日	—	—
規制区分	毒薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形 (含量)	注射 (50mg)	注射 (50mg)
効能・効果	1. 真菌感染症 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、 アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、 クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフ ィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセ ス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3. リーシュマニア症	有効菌種 アスペルギルス、カンジダ、ムコール、クリプトコッカス、ブラストマ イセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、ホルモデンドラム、ヒア ロホーラ、ホルミシチウム 適応症 上記真菌による深在性感染症
	<効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 真菌感染症 (1) アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症 に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。 (2) クロモブラストミコーシス (黒色分芽菌症) に対する本剤の有効性	—

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤	アムホテリシン B
	は確立されていない。 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 (1) 本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 ・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合 (2) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (3) 発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。	
用法・用量	1. 真菌感染症 体重1kg 当たりアムホテリシン B として2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。 患者の症状に応じて適宜増減できるが、1日総投与量は体重1kg 当たり5mg（力価）までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1日総投与量は体重1kg 当たり6mg（力価）まで投与できる。 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 体重1kg 当たりアムホテリシン B として2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。 3. リーシュマニア症 免疫能の正常な患者には、投与1～5日目の連日、14日目及び21日目にそれぞれ体重1kg 当たりアムホテリシン B として2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。 免疫不全状態の患者には、投与1～5日目の連日、10日目、17日目、24日目、31日目及び38日目にそれぞれ体重1kg 当たりアムホテリシン B として4.0mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。	(静注) (調製法) 本品1バイアル（50mg）中に注射用水または5%ブドウ糖注射液10mL を加えて溶かし、溶液が透明になるまでゆっくりと振盪する。この溶解液（アムホテリシン B 5mg/mL）をさらに5%ブドウ糖注射液で500mL 以上に希釈（アムホテリシン B 0.1mg/mL 以下の濃度）して使用する。 通常、成人に対しては、1日体重1kg 当たりアムホテリシン B 0.25mg（力価）より開始し、次回より症状を観察しながら漸増し、1日量として体重1kg 当たり0.5mg（力価）を点滴静注するが、投与量は1日体重1kg 当たり1mg（力価）または隔日体重1kg 当たり1.5mg（力価）までとする。副作用の発現のため投与困難な場合には、初回量は1日1mg（力価）より開始し、症状を観察しながら漸増し、1日総量50mg（力価）までを連日又は隔日1回点滴静注する。 点滴静注は3～6時間以上かけて徐々に行う。 患者の症状、状態に応じて適宜用量を調節する。 (気管内注入) 本品1バイアル（50mg）を注射用水10mL に溶解し、その0.2～4mL（1～20mg）を更に注射用水約10mL に希釈（アムホテリシン B 0.1～2mg/mL）して用いる。 通常、初回量は1日1mg（力価）または5～10mg（力価）より開始し、

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B
		漸次増量し、1日10～20mg（力価）を隔日1回気管内に注入する。 <u>（胸膜内注入）</u> 気管内注入と同じ要領で溶解したアムホテリシン B 液を、初回量は1日1mg（力価）より開始し、漸次増量し、5～20mg（力価）を週1～3回、胸水排除後、胸膜内に注入する。 <u>（髄腔内注入）</u> 1バイアル（50mg）を注射用水10mLに溶解し、その0.2～4mL（1～20mg）を更に注射用水20～30mLに適宜希釈して用いる。 通常1回0.25～1mg（力価）を採取髄液量を超えない液量で漸増法により1日1回隔日、又は3日毎に徐々に注入する。 <u>（膀胱内注入）</u> 膀胱内の尿を排除し、アムホテリシン B 15～20mg（力価）を注射用水100mLに溶解し、1日1～2回尿道カテーテルをとおして直接注入する。 注入後薬剤は1時間以上（出来れば2～3時間）膀胱内にとどめておく。 <u>（皮内注）</u> 1バイアル（50mg）を2%プロカイン10mLに溶かし、その0.1～0.4mL（アムホテリシン B として0.5～2mg（力価））を病巣皮内及び皮下に分注する。1回の総量は50mg（力価）を限度とし、10～30日の間隔で行う。 <u>（吸入）</u> 1バイアル（50mg）を注射用水10～20mLで溶解し、1回2.5～5mg/mLを1日2～5回吸入する。1～2ヵ月継続して行う。
	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 投与時関連反応（発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛等）が発現した場合は、点滴を一時中断し、患者の様子をみながら点滴速度を遅らせて投与を再開するなどの措置をとること。投与時関連反応の予防あるいは治療には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。[「重大な副作用」の項参照] 2. 本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 静注においては、副作用発現により投与困難な場合があるので、初回は試験的に1mg（力価）を5%ブドウ糖注射液20mLに溶解し20～30分かけて投与し、30分毎に体温、脈拍、呼吸、血圧を2～4時間観察することが望ましい。 2. 静注においては、1日総投与量は体重1kg 当り1.5mg（力価）を超えないこと。 3. 静注においては、休薬後7日以上を経て投与を再開する場合には用法・用量欄の記載に従い初回量より再開すること。

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B
	注射液の調製法 本品1バイアル〔50mg（力価）〕中に注射用水12mLを加えて、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用すること。〔詳しい調製方法は図参照〕 このアムホテリシン B 4mg（力価）/mLの薬液を必要量シリンジに採取し、添付のフィルター（孔径5μm）を取り付け、フィルターろ過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液（2.5mg/kg/日未満投与の場合100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合250mLが望ましい）で希釈して使用する。希釈にあたっては、必ず5%ブドウ糖注射液を使用すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 1.患者さんの体重にあわせ必要なバイアルを準備し、1バイアルにつき注射用水12mLを加える。 注意 ● コアリング※ 防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。 ● 溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの（生理食塩液等の電解質溶液等）は使用しないこと。 ※ コアリング：バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入をおこす現象。 2.本剤は溶けにくいので、注射用水注入後、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。 注意 ● 溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を認めた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けること。 3.完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液〔4mg（力価）/mL〕で泡立ちやすい。 4.溶解した本剤をシリンジに採取する。 注意 ● 針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。 5.シリンジに添付のフィルター（孔径5μm）を取り付ける。 注意 ● 本フィルターは除菌フィルターではない。 ● フィルターは汚染を避けるため、使用直前に開封し、速やかに使用すること。また、フィルターあるいはシリンジの接合部分（先端部分）は直接触らないこと。	—

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B
	- 添付のフィルター（孔径5μm）以外のものを用いないこと。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用すること。 6.採取した溶解薬液をフィルターを過しながら5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。 〈参考〉 2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。 2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。 注意 - 希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものは用いないこと。 添付のフィルターについては「取扱い上の注意」の項を参照すること。	
警告	—	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 白血球を輸注中の患者〔「相互作用」の項参照〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	—	—
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) 腎障害のある患者〔本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがある。〕 (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (3) 大豆アレルギーのある患者〔本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれるため。〕	<u>注射用剤</u> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎障害のある患者〔本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがあるので、一旦休薬するか、投与間隔をあけて投与すること。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合は減量、休薬、血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。また、慢性腎炎、急性腎炎の患者では、本剤の腎臓組織内濃度が高まる可能性があるため注意すること。 (2) 本剤の毒性に対する感受性は、患者によって個体差があるため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）、血球数等の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 毒性が非常に強いので深在性の重篤な疾患にのみ適用すること。 (2) 腎障害（急性腎不全、尿細管性アシドーシス、腎石灰沈着、BUN 上昇、クレアチニン上昇、低張尿等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合は減量、休薬、血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分に注意すること。また、本剤投与前に補液及びナトリウム補給を行うことにより、腎毒性の発現を低下させることがある。 (3) 本剤は毒性が強く、患者によって忍容性の変動が大きいため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質（特にカリウム、マグネシウム）血

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B												
	(4) 投与終了時期あるいは本剤無効による投与中止時期を判断する場合は、国内外の学会ガイドライン等の情報を参考にすること。 〔真菌感染症の場合〕 (1) 本剤投与開始後において、原因菌が本剤の適応菌種でないことが明確になった場合、又は本剤投与で効果が認められない場合は、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。 (2) アスペルギルス属の呼吸器真菌症のうちアスペルギローマ（慢性壊死性肺アスペルギルス症を含む）においては、発熱等の臨床症状及び炎症反応が強く、胸部 X 線等で空洞周囲に浸潤影を認め、注射用抗真菌薬投与の必要性を認めた場合に、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与すること。 〔真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合〕 (1) 本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 (2) 本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。 〔リーシュマニア症の場合〕 リーシュマニア症は治療後に再発することがあり、特に免疫不全状態の患者では再発率が高いので、治療後も定期的に観察を行うなど注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕	球数等の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。												
	3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球輸注</td><td>白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	白血球輸注	白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。	機序は不明である。	3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球輸注</td><td>白血球輸注中又は直後に本剤を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告があるので、同時投与はできるだけ避けるか、肺機能をモニターすることが望ましい。</td><td>機序は不明である。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	白血球輸注	白血球輸注中又は直後に本剤を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告があるので、同時投与はできるだけ避けるか、肺機能をモニターすることが望ましい。	機序は不明である。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
白血球輸注	白血球輸注中又は直後にアムホテリシン B を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。	機序は不明である。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
白血球輸注	白血球輸注中又は直後に本剤を投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告があるので、同時投与はできるだけ避けるか、肺機能をモニターすることが望ましい。	機序は不明である。												

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤	アムホテリシン B
(2) 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン、ペンタミジン、アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、シクロスポリン、ガンシクロビル、タクロリムス水和物、ホスカルネットナトリウム水和物	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH	低カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし、左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体 ジギトキシン ジゴキシン等	ジギタリスの毒性（不整脈等）を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により、多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心筋収縮力増強と不整脈が起こる可能性がある。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の毒性が増強される可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 塩化ツボクラリン 臭化パンクロニウム等	クラーレ様薬剤の麻痺作用を増強し、呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン、ペンタミジン、アミノグリコシド系抗生物質、シクロスポリン、ガンシクロビル、タクロリムス水和物、ホスカルネットナトリウム水和物	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤 （ヒドロコルチゾン等） ACTH	低カリウム血症を増悪させることがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし、左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるので、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体（ジギトキシン、ジゴキシン等）	ジギタリスの毒性（不整脈等）を増強するので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により、多量のジギタリスが心筋 Na-K ATPase に結合し、心筋収縮力増強と不整脈が起こる。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるので、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の毒性が増強される。
非脱分極性筋弛緩剤 （塩化ツボクラリン 塩化パンクロニウム等）	クラーレ様薬剤の麻痺作用を増強し、呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる作用がある。
フルシトシン	フルシトシンの毒性（骨髄抑制作用）を増強させるとの報告がある。	本剤によるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により、

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤			アムホテリシン B		
	フルシトシン	フルシトシンの毒性（骨髄抑制作用）を増強させるおそれがある。	アムホテリシン B によるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により、フルシトシンの毒性が増強される可能性がある。	利尿剤（フロセミド等）	腎障害を発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合は十分に塩類を補給し、腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	フルシトシンの毒性が増強される。 利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少を助長する。
	利尿剤 フロセミド等	腎障害を発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合は十分に塩類を補給し、腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少を助長する可能性がある。	頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれたとの報告がある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、本剤の神経毒性が発症する。
	頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれるおそれがある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、アムホテリシン B の神経毒性が発症する。			
	4. 副作用 〈国内臨床試験〉 総症例118例中、109例（92.4％）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は悪心24例（20.3％）、発熱20例（16.9％）、下痢・軟便13例（11.0％）等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加48例（40.7％）、BUN 増加35例（29.7％）、カリウム減少33例（28.0％）等であった。（承認時） 〈海外臨床試験〉 総症例835例中、664例（79.5％）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱361例（43.2％）、低カリウム血症203例（24.3％）、悪寒181例（21.7％）等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加129例（15.4％）、BUN 増加75例（9.0％）、ALP 増加55例（6.6％）等であった。 総症例835例中の小児（16歳未満）91例では80例（87.9％）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は発熱54例（59.3％）、低カリウム血症24例（26.4％）等であった。臨床検査値の異常変動は、BUN 増加10例（11.0％）、血中クレアチニン増加6例（6.6％）等であった。（承認時）			4. 副作用 副作用の概要 本剤は使用成績等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施していない		
	(1) 重大な副作用^{注1)} 1) ショック、アナフィラキシー様症状（1%未満）			(1) 重大な副作用 1) 心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）		

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B
	観察を十分に行い、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、蕁麻疹等）があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 投与時間関連反応（頻度不明） 本剤注入に伴う重篤な症状として咽頭炎、嚥下障害、呼吸困難、チアノーゼ、心房粗動、胸痛等があらわれることがあるので、本剤注入時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与時間関連反応の予防あるいは治療法には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。 3) 腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害（1～5%） 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な腎機能検査値異常等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝不全、黄疸、高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障害（1～5%） 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な肝機能検査値異常等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 低カリウム血症（頻度不明） 重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 6) 横紋筋融解症（頻度不明） 低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 血小板減少（頻度不明） 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）（頻度不明） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 敗血症、肺炎等の重篤な感染症（1～5%）	観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 急性肝不全 急性肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。 3) 腎障害 急性腎不全、高窒素血症、尿細管性アシドーシス、腎石灰沈着、腎性尿崩症等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、無尿、乏尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、低張尿、多飲、多尿等があらわ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) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) アナフィラキシー様反応 アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 無顆粒球症 無顆粒球症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し、適切な処置を行うこと。 7) 肺水腫 肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 低カリウム血症 重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 9) 横紋筋融解症 低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤	アムホテリシン B																																			
	患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状（頻度不明） 観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注1)頻度は国内臨床試験及び海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。 (2) 重大な副作用（類薬） 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） アムホテリシン B で、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症 アムホテリシン B で、無顆粒球症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し、適切な処置を行うこと。 3) 肺水腫 アムホテリシン B で、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	あらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																			
	(3) その他の副作用注1) 次のような症状又は異常があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>腎臓</td><td>血中クレアチニン増加（10%以上）、BUN 増加（10%以上）</td><td>β₂ミクログロブリン増加、尿円柱、尿潜血</td><td>尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少</td><td>血尿、乏尿</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>うつ病、幻覚（幻視、幻聴）</td><td>不眠症、錯乱状態、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心（10%以上）</td><td>腹痛、便秘、食</td><td>便失禁、消化管</td><td>大腸炎、リバー</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	腎臓	血中クレアチニン増加（10%以上）、BUN 増加（10%以上）	β ₂ ミクログロブリン増加、尿円柱、尿潜血	尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少	血尿、乏尿	精神神経系			うつ病、幻覚（幻視、幻聴）	不眠症、錯乱状態、不安	消化器	悪心（10%以上）	腹痛、便秘、食	便失禁、消化管	大腸炎、リバー	(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。 <table><tr><th>種類</th><th>頻度</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>腎臓注1)</td><td></td><td>BUN 上昇、クレアチニン上昇、低張尿</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、倦怠感</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、消化不良、痙攣性心窩部痛、出血性胃腸炎、下血</td></tr><tr><td>過敏症注2)</td><td></td><td>発疹、そう痒、潮紅、アレルギー反応、斑点状丘疹性皮膚</td></tr></table>	種類	頻度	頻度不明	腎臓 注1)		BUN 上昇、クレアチニン上昇、低張尿	精神神経系		頭痛、倦怠感	消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、消化不良、痙攣性心窩部痛、出血性胃腸炎、下血	過敏症 注2)		発疹、そう痒、潮紅、アレルギー反応、斑点状丘疹性皮膚
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																	
腎臓	血中クレアチニン増加（10%以上）、BUN 増加（10%以上）	β ₂ ミクログロブリン増加、尿円柱、尿潜血	尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少	血尿、乏尿																																	
精神神経系			うつ病、幻覚（幻視、幻聴）	不眠症、錯乱状態、不安																																	
消化器	悪心（10%以上）	腹痛、便秘、食	便失禁、消化管	大腸炎、リバー																																	
種類	頻度	頻度不明																																			
腎臓 注1)		BUN 上昇、クレアチニン上昇、低張尿																																			
精神神経系		頭痛、倦怠感																																			
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、消化不良、痙攣性心窩部痛、出血性胃腸炎、下血																																			
過敏症 注2)		発疹、そう痒、潮紅、アレルギー反応、斑点状丘疹性皮膚																																			

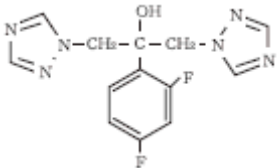
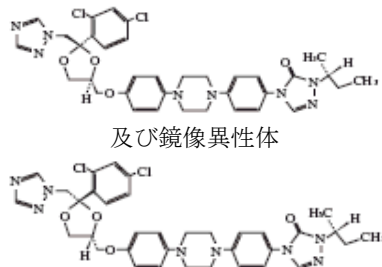
1.7 同種同効品一覧表

一般の名称		アムホテリシン B リボソーム製剤				アムホテリシン B	
		上)、嘔吐 (10%以上)、下痢・軟便	食欲不振	出血、口内炎、舌苔	ゼ増加、口内乾燥、消化不良、吐血、膝炎	血液	凝固障害、貧血、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、好酸球増多、白血球増多
	過敏症 ^{注2)}				アレルギー反応、血管神経性浮腫	循環器	血圧低下、血圧上昇
	血液		貧血、血小板減少、白血球減少、単球増加	好中球減少、リンパ球減少、好塩基球増加、好酸球増加、白血球増加		呼吸器	呼吸困難、気管支痙攣、過敏性肺臓炎
	血管障害		熱感・潮紅、高血圧		低血圧、静脈炎、点状出血	肝臓	肝機能異常、黄疸
	循環器		頻脈	血圧上昇、徐脈、血圧低下		神経系	末梢神経障害、複視、霧視、聴力低下、難聴、耳鳴
	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	鼻炎 (鼻漏、鼻閉)、胸水、鼻出血	頻呼吸、肺水腫、気管支痙攣	その他	低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、発熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、めまい、痙攣、疼痛、体重減少、血栓性静脈炎、注射部疼痛
	肝臓	ALP 増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP 増加、LDH 増加、血中ビリルビン増加	胆汁うっ滞、胆嚢炎	肝腫大	^{注1)} 観察を十分に行い、定期的に尿一般検査、クレアチニンクリアランス試験、BUN 試験等の検査を実施することが望ましい。[総投与量が5gを超えると不可逆的な腎障害があらわれることがあるので十分注意すること。] ^{注2)} 投与を中止すること。	
	眼障害				結膜炎、網膜炎		
	筋骨格系		背部痛、筋痛	関節痛			
	神経系	頭痛	めまい	異常感覚	痙攣、傾眠、味覚異常、脳症		
	全身・投与局所	発熱 (40%以上)、悪寒 (10%以上)	胸痛、浮腫、疼痛	無力症、注射部位反応 (紅斑、腫脹、知覚異常等)、倦怠感			
	代謝・栄養	低カリウム血症 (20%以上)、低マグネシウム血症 (10%以上)	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、リン脂質増加、コレステロール増加、高血糖、高カリウム血症、血中尿酸増加、トリグリセリド増加、高クロール血症	高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、血中尿酸減少、低蛋白血症、高カルシウム血症、血中アミラーゼ増加、コレステロール減少、脱水	低リン酸血症、高リン酸塩血症、アシドーシス、血液量増加症、低クロール血症		

一般的名称	アムホテリシン B リポソーム製剤					アムホテリシン B
	皮膚・皮下 障害	発疹	そう痒	紅斑、蕁麻疹、 顔面浮腫	多汗、皮膚障害	
	傷 害、中 毒・処置合 併症				処置合併症、輸 血反応	
	感染症				膿瘍	
	その他		CRP 増加			
	注1) 頻度は国内臨床試験及び海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自 発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。					
	注2) このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置 を行うこと。					
	5. 高齢者への投与 本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考え られるが〔「薬物動態」の項参照〕、本剤投与により腎機能が低下するお それがあるため〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕、特 に肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い高齢者では、観察を 十分行うことが必要である。 また、一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、投与量を減量 するなど注意すること。					5. 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減量するなど注意するこ と。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危 険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与 に関する安全性は確立していない。また、ラットの周産期の投与によ り母動物の状態悪化に起因する死産率の高値が認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けるか、あるいは授乳中の薬剤投与を避ける こと。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。〕					6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危 険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与 に関する安全性は確立していない。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行するかは不 明である。〕
	7. 小児等への投与 国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全 性は確立していない。					7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立して いない（使用経験が少ない）。
	8. 過量投与 本剤の過量投与による毒性は明らかではない（但し、米国臨床試験では 小児患者では10mg/kg、成人患者では15mg/kg までの忍容性は確認されて いる）。過量投与した場合は直ちに投与を中止し対症療法を開始、腎機能、 肝機能、電解質、血液学的状態に注意して観察する。 血液透析や腹膜透析では、本剤は体内から除去されないと思われる。					8. 過量投与 過量投与により、心停止、呼吸停止が起こることがある。過量投与の疑 いがある場合には、投与を中止し、患者の状態（心肺・腎・肝機能、血 液学的状態、血清電解質）を観察し、適切な処置を行うこと。なお、本 剤は血液透析によって除去できない。

一般的名称	アムホテリシン B リボソーム製剤	アムホテリシン B
	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。 (2) 調製時 溶解液又は希釈液として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと（濁りを生じることがある）。 (3) 溶解後 注射用水で溶解後、薬液は2～8℃で最長24時間まで保存できる（禁凍結）。薬液を5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6時間以内に投与開始すること。なお、希釈後の薬液は0.2～2mg（力価）/mL の濃度において安定性が確認されている。 (4) 沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。 (5) 投与時 1) 本剤を投与する場合は1～2時間以上かけて点滴静注すること。 2) 本剤の点滴投与時にインラインフィルターを用いる場合、平均孔径1.2μm 未満のフィルターを使用してはならない。（孔径0.2μm 及び0.45μm のインラインフィルターでは目詰まりを生じる。） 3) 他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。 (6) その他 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate;フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。	9. 適用上の注意 (1) 注射時の注意 血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射液調製、注射部位、注射方法等に十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。なお、悪寒、戦慄が起こった場合には、さらに注射速度を遅くすること。注射部位の変更及び隔日投与で、血栓性静脈炎の発生頻度を低下させるとの報告がある。 (2) 調製時 溶解剤として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと（沈殿が生じる）。また、糖尿病患者でブドウ糖液が使用できない場合は、キシリトール輸液等の非電解質溶液の使用を考慮すること。 (3) 投与速度 本剤を1時間以内に静脈内投与すると高カリウム血症、不整脈を起こすとの報告があるので、特に腎機能が低下している患者では、1時間以内の投与を避けること。 (4) 投与器具 本剤はコロイド溶液であり、1.0ミクロンより小さい孔径のインラインフィルターを使用すると、目詰まりを起こすことがあるので使用しないこと。インラインフィルターを使用する場合は、本剤の通過を確実にするために、1.0ミクロン以上の孔径のものを使用すること。
	10. その他の注意 (1) ラットの1ヵ月間静脈内投与及び6ヵ月間静脈内投与では3mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの1ヵ月間静脈内投与では4mg/kg/日、3ヵ月間静脈内投与では2.5mg/kg/日、9ヵ月間静脈内投与では1.5mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。 (2) 国内臨床試験において、総投与日数303日を超える使用経験はない。	—
添付文書の作成年月日	2010年8月改訂（第5版）	2010年8月改訂（第13版）
備考	対照薬（026試験）	対照薬（003、004及び014試験）

表 1.7: 1 同種同効薬品一覧表 (3)

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
販売名 (会社)	ジフルカン 静注液50mg／ジフルカン 静注液100mg／ジフルカン 静注液200mg (ファイザー株式会社)	イトリゾール注1% [200mg] (ヤンセン ファーマ株式会社)
承認年月日	1989年3月	2006年10月20日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	1998年3月12日	—
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体 及び鏡像異性体
剤形 (含量)	注射 (50mg、100mg、200mg)	注射 (200mg)
効能・効果	カンジダ属及びクリプトコッカス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、尿路真菌症、真菌髄膜炎	1. 真菌感染症 [適応菌種] アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属 [適応症] 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
	—	<効能・効果に関連する使用上の注意> (1) 本剤は、重度若しくは急性期の真菌感染症患者に使用すること。 (2) 食道カンジダ症に対しては、経口抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤を使用すること。 (3) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対しては、以下の3条件を満たす患者に本剤を投与すること。 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
		・好中球数が$500/\text{mm}^3$未満の場合、又は$1,000/\text{mm}^3$未満で$500/\text{mm}^3$未満に減少することが予測される場合 ・適切な抗菌剤投与を行っても解熱せず、抗真菌剤の投与が必要と考えられる場合 (4) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 (5) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
用法・用量	カンジダ症： 通常、成人にはフルコナゾールとして50～100mg を1日1回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症： 通常、成人にはフルコナゾールとして50～200mg を1日1回静脈内に投与する。 なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mg まで増量できる。	通常、成人には投与開始から2日間はイトラコナゾールとして1日400mg を2回に分けて点滴静注する。3日目以降は1日1回200mg を点滴静注する。投与に際しては、必ず添付の専用フィルターセットを用いて、1時間かけて点滴静注する。
	—	<用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤の14日間を超えて投与した場合の安全性は確認されていない。継続治療が必要な場合は、以下のとおりイトラコナゾールカプセル剤又は内用液剤に切り替えること。 ・イトラコナゾールカプセル剤への切り替え：1回200mg 1日2回（1日用量400mg）を食直後に経口投与する。 ・イトラコナゾール内用液剤への切り替え：1回20mL 1日1回（イトラコナゾールとして200mg）を空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mL とする。 (2) 本剤の調製に際しては、必ず専用希釈液を使用すること。他剤を混合しないこと。 (3) 本剤の投与に際しては、他剤との同時注入を行わないこと。[「適用上の注意」の項参照] (4) 本剤投与の前後に生理食塩液によるライン洗浄（フラッシング）を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
警告	－	－
禁忌(次の患者には投与しないこと)	1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド〔「相互作用」の項参照〕 2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	(1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィル、エブレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アリスキレンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (3) クレアチニンクリアランスが30mL/分未満の患者〔本剤の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積することによる腎機能の悪化等を招くおそれがある。〕 (4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (5) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者〔不可逆的な肝障害に落ちているおそれがある。〕 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
原則禁忌	－	－
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) 腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。〕 (3) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 (4) 心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍（torsades de pointesを含む）、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔「重要な基本的注意」、「その他の注意」、「薬物動態」の項参照〕 (2) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者〔うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 (3) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者 (4) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕 (2) 本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。 (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害の悪化がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。〔「その他の注意」、「薬物動態」の項参照〕 (2) 本剤を健康成人に投与したところ、一過性かつ無症候性の左室駆出率の低下が観察された。イトラコナゾールは陰性変力作用を有することが示されていることから、本剤はうっ血性心不全又はその既往歴のある患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回る場合に

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール															
		のみ投与すること。 (3) 虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うつ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 (4) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。 (5) 本剤の投与に際しては、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。 (6) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合 ・ 本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。 ・ 本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。															
	3. 相互作用 本剤は、チトクローム P450 2C9、2C19及び3A4を阻害する。	3. 相互作用 本剤は、主に肝チトクローム P450 3A4（CYP3A4）によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。 また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。															
	(1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリアゾラム（ハルシオン等）</td><td>トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。</td><td>本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するの</td></tr> <tr> <td>エルゴタミン（カフェルゴット等）</td><td>アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤</td><td>で、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇す</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	トリアゾラム（ハルシオン等）	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するの	エルゴタミン（カフェルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤	で、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇す	(1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ペプリコール</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。</td><td>本剤の CYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ペプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
トリアゾラム（ハルシオン等）	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するの															
エルゴタミン（カフェルゴット等）	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤	で、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇す															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ペプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。															

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
	ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等) とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。	トリアゾラム ハルシオン トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。
	キノジン (硫酸キノジン) ピモジド (オーラップ) これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsades de pointes を発現するおそれがある。	シンバスタチン リボバス シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。
		アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。
		エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。
		バルデナフィル レビトラ バルデナフィルの AUC が増加し C _{max} が上昇するとの報告がある。
		エブレレノン セララ エブレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。
		プロナンセリン ロナセン プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。
		シルデナフィル レバチオ シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある (シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある)。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール			イトラコナゾール		
				タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC _{max} がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。	
				アリスキレン ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により、アリスキレンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	アリスキレンのP糖蛋白（Pgp）を介した排出が本剤により抑制されることが考えられる。
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトロンビン時間の延長及び出血傾向（挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等）の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。		併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
フェニトイン イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。			アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。			ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ビンクリスチン等)	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある。	本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度		メチルプレドニゾロン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
				コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	
				ミダゾラム プロチゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあ	

一般的名称	フルコナゾール			イトラコナゾール		
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 フルバスタチン アトルバスタチン シンバスタチン等		これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	が減少することがある。 本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。 本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	アルプラゾラム シクロスポリン タクロリムス水和物 ドセタキセル水和物 サキナビル セレギリン エバスチン ゲフィチニブ フェンタニル ハロペリドール ガランタミン	る。	
	カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンとの併用によりシルデナフィルのC _{max} 、AUCの増加が認められたとの報告がある。	
	ミダゾラム エプレレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。		タダラフィル シアリス	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC _{max} がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンプラスチン エリスロマイシン		これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある。		ワルファリン	ワルファリンの作用を増強することがある。	
タクロリムス水和物、 シクロスポリン		これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。		ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 (ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン等) ベラパミル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
リファブチン		リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)上昇の報告があ		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度を上昇させることがある。	機序不明

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覽表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
	上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。 シクロホスファミド ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある。 アミトリプチリン ノルトリプチリン ジドブジン リファンピシン 三酸化ヒ素	であるチトクローム P450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。 本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。 本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 リファンピシンは代謝酵素であるチトクローム P450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。 本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こすおそれがある。
	4. 副作用 開発時及び承認後6年間（平成元年3月31日～平成7年3月30日）の調査（再審査終了時）において、2,473例中279例（11.28%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。 副作用の主なものは、発熱（0.20%）、嘔気（0.16%）、食欲不振（0.16%）、発疹（0.12%）等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT（GPT）上昇（3.92%）、AST（GOT）上昇（3.68%）、Al-P 上昇（2.55%）、BUN 上昇（1.74%）等であった。	4. 副作用 <承認時> 承認時まで国内で実施した臨床試験（注射剤を2週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与）での安全性評価対象例51例（うちカプセル剤継続投与36例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は34例（66.67%）に認められ、主なものは、ALT（GPT）増加、下痢、低カリウム血症等であった。 なお、注射剤投与期間は51例中25例（49.02%）72件、カプセル剤投与期間は36例中24例（66.67%）44件に副作用が認められた。

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール																																				
		<table><tr><th colspan="4">国内臨床試験での主な副作用</th></tr><tr><th>副作用名</th><th>全投与期間 (n=51)</th><th>注射剤 投与期間 (n=51)</th><th>カプセル剤 継続投与期間 (n=36)</th></tr><tr><td>ALT（GPT）増加</td><td>6(11.76%)</td><td>5(9.80%)</td><td>4(11.11%)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>6(11.76%)</td><td>3(5.88%)</td><td>4(11.11%)</td></tr><tr><td>低カリウム血症</td><td>6(11.76%)</td><td>1(1.96%)</td><td>6(16.67%)</td></tr><tr><td>AST（GOT）増加</td><td>4(7.84%)</td><td>3(5.88%)</td><td>3(8.33%)</td></tr><tr><td>γ-GTP 増加</td><td>3(5.88%)</td><td>3(5.88%)</td><td>0</td></tr><tr><td>発疹</td><td>3(5.88%)</td><td>2(3.92%)</td><td>1(2.78%)</td></tr><tr><td>便秘</td><td>3(5.88%)</td><td>1(1.96%)</td><td>2(5.55%)</td></tr></table> ＜本剤からイトリゾール内用液1%への切り替え投与承認時＞ 真菌感染症:真菌感染症に対する臨床試験（注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与）での安全性評価対象16例（うち内用液継続投与13例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は16例（100%）に認められ、主なものは、下痢10例（62.5%）、尿中 β₂ミクログロブリン増加7例（43.8%）、低カリウム血症6例（37.5%）等であった。 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する臨床試験（注射剤を3から14日間投与し、その後内用液を継続投与）での安全性評価対象23例（うち内用液継続投与22例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は22例（95.7%）に認められ、主なものは、低カリウム血症11例（47.8%）、肝障害9例（39.1%）等であった。	国内臨床試験での主な副作用				副作用名	全投与期間 (n=51)	注射剤 投与期間 (n=51)	カプセル剤 継続投与期間 (n=36)	ALT（GPT）増加	6(11.76%)	5(9.80%)	4(11.11%)	下痢	6(11.76%)	3(5.88%)	4(11.11%)	低カリウム血症	6(11.76%)	1(1.96%)	6(16.67%)	AST（GOT）増加	4(7.84%)	3(5.88%)	3(8.33%)	γ-GTP 増加	3(5.88%)	3(5.88%)	0	発疹	3(5.88%)	2(3.92%)	1(2.78%)	便秘	3(5.88%)	1(1.96%)	2(5.55%)
国内臨床試験での主な副作用																																						
副作用名	全投与期間 (n=51)	注射剤 投与期間 (n=51)	カプセル剤 継続投与期間 (n=36)																																			
ALT（GPT）増加	6(11.76%)	5(9.80%)	4(11.11%)																																			
下痢	6(11.76%)	3(5.88%)	4(11.11%)																																			
低カリウム血症	6(11.76%)	1(1.96%)	6(16.67%)																																			
AST（GOT）増加	4(7.84%)	3(5.88%)	3(8.33%)																																			
γ-GTP 増加	3(5.88%)	3(5.88%)	0																																			
発疹	3(5.88%)	2(3.92%)	1(2.78%)																																			
便秘	3(5.88%)	1(1.96%)	2(5.55%)																																			
	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}） ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.04%）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注1)}） 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状（頻度不明） アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) うっ血性心不全、肺水腫（頻度不明） うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。 3) 肝障害、胆汁うっ滞、黄疸（頻度不明）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸																																				

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
	3) 血液障害（頻度不明^{注1)}） 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害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し、適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全（頻度不明^{注1)}） 急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、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。 5) 肝障害（頻度不明^{注1)}） 黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 意識障害（頻度不明^{注1)}） 錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 7) 痙攣（頻度不明^{注1)}） 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8) 高カリウム血症（頻度不明^{注1)}） 高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。 9) 心室頻拍、QT 延長、不整脈（頻度不明^{注1)}） 心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}） 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤	等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、肝機能検査を行うことが望ましい。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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	フルコナゾール					イトラコナゾール			
	の投与等の適切な処置を行うこと。 11) 偽膜性大腸炎（頻度不明 ^{注1)} ） 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ^{注)} ：自発報告のため頻度不明								
	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用			
		1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}		5%以上	5%未満	頻度不明
	肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇		黄疸		過敏症			血管浮腫
	皮膚		発疹 ^{注2)}		剥脱性皮膚炎	代謝・栄養	低カリウム血症	高カリウム血症、食欲不振、高トリグリセリド血症、食欲減退	
	消化器		嘔気、食欲不振	下痢、腹痛、嘔吐	口渇、しゃっくり、腹部不快感、消化不良、鼓腸放屁	精神神経系		頭痛、不安、傾眠、発声障害、浮動性めまい	錯感覚、末梢神経障害、感覚鈍麻、不眠
	精神・神経系				頭痛、手指のこわばり、めまい、傾眠、振戦	循環器		右脚ブロック、心不全、徐脈、動悸、血管障害、潮紅	心室性期外収縮、狭心症発作、心電図異常、不整脈
	腎臓	BUN の上昇	クレアチニンの上昇	乏尿		呼吸器		呼吸困難	咽喉頭疼痛
	代謝異常		低カリウム血症		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖	消化器	下痢、便秘	悪心、胃炎、胃不快感、鼓腸、上腹部痛、軟便、腹部膨満、胃十二指腸潰瘍	消化不良、腹痛、嘔吐、おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎
	血液		好酸球増多	好中球減少		肝臓	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP 増加	LDH 増加、Al-P 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加、肝機能異常
	その他		発熱 ^{注2)}	浮腫、脱毛、倦怠感	熱感、血管痛、味覚倒錯	皮膚	発疹	そう痒症、紅斑、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹	白血球破砕性血管炎、蕁麻疹、脱毛、光線過敏性反応、紅斑性発疹
						腎臓		尿異常、血尿	頻尿、尿失禁、腎機能検査値異常 ^{注)} 、腎障害、腎尿細管障害
	^{注1)} ：自発報告のため頻度不明。 ^{注2)} ：発現した場合には投与を中止すること。								

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール			
		その他		悪寒、異常感、倦怠感、発熱、浮腫、末梢性浮腫、無力症、投与部位疼痛、投与部位反応、筋硬直、腫脹、自傷、貧血	血清病、視覚障害（霧視、複視を含む）、筋痛、関節痛、勃起不全、月経障害、耳鳴、難聴、味覚倒錯、胸痛
		臨床検査		赤血球数減少、白血球数減少、血小板数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、血圧上昇、体重増加、尿円柱、尿量減少	BUNの上昇、尿蛋白及び尿糖の陽性、好酸球増多、白血球増多、血清尿酸、血中リン増加、血中アミラーゼ増加
注）イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿検査異常					
	5. 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者における本剤使用の臨床データが限られているため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。			
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 催奇形性を疑う症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (2) 母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、マウス）で催奇形性が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。〕			
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。			
	8. 過量投与 症状：	8. 過量投与 徴候、症状：			

1.7 同種同効品一覧表

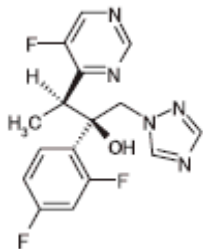
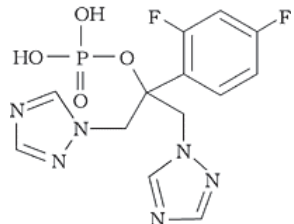
一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
	(1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。 また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。 (2) フルコナゾール8200mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。 処置： (1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。	高用量のイトラコナゾールを投与した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール1000mg から3000mg までを経口投与した場合及びイトラコナゾール注射剤を1日2回、4日間点滴静注した場合に認められた有害事象は、推奨用量を投与した場合と類似している。 処置： 過量投与した場合には応急措置をとること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。
	9. 適用上の注意 (1) 調製時： 本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシン B と併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。 (2) 投与速度： 静注する場合は、1分間に10mL を超えない速度で投与することが望ましい。	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は点滴静注にのみ使用すること。他剤と同じラインで同時注入すると、イトラコナゾールが析出する可能性がある。投与に際しては、専用フィルターセットを用い独立した点滴ラインとすること。他品を代用してはならない。 (2) 調製時 1) 本剤と専用希釈液との容量比が1:2以外ではイトラコナゾールが析出する可能性がある。 2) 専用希釈液に本剤を注入した直後、イトラコナゾールの析出により白濁することがあるが、混和することにより再溶解し澄明な溶液に戻る。目視により析出物がないことを確認すること。 3) 調製後は速やかに使用すること。やむをえない場合は、直射日光を避け、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。 (3) 投与方法 1) 本剤1アンプル全量を専用希釈液に1回の操作で注入後、静かに混和し、専用フィルターセットのピン針を挿入する。 2) 専用フィルターセットのクレンメを緩め、専用フィルターセットの三方活栓まで希釈後溶液を満たす。 3) 5～10mL の生理食塩液を専用フィルターセットの三方活栓から流し、フィルターを予め生理食塩液で満たし、専用フィルターセットを留置針等の患者側ラインに接続する。その後、留置針等の患者側ライン中に残留する他の薬剤との混合を避けるため、生理食塩液を専用フィル

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フルコナゾール	イトラコナゾール
		ターセットの三方活栓経由でゆっくり注入し、留置針等の患者側ラインを洗浄（フラッシング）する。 4) 1時間かけて全量投与する。（投与速度が1mL/分になるように専用フィルターセットの点滴筒を1秒1滴に調節する） 5) 留置針等の患者側ライン中に残留する本剤が他の薬剤と混合することを避けるため、投与終了後生理食塩液を専用フィルターセットの三方活栓経由でゆっくり注入し、留置針等の患者側ラインを洗浄（フラッシング）する。 6) 使用済みの専用フィルターセットは廃棄し、再使用しないこと。
		10. その他の注意 (1) ラット及びイヌの3ヵ月静脈内投与試験において、添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は3ヵ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。 (2) 1ヵ月間静脈内投与試験において、ラットでは7.5mg/kg/日以上、イヌでは2.5mg/kg/日以上で副腎皮質の腫脹を伴う副腎重量の増加が認められている。 (3) 類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。
添付文書の作成 年月日	2010年8月改訂（第6版）	2011年9月改訂（第9版）
備考	対照薬（020試験）	—

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効薬品一覧表 (4)

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール
販売名 (会社)	ブイフェンド200mg 静注用 (ファイザー株式会社)	プロジフ静注液100/プロジフ静注液200/プロジフ静注液400 (ファイザー株式会社)
承認年月日	2005年4月11日	2003年10月16日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形 (含量)	注射 (200mg)	注射 (100mg、200mg、400mg)
効能・効果	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・ フサリウム症 ・ スケドスポリウム症	カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。	—
用法・用量	通常、成人にはボリコナゾールとして初日は1回6mg/kg を1日2回、2日目以降は1回3mg/kg 又は1回4mg/kg を1日2回点滴静注する。	カンジダ症： 通常、成人にはホスフルコナゾール63.1～126.1mg (フルコナゾールとして50～100mg) を維持用量として1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール126.1～252.3mg (フルコナゾールとして100～200mg) を投与する。 クリプトコッカス症：

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール								
		通常、成人にはホスフルコナゾール63.1～252.3mg（フルコナゾールとして50～200mg）を維持用量として1日1回静脈内に投与する。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール126.1～504.5mg（フルコナゾールとして100～400mg）を投与する。 なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール504.5mg（フルコナゾールとして400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール1009mg（フルコナゾールとして800mg）まで投与できる。								
	＜点滴静脈内注射溶液の調製法＞ 本剤を注射用水19mL に溶解し、必要量の溶解液を配合変化がないことが確認されている輸液に加えて希釈して用いる。[「適用上の注意」の項参照]	－								
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤に切り替えることができる。[「薬物動態」の項参照] 2. 経口投与が可能な患者、注射剤から投与を開始し経口投与が可能となった患者及び腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない患者に対しては、錠剤を使用すること。 3. 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス A、B の肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。[「薬物動態」の項参照] 4. 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 腎障害のある患者においては、フルコナゾールのクリアランスがクレアチニン・クリアランスとともに低下し、フルコナゾールの血中濃度が持続するので、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照] <table><tr><th>クレアチニン・クリアランス（mL/min）</th><th>用量の目安</th></tr><tr><td>>50</td><td>通常用量</td></tr><tr><td>≤50（透析患者を除く）</td><td>半量</td></tr><tr><td>透析患者</td><td>透析終了後に通常用量</td></tr></table>	クレアチニン・クリアランス（mL/min）	用量の目安	>50	通常用量	≤50（透析患者を除く）	半量	透析患者	透析終了後に通常用量
クレアチニン・クリアランス（mL/min）	用量の目安									
>50	通常用量									
≤50（透析患者を除く）	半量									
透析患者	透析終了後に通常用量									
警告	1. 本剤の使用にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。 2. 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「副作用」(1)の項参照] 3. 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。[「重要な基本的注意」、(2)の項参照]	－								

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール
禁忌(次の患者には投与しないこと)	- 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、硫酸キニジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン）、トリアゾラム〔「相互作用」(1)の項参照〕 - 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	- 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド〔「相互作用」の項参照〕 - 本剤の成分又はフルコナゾールに対して過敏症の既往歴のある患者 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min） 〔重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。〕	—
使用上の注意	- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 薬物過敏症の既往歴のある患者 - 重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕 - 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔「重要な基本的注意」、「副作用」(1)の項参照〕 - 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min～50mL/min）〔腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には経口剤への切り替えを考慮すること。〔「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照〕〕	- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 薬物過敏症の既往歴のある患者 - 腎障害のある患者〔血中フルコナゾール濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕 - 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 - 心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
	- 重要な基本的注意 - 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。 - 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異	- 重要な基本的注意 - 腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕。 - 本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール																								
	常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。 (3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。 (4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。 (5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は、強い直射日光を避けさせること。 (6) 本剤の投与にあたっては、添加物 SBECD の血漿中濃度の急激な上昇に伴い、アナフィラキシー様反応を起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり3mg/kg を超えない速度で投与すること。[「重大な副作用」の項参照]	(3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。																								
	3. 相互作用 本剤は、肝代謝酵素 CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝される。また、CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。	3. 相互作用 ホスフルコナゾールは in vitro 試験において、チトクローム P450分子種を阻害しないことが確認されたが、活性本体であるフルコナゾールは、CYP2C9、2C19及び3A4を阻害する。フルコナゾールとの併用により、次の報告がある。																								
	(1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン (リマクタン、アプテシン、リファジン)</td><td>リファンピシンとの併用により、本剤の C_{max} は93%、AUC は、96%減少した。</td><td>リファンピシンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。</td></tr> <tr> <td>リファブチン (ミコブティン)</td><td>リファブチンとの併用により、本剤の C_{max} は69%、AUC は78%減少した。本剤との併用によりリファブチンの C_{max} は3.0倍、AUC は4.3倍増加した。</td><td>リファブチンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。本剤はリファブチンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。</td></tr> <tr> <td>エファビレンツ (ストックリン)</td><td>エファビレンツとの併用により、本剤の C_{max} は61%、AUC は77%減少した。本剤との併用によりエ</td><td>エファビレンツは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19及びCYP2C9) を誘導する。本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン (リマクタン、アプテシン、リファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤の C _{max} は93%、AUC は、96%減少した。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。	リファブチン (ミコブティン)	リファブチンとの併用により、本剤の C _{max} は69%、AUC は78%減少した。本剤との併用によりリファブチンの C _{max} は3.0倍、AUC は4.3倍増加した。	リファブチンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。本剤はリファブチンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。	エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤の C _{max} は61%、AUC は77%減少した。本剤との併用によりエ	エファビレンツは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19及びCYP2C9) を誘導する。本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻	(1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トリアゾラム (ハルシオン等)</td><td>トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。</td><td>フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。</td></tr> <tr> <td>エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)</td><td>アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。</td><td></td></tr> <tr> <td>キニジン (硫酸キニジン) ピモジド (オーラップ)</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsades de pointes を発現するおそれ</td><td></td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。	フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。		キニジン (硫酸キニジン) ピモジド (オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsades de pointes を発現するおそれ	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
リファンピシン (リマクタン、アプテシン、リファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤の C _{max} は93%、AUC は、96%減少した。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。																								
リファブチン (ミコブティン)	リファブチンとの併用により、本剤の C _{max} は69%、AUC は78%減少した。本剤との併用によりリファブチンの C _{max} は3.0倍、AUC は4.3倍増加した。	リファブチンは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。本剤はリファブチンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。																								
エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤の C _{max} は61%、AUC は77%減少した。本剤との併用によりエ	エファビレンツは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19及びCYP2C9) を誘導する。本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある。	フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。																								
エルゴタミン (カフェルゴット等) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の副作用を起こすおそれがある。																									
キニジン (硫酸キニジン) ピモジド (オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT 延長、torsades de pointes を発現するおそれ																									

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール			ホスフルコナゾール		
		アビレンツの C _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した。	害する。		がある。	
	リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤の C _{max} は66%、AUC は82%減少した。	リトナビルは、本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導する。			
	カルバマゼピン (テグレート) 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。			
	ピモジド (オーラップ) 硫酸キニジン (硫酸キニジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT 延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。			
	麦角アルカロイド 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン (カフェルゴット) メシル酸ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。			
	トリアゾラム (ハルシオン)	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。			
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗てんかん薬	フェニトインとの併用に	フェニトインは、本剤の	ワルファリン	プロトロンビン時間の延	フルコナゾールはこれら

カスポファンギン酢酸塩 注射剤
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール		ホスフルコナゾール		
	フェニトイン	より、本剤の C_{max} は49%、AUC は69%減少した。 本剤との併用により、フェニトインの C_{max} は1.7倍、AUC は1.8倍増加した。	代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。		長及び出血傾向 (挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等) の報告がある。
	HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) メシル酸サキナビル、アンブレナビル、メシル酸ネルフィナビル	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	In vitro 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。 In vitro 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。	フェニトイン イブプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。
	セレコキシブ			セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。 本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
	ロサルタン			ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある。	フルコナゾールはロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
	非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) メシル酸デラビルジン	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	In vitro 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。 In vitro 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 フルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
	免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンの C_{max} は1.1倍、AUC は1.7倍増加した。 本剤との併用により、タクロリムスの C_{max} は2.2倍、AUC は3.2倍増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。	アトルバスタチン シンバスタチン等	フルコナゾールはフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。 フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
	クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害		

1.7 同種同効品一覧表

カスボファンギン酢酸塩 注射剤
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール			ホスフルコナゾール		
	プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	延長した。 本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した。	する。 本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。	カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある。	フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
	ミダゾラム HMG-CoA 還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	In vitro 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した。	ミダゾラム エブレレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。	
	ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムの AUC は増加し、血中濃度半減期は延長した。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C19）を阻害する。	カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラスチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある。	
	ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C9）を阻害する。	タクロリムス水和物、 シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また、フルコナゾールとの併用により腎障害の報告がある。	
	スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。	リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある。	フルコナゾールはフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。
	ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 硫酸ビンクリスチン 硫酸ビンブラスチン	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積（AUC）上昇の報告がある。	
	オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある。	
	フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルの AUC が増加した。				
	イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。			
	経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤の	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。			

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール			ホスフルコナゾール		
	ル	C _{max} は14%、AUCは46%増加した。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	フルコナゾールはこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
				経口避妊薬	エチニルエストラジオール、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。	スルホニル尿素系血糖降下薬（クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド等）	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある。 また、フルコナゾールとの併用により低血糖の報告がある。	
				ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	
				トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある。	
				ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積（AUC）上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	フルコナゾールはジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
				シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある。	フルコナゾールはシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール		
		アミトリプチリン ノルトリプチリン ジドブジン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。 ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。	フルコナゾールはこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
		リファンピシン	フルコナゾールの血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、フルコナゾールの肝代謝が増加すると考えられる。
		三酸化ヒ素	QT 延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれも QT 延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすことがある。
	4. 副作用 承認時における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP 増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP 増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。	4. 副作用 深在性真菌症を対象とした国内及び海外臨床試験における副作用発現率は、総症例数160例中37例（23.1%）であった。主な副作用は発疹（3.1%）、肝機能検査異常（2.5%）、嘔気（1.9%）、浮動性めまい（1.9%）等であった。		
	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様反応（頻度不明^{注1)}） アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注1)}）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明^{注1)}）、多形紅斑（頻度不明^{注1)}） 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝障害（5.0%） 重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれること	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}） ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注1)}） 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 血液障害（頻度不明^{注1)}） 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤		

一般的名称	ポリコナゾール	ホスフルコナゾール
	があり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 心電図 QT 延長（頻度不明^{注1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{注1)}）、不整脈（頻度不明^{注1)}）、完全房室ブロック（頻度不明^{注1)}） 心電図 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 心不全（3.0%） 心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 腎障害（1.0%） 重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 呼吸窮迫症候群（頻度不明^{注1)}） 呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) ギラン・バレー症候群（頻度不明^{注1)}） ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 血液障害（2.0%） 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害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し、適切な処置を行うこと。 10) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}） 偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 痙攣（頻度不明^{注1)}） 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 12) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）	な血液障害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し、適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全（1.25%） 急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。 5) 肝障害（頻度不明^{注1)}） 黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。フルコナゾールによる肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 意識障害（頻度不明^{注1)}） 錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 7) 痙攣（頻度不明^{注1)}） 痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8) 高カリウム血症（頻度不明^{注1)}） 高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。 9) 心室頻拍、QT 延長、不整脈（頻度不明^{注1)}） 心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT 延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}） 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11) 偽膜性大腸炎

一般的名称	ボリコナゾール				ホスフルコナゾール																																																															
	筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 間質性肺炎（頻度不明^{注)}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 ^{注)}：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。				偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎（初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢）があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（フルコナゾールでの自発報告のため頻度不明）。 ^{注)}：自発報告のため頻度不明																																																															
	(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>白血球減少症、血小板減少症</td><td>貧血、リンパ節症</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸、心嚢液貯留</td><td>肺水腫、脚ブロック</td></tr><tr><td>耳・迷路障害</td><td></td><td>聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈</td><td></td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>ADH 不適合分泌</td><td>副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症</td></tr><tr><td>眼障害</td><td>羞明、霧視、視覚障害</td><td>目の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜渗出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症</td><td>眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、嘔吐</td><td>腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良</td><td>腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、</td></tr></table>					5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注)}	血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症	心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック	耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		内分泌障害		ADH 不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症	眼障害	羞明、霧視、視覚障害	目の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜渗出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮	胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、	(2) その他の副作用 次の副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能検査異常、肝障害</td><td>Al-P 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加</td><td>ALT (GPT) 増加、ビリルビン増加、黄疸</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>剥脱性皮膚炎</td><td>脱毛</td></tr><tr><td>消化器</td><td>嘔気、嘔吐、下痢</td><td>胃腸出血、口内乾燥、粘膜疹</td><td>口渇*、しゃっくり*、腹部不快感*、消化不良*、鼓腸放屁*、食欲不振*、腹痛*</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>浮動性めまい</td><td>不眠症、錯感覚</td><td>頭痛*、手指のこわばり*、傾眠*、振戦</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>腎機能障害</td><td>急性腎不全悪化、腎クレアチニン・クリアランス減少</td><td>BUN 増加、クレアチニン増加、乏尿</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td></td><td>低カリウム血症、低カルシウム血症</td><td>高コレステロール血症*、高トリグリセリド血症*、高血糖*</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加、好中球減少*</td></tr></table>					1%以上	1%未満	頻度不明	肝臓	肝機能検査異常、肝障害	Al-P 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加	ALT (GPT) 増加、ビリルビン増加、黄疸	皮膚	発疹	剥脱性皮膚炎	脱毛	消化器	嘔気、嘔吐、下痢	胃腸出血、口内乾燥、粘膜疹	口渇*、しゃっくり*、腹部不快感*、消化不良*、鼓腸放屁*、食欲不振*、腹痛*	精神・神経系	浮動性めまい	不眠症、錯感覚	頭痛*、手指のこわばり*、傾眠*、振戦	腎臓	腎機能障害	急性腎不全悪化、腎クレアチニン・クリアランス減少	BUN 増加、クレアチニン増加、乏尿	代謝異常		低カリウム血症、低カルシウム血症	高コレステロール血症*、高トリグリセリド血症*、高血糖*	血液		貧血	好酸球増加、好中球減少*
	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注)}																																																																	
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症																																																																	
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック																																																																	
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈																																																																		
内分泌障害		ADH 不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症																																																																	
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	目の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜渗出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮																																																																	
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、																																																																	
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																																	
肝臓	肝機能検査異常、肝障害	Al-P 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加	ALT (GPT) 増加、ビリルビン増加、黄疸																																																																	
皮膚	発疹	剥脱性皮膚炎	脱毛																																																																	
消化器	嘔気、嘔吐、下痢	胃腸出血、口内乾燥、粘膜疹	口渇*、しゃっくり*、腹部不快感*、消化不良*、鼓腸放屁*、食欲不振*、腹痛*																																																																	
精神・神経系	浮動性めまい	不眠症、錯感覚	頭痛*、手指のこわばり*、傾眠*、振戦																																																																	
腎臓	腎機能障害	急性腎不全悪化、腎クレアチニン・クリアランス減少	BUN 増加、クレアチニン増加、乏尿																																																																	
代謝異常		低カリウム血症、低カルシウム血症	高コレステロール血症*、高トリグリセリド血症*、高血糖*																																																																	
血液		貧血	好酸球増加、好中球減少*																																																																	

一般的名称		ポリコナゾール		ホスフルコナゾール			
			化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	肺炎、舌浮腫、腹膜炎	循環器	高血圧、低血圧	静脈炎、心雑音、左心室不全
	全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群	呼吸器		鼻炎、鼻出血
	肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大	筋・骨格系		関節痛、筋痛、背部痛
	感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎	その他	血管痛	末梢性浮腫、細菌感染、頭痛、投与部位感染/炎症、結膜炎
	代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低血糖症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症	*：フルコナゾールで認められた副作用		
	筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎			
	神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、意識レベルの低下、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群			
	精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越			
	腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿			
	呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血				
	皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性			

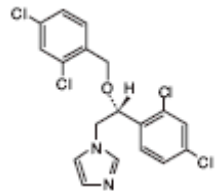
一般的名称	ポリコナゾール		ホスフルコナゾール	
			髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
	血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
	臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清 FDP 増加、アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN 増加
注)：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。				
	5. 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. 高齢者への投与 本剤は体内でほぼ完全にフルコナゾールに加水分解され、大部分はフルコナゾールとして腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中フルコナゾール濃度が持続するおそれがある。従って、高齢者に投与する場合は、クレアチニン・クリアランス値を参考に投与量及び投与間隔に十分注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラット10mg/kg 以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ100mg/kg 投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。] (2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授			6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験(ラット)において、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の上昇、分娩障害、催奇形性が認められている。また、フルコナゾール投与により催奇形性を疑う症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 (2) フルコナゾールは母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

一般的名称	ボリコナゾール	ホスフルコナゾール
	乳中の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のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。	
	7. 小児等への投与 小児等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）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg 単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。	8. 過量投与 症状： (1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。 また、2000mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある。 (2) フルコナゾール8200mg 経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。 処置： (1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。
	9. 適用上の注意 (1) 調製時： 本剤を注射用水19mL に溶解した液（濃度10mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5～5mg/mL）。 この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。 5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリタ-T1号、ソリタ-T3号、ソリタ-T3号 G、ソリタ-T4号、ヴィーン F 注、ヴィーン D 注、ソルデム3、フィジオゾール・3号、アクチット注、ラクテック G 注、ポタコール R 上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。 (2) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19mL を注入す	9. 適用上の注意 (1) 他の薬剤及び輸液との混合は避けること。[配合変化試験は実施していない。] (2) 本剤は10mL/分を超えない速度で投与することが望ましい。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ポリコナゾール	ホスフルコナゾール
	ることができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと	
	10. その他の注意 (1) 外国人患者において、ポリコナゾールの血中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血中濃度が測定されていた症例の血中濃度トラフ値はいずれも4.5µg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血中濃度が4.5µg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血中濃度の閾値は認められていない。 (2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌および悪性黒色腫が発生したとの報告がある。	10. その他の注意 28日を超える投与の有効性及び安全性は検討されていない。
添付文書の作成 年月日	2011年9月改訂（第11版）	2010年8月改訂（第9版）
備考	—	—

表 1.7: 1 同種同効薬品一覧表 (5)

一般的名称	ミコナゾール
販売名 (会社)	フロリード F 注200mg (持田製薬株式会社)
承認年月日	1985年11月
再評価年月日	—
再審査年月日	1992年12月
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形 (含量)	注射 (200mg)
効能・効果	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
用法・用量	<u>点滴静注</u> 本剤を、ミコナゾールとして200mg あたり200mL 以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、通常、成人にはミコナゾールとして初回200mg より開始し、以後1回200～400mg を1日1～3回、30～60分以上かけて点滴静注する。 ただし、輸液量が制限される場合には、ミコナゾールとして200mg あたり50mL 以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、30～60分以上かけて点滴静注する。 また、髄膜炎の場合は髄腔内注入を併用する。 <u>髄腔内注入</u> 通常、成人にはミコナゾールとして1日1回5～20mg を1～7日ごとに髄腔内に注入する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。

一般的名称	ミコナゾール
	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤を希釈せずに急速に注射した場合、一過性の頻脈又は不整脈があらわれるおそれがあるので、本剤の使用にあたっては用法・用量を厳守すること。 2. 髄腔内注入は確定診断がなされた真菌髄膜炎のみに行うこと。投与に際しては観察を十分に行い、投与部位、投与速度、投与間隔等に十分注意すること。
警告	—
禁忌(次の患者には投与しないこと)	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ピモジド、キニジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項(1)参照）
原則禁忌	—
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) ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」の項(2)、「相互作用」の項(2)参照） (2) 経口血糖降下剤（グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等）を投与中の患者（「重要な基本的注意」の項(3)、「相互作用」の項(2)参照） (3) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者 (4) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (5) 肝障害、腎障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、経過観察を十分に行い、異常があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置をとること。 (2) ミコナゾールゲル経口用とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、出血をきたした症例が報告されている。ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンプテストの回数を増やすなど慎重に投与すること（「相互作用」の項(2)

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ミコナゾール																				
	参照)。 (3) 本剤と経口血糖降下剤（グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド等）との併用において、経口血糖降下剤の作用が増強され、低血糖症状をきたした症例が報告されている。これらと併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること（「相互作用」の項(2)参照）。																				
	3. 相互作用 本剤はチトクローム P450（3A、2C9）と親和性を有するため、これらで代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。下表以外の薬剤との併用においても、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。																				
	(1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド オーラップ</td><td>ピモジドによる QT 延長、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。</td><td>ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクローム P450を阻害することによって考えられる。</td></tr><tr><td>キニジン 硫酸キニジン</td><td>キニジンによる QT 延長等があらわれるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td>トリアゾラム ハルシオン</td><td>トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td>シンバスタチン リポバス</td><td>シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td>アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td></td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ	ピモジドによる QT 延長、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクローム P450を阻害することによって考えられる。	キニジン 硫酸キニジン	キニジンによる QT 延長等があらわれるおそれがある。		トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。		シンバスタチン リポバス	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。		アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ピモジド オーラップ	ピモジドによる QT 延長、心室性不整脈(torsades de pointes を含む)等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ミコナゾールがこれらの薬剤の代謝酵素であるチトクローム P450を阻害することによって考えられる。																			
キニジン 硫酸キニジン	キニジンによる QT 延長等があらわれるおそれがある。																				
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの作用の増強及び作用時間の延長があらわれるおそれがある。																				
シンバスタチン リポバス	シンバスタチンによる横紋筋融解症があらわれるおそれがある。																				
アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。																				

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ミコナゾール		
	エルゴタミン酒石酸塩 クリアミン配合錠等 ジヒドロエルゴタミ ンメシル酸塩 ジヒデルゴット等	これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、血管攣縮等の 重篤な副作用があらわれ るおそれがある。	
(2) 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	経口血糖降下剤 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等 フェニトイン カルバマゼピン ワルファリン	これらの薬剤の作用を増 強することがある。	ミコナゾールがこれらの 薬剤の代謝酵素であるチ トクローム P450を阻害す ることによって考えられ る。
	ドセタキセル パクリタキセル イリノテカン塩酸塩水和 物	これらの薬剤による骨髓 抑制等の副作用が増強す るおそれがある。	
	シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃 度が上昇することがあ る。	
	タクロリムス水和物 アトルバスタチン ビンカアルカロイド系抗 悪性腫瘍剤 ビンクリスチン等 ジヒドロピリジン系 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン等 ベラパミル シルデナフィル アルプラゾラム ミダゾラム プロチゾラム	これらの薬剤の血中濃度 が上昇するおそれがあ る。	

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ミコナゾール		
	メチルブレドニゾン セレギリン エバスチン イマチニブメシル酸塩ジ ソピラミド シロスタゾール		
	HIV プロテアーゼ阻害剤 インジナビル硫酸塩エ タノール付加物 サキナビルメシル酸塩 リトナビル 等	ミコナゾール又はこれら の薬剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。	ミコナゾールとこれらの 薬剤との、代謝における 競合的阻害作用によると 考えられる。
	リファンピシン	他のアゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、フル ルコナゾール) の血中濃 度の低下及び血中濃度半 減期の減少が報告されて いる。	リファンピシンがアゾー ル系抗真菌剤の代謝酵素 であるチトクローム P450 を誘導するためと考えら れる。
	4. 副作用 総症例1,368例中、176例（12.9%）に副作用が認められている。その主なものは悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状（5.6%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害（2.1%）、発疹、そう痒感等の過敏症状（1.8%）、頭痛・頭重感等の精神神経系症状（0.6%）等であった。（再審査終了時）		
	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難、チアノーゼ、意識低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害（5%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎不全（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ミコナゾール																												
	4) QT 延長、心室性不整脈（心室性期外収縮、torsades de pointes を含む心室頻拍等）（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																												
	(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器^{注1)}</td><td>血圧低下、期外収縮</td><td>頻脈等</td></tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td><td>発疹、そう痒感等</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>貧血、白血球減少、血小板減少等</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛・頭重感、めまい・ふらつき、振戦等</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>AST (GOT)・ALT (GPT)・総ビリルビンの上昇等</td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>BUN・クレアチニンの上昇等</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td>発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセライド・総コレステロールの上昇</td><td></td></tr> </tbody> </table> ^{注1)} 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ^{注2)} このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。			5%未満	頻度不明	循環器 ^{注1)}	血圧低下、期外収縮	頻脈等	過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒感等		血液	貧血、白血球減少、血小板減少等		消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等		精神神経系	頭痛・頭重感、めまい・ふらつき、振戦等		肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・総ビリルビンの上昇等		腎臓	BUN・クレアチニンの上昇等		その他	発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセライド・総コレステロールの上昇	
	5%未満	頻度不明																											
循環器 ^{注1)}	血圧低下、期外収縮	頻脈等																											
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒感等																												
血液	貧血、白血球減少、血小板減少等																												
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等																												
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい・ふらつき、振戦等																												
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・総ビリルビンの上昇等																												
腎臓	BUN・クレアチニンの上昇等																												
その他	発熱・悪寒、倦怠感、静脈炎、血管痛、低ナトリウム血症、トリグリセライド・総コレステロールの上昇																												
	5. 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減量するなど注意すること。																												
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [動物実験（ウサギ）において、流産動物数の増加及び死亡・吸収胚数の増加傾向が認められている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。]																												
	7. 小児等への投与																												

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ミコナゾール
	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	8. 過量投与 過量投与にみられる主な症状は不整脈、痙攣、下痢、嘔吐である。このような場合には適切な対症療法を施し、経過観察を十分に行うこと。
	9. 適用上の注意 (1) 投与時 1) ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液セット等の使用は避けること。[ミコナゾールは PVC 製の器具等に吸着される。また、本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO60）によって PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。] 2) 本剤はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO60）を含有しているため、ポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。[ポリカーボネート製の三方活栓を用いて試験した結果、本剤1管（20mL）を55mL の生理食塩液で希釈した濃度に相当する溶液で、4日目より接合部にひび割れが生じた。] (2) その他 アンプルカット時の異物混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。
添付文書の作成 年月日	2011年7月改訂（第13版）
備考	—