審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日 医薬食品局審査管理課

[販売名] カンサイダス点滴静注用50mg、カンサイダス点滴静注用

70 mg

[一般名]カスポファン[申請者名]MSD 株式会社 [一般名] カスポファンギン酢酸塩

[申請年月日] 平成25年12月19日

「審議結果]

平成26年11月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変 更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会 に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間(平成32年1月17日まで)とされた。

「承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審查報告書

平成 26 年 11 月 7 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]①カンサイダス点滴静注用 50mg②カンサイダス点滴静注用 70mg[一般名]カスポファンギン酢酸塩

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日

[剤形・含量] ①1 バイアル中にカスポファンギン酢酸塩を 60.6mg(カスポファンギンと して 54.6mg)含有する注射剤 1

②1 バイアル中にカスポファンギン酢酸塩を 83.9mg (カスポファンギンとして 75.6mg) 含有する注射剤 $^{1)}$

[申請区分] (6) 新用量医薬品

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審查第四部

¹⁾ 市販のバイアル製剤には、調製時の損失を考慮し、表示量に対して過量充てんされている。

審査結果

平成 26 年 11 月 7 日

[販売名] ①カンサイダス点滴静注用 50mg

②カンサイダス点滴静注用 70mg

[一般名] カスポファンギン酢酸塩

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、小児の真菌感染症に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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
- 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)

(変更なし)

[用法・用量] <成人>

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。

<小児>

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

による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症 通常、カスポファンギンとして投与初日に 70mg/m^2 (体表面積) を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2 (体表面積) 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。なお、1 日 1 回 50mg/m^2 (体表面積) の投与 で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2 (体表面積) まで増量するこ とができる。いずれの場合も 1 日用量として 70 mg を超えないこと。

(下線部追加、取り消し線部削除)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成 26 年 9 月 5 日

I. 申請品目

[販売名] ①カンサイダス点滴静注用 50mg

②カンサイダス点滴静注用 70mg

[一般名] カスポファンギン酢酸塩

[申請者名] MSD株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日

[剤形・含量] ①1 バイアル中にカスポファンギン酢酸塩を 60.6mg(カスポファンギンとして 54.6mg)含有する注射剤 2)

②1 バイアル中にカスポファンギン酢酸塩を 83.9mg (カスポファンギンと して 75.6mg) 含有する注射剤²⁾

[申請時効能・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
- 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)

(変更なし)

「申請時用法・用量]

<成人>

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。

²⁾ 市販のバイアル製剤には、調製時の損失を考慮し、表示量に対して過量充てんされている。

<小児(3カ月~17歳)>

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食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症通常、小児にはカスポファンギンとして投与初日に70mg/m²(体表面積)を、投与2日目以降は50mg/m²(体表面積)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。なお、1日用量として70mgを超えないこと。

(下線部追加)

Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査 の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カスポファンギン酢酸塩(以下、「本薬」)は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発されたキャンディン系抗真菌薬であり、真菌細胞壁の構成成分である β-(1,3)-D-グルカンの合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。

本邦では、本薬を有効成分とするカンサイダス点滴静注用製剤(以下、「本剤」)が、2012 年 1 月に 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症 (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)を効能・効果とし、 成人を対象として承認されている。

近年、小児において悪性腫瘍に対する骨髄移植や抗がん剤治療、放射線治療、ステロイド薬や免疫抑制薬による治療が普及し、深在性真菌症の発症頻度が上昇している³⁾。また、抗菌薬の長期使用による菌交代現象やカテーテル留置等も深在性真菌症発症の重要な因子であり、小児での免疫能の未熟性及び染色体異常や免疫不全症を呈する小児患者での易感染性が真菌症の発症への関与が示唆されている^{4,5)}。深在性真菌症は致死的な疾患であり、本邦では、小児の適応を有する抗真菌薬は限られていることから、新たな治療選択肢が必要とされている。

今般、真菌感染症患者に対する国内第Ⅱ相試験(074試験)が実施され、日本人小児の真菌感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を根拠として、小児の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では、本剤は、2014年8月現在、真菌感染症の治療薬として93の国及び地域で承認されており、このうち小児適応は76の国及び地域で承認されている。

³⁾ 森雅亮, 化学療法の領域, 25 S-1:1121-1127, 2009

⁴⁾ 森雅亮, 小児内科, 38増刊号: 362-363, 2006

⁵⁾ 深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として本薬の in vivo 抗真菌作用が検討された。本項では、本薬の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算で示す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 幼若マウスを用いたカンジダ症モデルにおける in vivo 抗真菌作用(4.2.1.1.1)

補体第 5 成分欠損 DBA/2N マウス(7~11 週齢)に、Candida albicans(C. albicans)MY1055⁶ [接種量:5.64×10⁴ コロニー形成単位(以下、「CFU」)/マウス]を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルが作成された。感染 30 時間後より、本薬 1、2、4 及び 8mg/kg/日又はアムホテリシンB(以下、「AmB」)1mg/kg/日又は媒体(蒸留水)が 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与され、感染 28 日後までの生存率、腎臓及び脳内生菌数、並びに病理組織学的検討⁷⁾ により抗真菌作用が検討された。本薬 1mg/kg/日以上の用量群及び AmB 1mg/kg/日群では、いずれも感染 28 日後まで死亡は認められなかったが、媒体群では、感染 11 日後までに全例、死亡した。腎臓及び脳内生菌数は、表 1 のとおりであった。また、本薬 2mg/kg/日以上の用量群及び AmB 1mg/kg/日群のいずれも、腎臓及び脳における炎症/真菌感染スコア 7) (平均値) は経時的に減少した。

スト 列音・アン語 国土バイマノ 血 - アハ (-1407) 6 日間八〇間 (1上四次)											
臓器	薬物	用量		平均 log CFU/g 臓器							
加以石合	架彻	(mg/kg/目)	30 時間	5 日	8 日	14 日	21 日	28 日 ^{d)}			
腎臓	媒体	_	5.79	6.40	4.71 ^{a)}	NS	NS	NS			
	AmB	1	ND	4.20	3.01	2.93 ^{b)}	ND	1.60			
	本薬	1	ND	3.68	2.25	1.11	0.82 ^{b)}	0.73			
		2	ND	3.47	1.40	1.33	0.92	0.83			
		4	ND	3.10	1.43	0.88	0.75 ^{c)}	0.80			
		8	ND	3.11	1.07	0.94	0.69 ^{c)}	0.71			
脳	媒体	_	3.92	4.97	2.57 ^{a)}	NS	NS	NS			
	AmB	1	ND	4.55	2.97	1.69 ^{b)}	ND	0.94			
	本薬	1	ND	3.29	2.53	1.57	0.49 ^{b)}	0.73			
		2	ND	2.98	2.26	1.23	0.58	0.53			
		4	ND	2.72	1.75	0.77	0.80 ^{c)}	0.44			
		8	ND	2.50	1.02	0.60	0.51 ^{c)}	0.46			

表1 幼若マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓及び脳内生菌数

各 5 例

ND:検討せず。NS:死亡したため、検討できず。

a) 2 例、b) 4 例、c) 6 例、d) 各 7 例

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

 $^{^{6)}}$ 本薬の、目視により 50%以上の増殖阻害がみられる最小濃度(以下、「MIC 値」)は $0.25\mu g/mL$ であり、AmB の、目視により 100% の増殖阻害がみられる最小濃度は $0.25\mu g/mL$ であった。

⁷⁾ 感染30時間後(媒体のみ)、5、8、14、21及び28日後の腎臓及び脳切片を H&E (hematoxylin and eosin) 又は PAS (Periodic acid-Schiff) 染色し、炎症/真菌感染の程度がスコア化(0:正常/真菌感染なし、1:極軽度/痕跡程度、2:軽度、3:中等度、4:顕著、5:重度)された。

(3) 安全性薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 国内外の成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について

機構は、本申請において、成人及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績が用いられていることから、国内における小児患者由来臨床分離株と国内成人及び外国人小児患者由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

公表文献⁸⁾ 及び本剤の特定使用成績調査⁹⁾ において、深在性真菌症におけるアスペルギルス属及びカンジダ属の原因菌種について確認したところ、国内成人及び小児患者並びに外国人小児患者から臨床分離された原因菌種に大きな差異は認められなかった。

国内の小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性は、日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 (074 試験)、本剤の特定使用成績調査 9)における 17 歳以下の患者由来臨床分離株の集計結果及び国内の公表文献 1 報¹⁰⁾により、また、国内の成人患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性は成人の承認申請時に実施した非臨床感受性試験及び臨床試験成績¹¹⁾、並びに本剤の特定使用成績調査 9)における 18 歳以上の患者由来臨床分離株により調査し、国内成人及び小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性を比較した。結果は表 2 のとおりであり、菌株数は限られているものの、アスペルギルス属及びカンジダ属のいずれも、国内成人及び小児患者由来臨床分離株に対する本薬の最小作用濃度(以下、「MEC」)又は MIC 値の差は、1 管(2 倍)以内であった。

表 2 国内成人及の小児患者田米臨床分離体の本薬に対する感受性						
菌種	分離株	分離年	試験方法 a)	株数	MEC又は	MIC 値(μg/mL)
本性	の由来	刀 附 中		1不致	範囲	MEC90又はMIC90 ^{b)}
		20 ~ 20 $^{11)}$	M38-A (MEC)	18	0.125 - 0.5	0.25
Aspergillus fumigatus	成人	$20 \sim 20^{-11}$	M38-A2 (MEC)	9	0.12 - 0.5	_
(A. fumigatus)		20129)	M38-A2 (MEC)	49	0.06 - 0.25	0.25
	小児	20129)	M38-A2 (MEC)	1	0.06	_
A am anaillea Claussa	成人	$20 \sim 20^{-11}$	M38-A2 (MEC)	2	0.12 - 0.5	_
Aspergillus flavus (A. flavus)	及人	20129)	M38-A2 (MEC)	20	0.12 - 0.25	0.25
(A. jiuvus)	小児	$2004 \sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	4	0.12 - 0.25	_
	成人	$20 \sim 20^{-11}$	M38-A (MEC)	2	0.125	_
A		20 ~ 20 $^{11)}$	M38-A2 (MEC)	3	0.25	_
Aspergillus niger (A. niger)		2012 ⁹⁾	M38-A2 (MEC)	18	0.12 - 0.25	0.25
(A. mger)	小児	$2004 \sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	9	0.25	_
	71.75	2012 ⁹⁾	M38-A2 (MEC)	2	0.12 - 0.25	_
Aspergillus terreus (A. terreus)	成人	20129)	M38-A2 (MEC)	9	0.12 - 0.25	_
	小児	$2004 \sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	7	0.25 - 1	_
	41.20	20129)	M38-A2 (MEC)	1	0.12	_

表 2 国内成人及び小児患者由来臨床分離株の太薬に対する感受性

7

⁸⁾ 斎藤武文他, *日本呼吸器学会誌*, 2: 724-729, 2013、Steinbach WJ et al, *J Infect*, 65: 453-464, 2012、後藤孝治他, *新薬と臨牀*, 61: 1743-1750, 2012、Steinbach WJ et al, *Pediatr Infect Dis J*, 31: 1252-1257, 2012

⁹⁾ アスペルギルス属及びカンジダ属の臨床分離株の本薬に対する感受性を測定することを目的とした本剤の特定使用成績調査(実施期間: 2012~2017年) において 2012 年 4 月 6 日~2012 年 12 月 18 日 (1 年次) に収集されたデータ。

¹⁰⁾ Ikeda F et al, *Med Mycol*, 47: 145-148, 2009

¹¹⁾ 初回申請時資料概要(平成24年1月承認)

菌種	分離株	分離年	試験方法 a)	株数	MEC 又は MIC 値(μg/mL)	
△本/生	の由来	万施十	1八次 77 公	1不致	範囲	MEC ₉₀ 又はMIC ₉₀ b)
		$20 \sim 20^{-11}$	M27-A2 (MIC)	20	0.125 - 0.5	0.5
	成人	$20 \sim 20$	M27-A3 (MIC)	19	0.06 - 0.5	0.5
C. albicans		20129)	M27-A3 (MIC)	47	0.06 - 0.25	0.25
	小児	$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	50	0.06 - 0.25	0.25
	71.70	2012 ⁹⁾	M27-A3 (MIC)	3	0.12 - 0.25	_
	L (1)	20 \sim 20 $^{11)}$	M27-A2 (MIC)	10	0.5	0.5
Candida tropicalis	成人	2012 ⁹⁾	M27-A3 (MIC)	27	0.12 - 0.25	0.25
(C. tropicalis)	小児	$2004\sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	11	0.12 - 0.5	0.5
		2012 ⁹⁾	M27-A3 (MIC)	3	0.12 - 0.25	_
	成人	$20 \sim 20$	M27-A2 (MIC)	10	0.25 - 1	0.5
Candida glabrata		20 \sim 20 $^{11)}$	M27-A3 (MIC)	1	0.5	_
(C. glabrata)		20129)	M27-A3 (MIC)	30	0.12 - 1	0.5
	小児	$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	5	0.25 - 0.5	_
	成人	$20 \sim 20$	M27-A2 (MIC)	10	1 - 2	1
Candida parapsilosis	以入入	20129)	M27-A3 (MIC)	30	1-2	1
(C. parapsilosis)	小児	$2004\sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	23	0.5 - 8	2
	71.70	201012)	M27-A3 (MIC)	1	1	_
Candida guilliermondii	成人	$20 \sim 20^{-11}$	M27-A2 (MIC)	5	1	_
(C. guilliermondii)	灰人	2012 ⁹⁾	M27-A3 (MIC)	9	0.5 - 2	_
(C. guittermonati)	小児	20129)	M27-A3 (MIC)	1	0.5	_

-:未検討

MEC₉₀又は MIC₉₀: それぞれ90%以上の株に作用又は発育阻止がみられる濃度

範囲:各菌株における MIC 又は MEC の範囲 (1株のみ測定された場合は個別の値を、検討された全菌株で同一の値の場合は1点のみを記載)

- a)Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)における試験方法
- b) 株数が10株以上の場合、MEC₉₀又はMIC₉₀値を算出。

また、外国人小児患者を対象とした第II 相試験 (043 試験)及び公表文献 1 報¹³⁾を用いて、国内外の小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性を比較した。結果は表 3 のとおりであり、アスペルギルス属については、菌株数が限られているものの、海外臨床分離株と国内臨床分離株の MEC 又は MIC 値に大きな差異は認められなかった。カンジダ属については、国内外の臨床分離株の MIC の差は 1 管以内であった。

表 3 国内外の小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	分離株	分離年	試験方法 a)	株数	MEC 又は MIC	C値(μg/mL)
困性	の由来	万無十	武映万伝"	作级	範囲	MIC ₉₀ b)
A fumicatus	海外	$2004 \sim 2007^{14)}$	M38-A (MIC)	1	0.06	
A. fumigatus	国内	20129)	M38-A2 (MEC)	1	0.06	
A. flavus	海外	$2004\sim 2007^{14)}$	M38-A (MIC)	1	0.03	1
A. jiuvus	国内	$2004\sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	4	0.12 - 0.25	1
	海外	$2004\sim 2007^{14)}$	M38-A (MIC)	1	0.06	ı
A. niger	国内	$2004 \sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	9	0.25	1
		2012 ⁹⁾	M38-A2 (MEC)	2	0.12 - 0.25	1
	海外	$2004\sim 2007^{14)}$	M38-A (MIC)	1	0.03	ı
A. terreus	国内	$2004 \sim 2005^{10)}$	M38-A (MIC)	7	0.25 - 1	ı
		20129)	M38-A2 (MEC)	1	0.12	ı
	海外	200313)	M27-A2 (MIC)	77	0.06 - 1.0	0 25
C. albicans	(再クト	$2004 \sim 2007^{14)}$	M27-A2 (MIC)	12	0.03 - 0.12	0.06
C. aibicans	国内	$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	50	0.06 - 0.25	0 25
	团1.1	20129)	M27-A3 (MIC)	3	0.12 - 0.25	ı
	海外	200313)	M27-A2 (MIC)	14	0.12 - 1.0	0.5
C tuonicalia	「再フト	$2004\sim 2007^{14)}$	M27-A2 (MIC)	4	≤0.015 - 0.25	_
C. tropicalis	国内	$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	11	0.12 - 0.5	0.5
		20129)	M27-A3 (MIC)	3	0.12 - 0.25	_

¹²⁾ 日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験成績(074試験)

¹³⁾ Zaoutis TE et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52: 295-298, 2005

¹⁴⁾ 外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験成績 (043試験)

菌種	分離株	分離年	試験方法 a)	株数	MEC 又は MIC 値(μg/mL)	
本性	の由来	万概十	武	1个效	範囲	$MIC_{90}^{b)}$
	海外	200313)	M27-A2 (MIC)	15	0.12 - 0.5	0 25
C. glabrata	一番グト	$2004 \sim 2007^{14)}$	M27-A2 (MIC)	4	0.03 - 0.12	_
	国内	$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	5	0.25 - 0.5	_
	海外国内	200313)	M27-A2 (MIC)	57	0.25 - 2.0	1.0
C navancilosis		$2004\sim 2007^{14)}$	M27-A2 (MIC)	8	≤0.015 - 0.5	1
C. parapsilosis		$2004 \sim 2005^{10)}$	M27-A2 (MIC)	23	0.5 - 8	2
		201012)	M27-A3 (MIC)	1	1	_
C. guilliermondii	海外	$2004 \sim 2007^{14)}$	M27-A2 (MIC)	1	0.25	
	国内	20129)	M27-A3 (MIC)	1	0.5	_

-:未検討

MIC₉₀: 90%以上の株に発育阻止がみられる濃度

範囲:各菌株における MIC 又は MEC の範囲 (1株のみ測定された場合は個別の値を、検討された全菌株で同

一の値の場合は1点のみを記載)

a) CLSI における試験方法

b) 株数が10株以上の場合、MIC90値を算出。

以上より、国内成人、国内小児、及び外国人小児患者から臨床分離されたカンジダ属及びアスペル ギルス属の本薬に対する感受性に大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

菌種によっては検討菌株数が限られているものの、国内成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性に大きな差異はなく、また国内外小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性に大きな差異はないとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、国内小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性データは限られていることを踏まえ、引き続き情報を収集する必要があると考える。

(2) 耐性化について

機構は、成人及び小児由来臨床分離株について、カンジダ属及びアスペルギルス属の本薬に対する 耐性化の懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外では本薬は成人及び小児に対して、それぞれ 2000 年及び 2008 年に承認されている。海外において 1995~2011 年に分離された成人患者由来臨床分離株では、カンジダ属及びアスペルギルス属におけるいずれの菌種でも本薬に対する耐性化を示唆するような MEC 又は MIC 値の明らかな上昇傾向は報告されていない 15 。また、国内では 2012 年に承認されており、国内成人患者由来臨床分離株では、本剤の特定使用成績調査 9 及び本剤の承認時における成績 11 を比較したところ、カンジダ属及びアスペルギルス属におけるいずれの菌種でも本薬に対する耐性化を示唆する MEC 又は MIC 値の変

Diekema DJ et al, *J Clin Microbiol*, 41: 3623-3626, 2003、 Lockhart SR et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 3944-3946, 2011、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 47: 3323-3325, 2009、 Pfaller MA et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 67: 56-60, 2010、 Sarrano Mdel C et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 45: 131-135, 2003、 Pfaller MA et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 5155-5158, 2011、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 51: 2571-2581, 2013、 Espinel-Ingroff A et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 2855-2859, 2011、 Messer SA et al, *J Clin Microbiol*, 48: 2984-2987, 2010、 Pfaller MA et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 69: 45-50, 2011、 Ostrosky-Zeichner L et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 3149-3154, 2003、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 44: 760-763, 2006、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 46: 150-156, 2008、 St-Germain G et al, *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 19: 55-62, 2008、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 48: 52-56, 2010、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 44: 3533-3538, 2006、 González GM et al, *J Clin Microbiol*, 46: 2902-2905, 2008、 Diekema D et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73: 45-48, 2012、 Bassetti M et al, *PLoS One*, 6: e24198, 2011、 Lockhart SR et al, *J Clin Microbiol*, 50: 3435-3442, 2012、 Isham N and Ghannoum MA, *Mycoses*, 53: 434-437, 2010、 Peterson JF et al, *J Clin Microbiol*, 49: 1765-1771, 2011、 Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 42: 3142-3146, 2004、 Diekema DJ et al, *J Clin Microbiol*, 47: 3170-3177, 2009

化、MEC 又は MIC 値の高値を示す株も認められていない(表 2 参照)。海外の承認年以後の小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性情報は得られていないが、国内成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異は認められなかった(「(1)国内外の成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)。

カンジダ属に対する大規模感受性調査(調査年:2001~2006年)では、本薬を含むキャンディン系抗真菌薬に対する耐性菌の発現は認められなかったと報告 16)されている。海外において 2001~2009年に臨床分離されたカンジダ属に対する大規模感受性調査において収集されたデータを再解析した結果、疫学データに基づくカットオフ値(Epidemiological cutoff value、以下、「ECV 値」) 17)を用いて、ECV 値よりも高い MIC 値を示す臨床分離株の分離頻度の増加が報告 18)されている。海外において 2010~2011年に収集された主要なカンジダ属(C. albicans、C. glabrata、C. parapsilosis、C. tropicalis及び C. krusei)のうち、C. albicans 及び C. glabrata では、CLSI M27-S4 の clinical breakpoint に基づき臨床的に耐性と判定される臨床分離株 19 の割合が 2003~2007年と比較してそれぞれ 0%(0/4283 株)から 0.2%(3/1405 株)に、また 0.8%(10/1236 株)から 1.6%(9/571 株)に増加していると報告 20)されている。

本薬はミカファンギンに交差耐性を示すと報告されているが、国内臨床分離株のミカファンギンに対する感受性に関する報告²¹⁾を踏まえると、ミカファンギンに対する明らかな耐性化を示す傾向は認められていないと考える。

以上より、海外及び国内の成人由来臨床分離株では、臨床使用された後に明らかに本薬に対する耐性化を示唆する傾向は認められておらず、国内成人及び小児臨床分離株の感受性に大きな差異はないこと、海外においては臨床的に耐性と判定される臨床分離株の増加が報告されているものの、その耐性化率は低値であること、並びに交差耐性を示す類薬にも国内では明らかな耐性化傾向は認められていないこと²¹⁾から、今後、国内成人及び小児由来臨床分離株において、臨床使用により本薬に対する耐性株が大きく増加する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

現時点では、カンジダ属及びアスペルギルス属の本薬に対する明らかな耐性化は認められていないと考えるものの、海外において2001~2009年及び2010~2011年に臨床分離されたカンジダ属において本薬に対する耐性化の傾向が示されており、今後も引き続き、本薬に対する耐性化に関する情報収集を行い、適宜、医療現場に情報提供する必要があると考える。

¹⁶⁾ Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 46: 150-156, 2008

¹⁷⁾ C. albicans、C. glabrata 及び C. tropicalis に対して 0.12µg/mL、C. krusei に対して 0.25µg/mL 及び C. parapsilosis に対して 1µg/mL

¹⁸⁾ Pfaller M et al, *J Clin Microbiol*, 49: 624-629, 2011

¹⁹⁾ C. albicans、C. tropicalis 及び C. krusei に対して MIC>0.5µg/mL、C. glabrata に対して MIC>0.25µg/mL 及び C. parapsilosis に対して MIC>4µg/mL

²⁰⁾ Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 51: 2571-2581, 2013

²¹⁾ 池田文昭他, 日本化学療法学会雑誌, 50: 8-19, 2002、池田文昭他, 日本化学療法学会雑誌, 51: 485-489, 2003、小林寅喆他, 日本化学療法学会雑誌, 54: 308-314, 2006、小林寅喆他, 日本化学療法学会雑誌, 56: 344-352, 2008、藤原新太郎他, 癌と化学療法, 35: 2383-2387, 2008、小栗豊子他, 感染症学雑誌, 80: 656-664, 2006、力丸徹他, 感染症学雑誌, 79: 20-24, 2005、Nakamura T and Takahashi H, J Infect Chemother, 12: 132-138, 2006、藤田信一, 日本化学療法学会雑誌, 55: 257-267, 2007、明見能成他, 新薬と臨牀, 52: 593-597, 2003、内田幹他, 日本臨床微生物学雑誌, 16: 74-80, 2006、中村彰宏他, 化学療法の領域, 23:1613-1618, 2007、西丸智枝他, 広島市立広島市民病院医誌, 24: 55-60, 2008、山岸由佳他, Jpn J Antibiotic, 62: 415-434, 2009、田村昌代他, 岡山医学検査, 48: 7-11, 2011、和田恭直他, 日本外科感染症学会雑誌, 8: 285-290, 2011、濱本隆明他, 埼脇技会誌, 60: 1-5, 2013、太田千亜紀他, JARMAM, 16: 127-133, 2005

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

血漿中本薬濃度は、血漿試料を固相抽出法で前処理後、高速液体クロマトグラフィーで分離された 測定対象物を蛍光検出することにより測定された²²⁾。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本剤の薬物動態に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 5 試験の成績、並びに海外第Ⅱ相試験に基づく母集団薬物動態 (PPK) 解析の結果が提出された。本項においては、国内外第Ⅱ相試験成績について記述する。

なお、本項では、本薬の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算で示し、特に記載のない限り、各薬物動能パラメータは幾何平均で示している²³⁾。

(1)小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1:074 試験<2010 年 9 月~2013 年 9 月>)

食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の患者(3 カ月以上 17 歳以下、薬物動態評価例数:20 例) 24 を対象に、本剤 50mg/m^2 (投与初日は負荷用量として 70mg/m^2)を 1 日 1 回(以下、「QD」)、約 1 時間かけて反復静脈内投与 25)(1 日最高用量 70mg^{26}))した際の薬物動態が検討された。血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

^{22) 033、042、043、044} 及び 058 試験における定量下限: 125ng/mL、043、044 及び 074 試験における定量下限: 25ng/mL 043 及び 044 試験における薬物動態パラメータの算出に際しては、2 種類の測定法が用いられている。

²³⁾ 各臨床試験では、被験者ごとに投与期間及び薬物動態測定日が異なるため、被験者ごとに得られたすべての薬物動態パラメータを 用いて、各被験者の幾何平均を算出し、得られた各被験者の値を用いて、幾何平均が算出された。

²⁴⁾ 3 カ月以上 17 歳以下の日本人患者を対象とし、20 例が組み入れられたが、3 カ月以上 1 歳以下の年齢区分に組み入れられた 1 例は 薬物動態解析用の採血前に投与中止となったため、薬物動態パラメータを算出することができなかった。

²⁵⁾ 投与期間は食道カンジダ症では7~28日間、侵襲性カンジダ症では14~56日間、及びアスペルギルス症では14~84日間と設定された。

²⁶⁾ 成人患者における承認最高用量が、小児患者を対象とした試験における1日最大許容用量として設定された。

表 4 日本人小児患者に本剤を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

THE PROPERTY OF THE PROPERTY O							
	全年齢区分(2歳以上17歳以下)		2:	歳以上11歳以下	12歳以上17歳以下		
薬物動態パラメータ	例数	幾何平均	例数	幾何平均	例数	幾何平均	
	19月安义	[95%信頼区間]	沙川安义	[95%信頼区間]	沙川安义	[95%信頼区間]	
ALIC (up by/ml) a)	15	175.05	0	202.43	7	148.26	
AUC_{0-24hr} (µg·hr/mL) ^{a)}	13	[139.25, 220.05]	8	[159.74, 256.53]	/	[93.86, 234.18]	
C (ug/ml) b)	17	20.60	0	25.96	8	15.88	
C_{lhr} (µg/mL) b)	1 /	[16.04, 26.46]	9	[20.20, 33.36]	0	[10.25, 24.60]	
C (ug/mL) b)	18	3.34	10	3.62	8	3.01	
C_{24hr} (µg/mL) ^{b)}	18	[2.51, 4.43]	10	[2.38, 5.50]	8	[1.87, 4.85]	

AUC_{0-24hr}: 投与0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

C_{1hr}: 投与開始後1時間の血漿中濃度 C_{24hr}: 投与開始後24時間の血漿中濃度

(2) 小児患者を対象とした海外第 Π 相試験(5.3.3.2.1:033 試験<2001 年 1 月~2002 年 12 月>、5.3.3.2.2:042 試験<2004 年 5 月~2006 年 7 月>、5.3.3.2.3:058 試験<2006 年 7 月~2006 年 10 月>、5.3.5.2.2:043 試験<2004 年 5 月~2007 年 7 月>及び 5.3.5.1.1:044 試験<2004 年 6 月~2006 年 10 月>)

033 試験では、発熱性好中球減少症患者(2歳以上17歳以下、薬物動態評価例数:39例)を対象に、2歳以上11歳以下の患者に対して本剤1.0mg/kg、50mg/m²又は70mg/m²(1日最高用量70mg)を、12歳以上17歳以下の患者に対して本剤50mg/m²(1日最高用量70mg)を²¹)、それぞれQDにて約1時間かけて反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。042試験では、発熱性好中球減少症患者(3カ月以上24カ月以下、薬物動態評価例数:9例)を対象に、本剤50mg/m²(1日最高用量70mg)を²²)QDにて約1時間かけて反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。058試験では、侵襲性カンジダ症患者(3カ月未満、薬物動態評価例数:18例)を対象に、本剤25mg/m²をアムホテリシンB(以下、「AmB」)併用下QDにて約1時間かけて反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。各試験における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表5のとおりであった。

表 5 外国人小児患者に本剤を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

試験番号 (被験者)	年齢	用量	例数	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-}24hr} \\ (\mu g \cdot hr/mL) \end{array}$	$\begin{array}{c} C_{1hr} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	$C_{24hr} \ (\mu g/mL)$		
初日	初日							
		1.0mg/kg	7	41.53 b) [34.12, 50.55]	6.59 b) [5 33, 8 15]	0.45 [0 34, 0 59]		
033 (発熱性好中球	2歳以上 11歳以下	50mg/m ²	10	96.40 °) [79.15, 117.41]	13.99 [11.74, 16.68]	1.09 °) [0.81, 1.47]		
減少症患者)		70mg/m ²	12	154.97 [130.65, 183.82]	19.47 [16.58, 22.85]	2.16 [1.67, 2.80]		
	12歳以上 17歳以下	50mg/m ²	8	77.58 ^{d)} [62.04, 97.01]	8.95 [7 36, 10.90]	1.26 ^{d)} [0 90, 1.77]		
042 (発熱性好中球 減少症患者)	3カ月以上 24カ月以下	50mg/m ²	9	120.20 ^{d)} [100.93, 143.15]	17.46 [14.75, 20.68]	1.34 ^{d)} [1.03, 1.76]		
058 (侵襲性カンジ ダ症患者)	3カ月未満	25mg/m ²	18	_	8.2 [6.8, 10.0]	1.8 [1.4, 2.4]		

a) 投与後4日目の AUC_{0-24hr}、b) 投与後4日目、7日目及び14日目の C_{1hr} 又は C_{24hr} の幾何平均

 $^{^{27)}}$ 12歳以上17歳以下の患者において70mg/m²群の設定が計画されていたが、50mg/m²群に組み入れられた6/8例が最高許容用量である1日70mg 投与となったことから、12歳以上17歳以下の年齢区分での70mg/m²群への組み入れは実施されなかった。

²⁸⁾ 70mg/m²群の設定が計画されていたが、組み入れ基準に合致する患者を見出すことが困難であったことから、患者が組み入れられる前に試験が終了された。

試験番号 (被験者)	年齢	用量	例数	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-}24\text{hr}} \\ (\mu g \cdot \text{hr/mL}) \end{array}$	C_{1hr} $(\mu g/mL)$	$C_{24hr} \ (\mu g/mL)$			
第3日~第14日 a)	第3日~第14日 1)								
		1.0mg/kg	7	56.33 [45.72, 69.39]	8.38 [6.83, 10.29]	0.63 [0.47, 0.85]			
033	2歳以上 11歳以下	50mg/m ²	9	115.23 [94.71, 140.19]	15.61 [13.15, 18.52]	1.46 [1 10, 1 93]			
(発熱性好中球 減少症患者)		70mg/m ²	10	161.44 °) [132.70, 196.42]	20.97 [17.83, 24.67]	2.47°) [1.87, 3 27]			
	12歳以上 17歳以下	50mg/m ²	8	117.19 [95.18, 144.28]	12.90 [10.76, 15.46]	2.15 [1.60, 2 90]			
042 (発熱性好中球 減少症患者)	3カ月以上 24カ月以下	50mg/m ²	9	130.29 e) [107.46, 157.96]	17.21 e) [14.56, 20.36]	1.64 ^{e)} [1 24, 2 16]			
058 (侵襲性カンジ ダ症患者)	3カ月未満	25mg/m ²	12	_	11.1 e) [8.8, 13.9]	2.4 ^{e, f)} [1.8, 3.4]			

最小二乗平均 [95%信頼区間]

- -:該当なし
- a) 投与後3日目~14日目の薬物動熊測定日に得られたすべての値の幾何平均、b) 6例、c) 9例、d) 7例、
- e) 投与後4日目の値、f) 11例

043 試験では、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症の患者(3 カ月以上 17 歳以下、薬物動態評価例数:43 例)を対象に、044 試験では持続性発熱性好中球減少症患者(2 歳以上 17 歳以下、薬物動態評価例数:57 例)を対象に、本剤 50mg/m^2 (投与初日は負荷用量として 70mg/m^2)を QD にて約 1 時間かけて反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。その結果、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症及び持続性発熱性好中球減少症の各患者集団における本薬の投与後 3 日目~14日目における本薬の $AUC_{0.24 \text{hr}}$ はそれぞれ 164.41、268.52 及び $165.36 \mu \text{g·hr/mL}$ 、 $C_{1 \text{hr}}$ はそれぞれ 19.03、17.90 及び $17.08 \mu \text{g/mL}$ 、 $C_{24 \text{hr}}$ はそれぞれ 3.33、3.97 及び $3.14 \mu \text{g/mL}$ であった290。

<審査の概略>

(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討を踏まえ、海外における小児の承認用法・用量³⁰⁾ を日本人小児患者に投与した際の薬物動態は、日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際の薬物動態と比較して臨床上問題となる差異は認められないと考えられることから、薬物動態の観点から、日本人小児患者に対する本剤の用法・用量を「投与初日に負荷用量として 70mg/m²、投与後 2 日目以降は維持用量として 50mg/m²を 1 日 1 回投与(1 日用量として 70mg を超えないこと)」とすることは受け入れ可能と判断した。なお、本項においては小児患者における用法・用量の設定根拠について議論するが、小児患者の負荷投与の意義、小児患者に対する増量の意義、1 日最大用量(70mg)の適切性及び本剤の投与対象年齢の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(4) 用法・用量について」の項で議論する。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

29) 投与後3日目~14日目の薬物動態測定日に得られたすべての値の幾何平均

³⁰⁾ 米国での小児(3カ月以上17歳以下)及び欧州での小児(12カ月以上17歳以下)に対する本剤の推奨用量は以下のとおり。 投与初日に負荷用量として70mg/m²を単回投与後、50mg/m²を1日1回投与する(70mgを超えないこと)。1日1回50mg/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70mg/m²に増量することができる(70mgを超えないこと)。

1) 用法・用量の設定根拠について

申請者は、3 カ月以上 17 歳以下の日本人患者を対象とした第 II 相試験(074 試験)における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

<維持用量(50mg/m²)について>

維持用量(50mg/m²)は、2歳以上17歳以下の外国人患者を対象とした033試験及び3カ月以上24カ月以下の外国人患者を対象とした042試験の結果から、小児患者に対して本剤を反復静脈内投与した際の血漿中本薬の暴露量が成人患者において安全性及び有効性が確認されている暴露量の範囲内となるように設定した。

033 試験及び 042 試験において得られた血漿中本薬の薬物動態パラメータ (「<提出された資料の概略>(2) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ 相試験」の項参照) と、外国人成人患者に対して本剤 50mg を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ³¹¹ との幾何平均比 (小児患者/成人患者) を表 6 に示す。

表 6 外国人小児思者と外国人成人思者における投与後 3 日日~14 日日の薬物動脈ハフメータ							
	試験番号	年齢	用量	AUC_{0-24hr}	C_{1hr}	C_{24hr}	
	033	2歳以上	1.0mg/kg	0.54 [0.43, 0.68]	0.89 [0.71, 1.12]	0.31 [0.23, 0.43]	
		11歳以下	50mg/m ²	1.11 [0.90, 1.39]	1.66 [1.37, 2.01]	0.72 [0.54, 0.98]	
		12歳以上 17歳以下	50mg/m ²	1.13 [0.90, 1.43]	1.37 [1.13, 1.68]	1.07 [0.78, 1.47]	
	042	3カ月以上 24カ月以下	50mg/m ²	1.26 a) [1.06, 1.50]	1.83 a) [1.57, 2.14]	0.81 ^{a)} [0.64, 1.04]	

表6 外国人小児患者と外国人成人患者における投与後3日目~14日目の薬物動能パラメータの比

2歳以上11歳以下の患者に対して本剤1.0mg/kg を反復静脈内投与した際の $AUC_{0.24hr}$ 及び C_{24hr} は、成人患者に対する本剤50mg 反復静脈内投与時と比較して低かったことから、体重換算による用量は小児患者に対して最適な用量設定ではないと考え、体表面積に基づく本剤の用量調整について検討したところ、2歳以上11歳以下の患者に対して本剤50mg/m² を反復静脈内投与した際の $AUC_{0.24hr}$ は、成人患者の $AUC_{0.24hr}$ と同程度であった。 C_{1hr} は、成人患者の C_{1hr} よりも高値を示したが、本剤50mg/m² 反復静脈内投与時の C_{1hr} は、成人患者において安全性及び忍容性が確認された本剤70mg 反復静脈内投与時の C_{1hr} 32)と同程度であった。以上より、2歳以上11歳以下の患者における本剤の維持用量として50mg/m² を選択した。

12 歳以上 17 歳以下の患者に対して本剤 50mg/m^2 を反復静脈内投与した際、すべての患者で投与量が成人患者における維持用量である 50 mg を超えており、治験実施計画書に規定された 1 日最高用量の 70mg^{26} が 6/8 例で投与された。この時の $AUC_{0.24\text{hr}}$ 、 $C_{1\text{hr}}$ 及び $C_{24\text{hr}}$ は、成人患者に本剤 50 mg を投与した際とおおむね類似していた。以上より、12 歳以上 17 歳以下の患者における本剤の維持用量

幾何平均比[信頼区間](小児患者/成人患者)信頼係数は033試験では95%、042試験では90%。

a) 投与後4日目の値

³¹⁾ 本剤50mg 反復投与時の薬物動態パラメータ(最小二乗平均)は以下のとおり。

初日の AUC_{0-24hr}: 70.60µg·hr/mL、初日の C_{1hr}: 7.67µg/mL、初日の C_{24hr}: 1.35µg/mL、投与後3日目~14日目の AUC_{0-24hr}: 103.38µg·hr/mL 投与後3日目~14日目の C_{1hr}: 9.39µg/mL、投与後3日目~14日目の C_{24hr}: 2.01µg/mL

³²⁾ 本剤70mg 反復投与時の薬物動態パラメータ(最小二乗平均)は以下のとおり。

初日の AUC_{0-24hr}: 97.13 μ g·hr/mL、初日の C_{1hr} : 10.04 μ g/mL、初日の C_{24hr} : 1.95 μ g/mL、投与後3日目~14日目の AUC_{0-24hr}: 153.65 μ g·hr/mL、投与後3日目~14日目の C_{1hr} : 13.32 μ g/mL、投与後3日目~14日目の C_{24hr} : 3 33 μ g/mL

として 50mg/m² を選択した。

3 カ月以上 24 カ月以下の患者に対して本剤 $50 mg/m^2$ を反復静脈内投与した際の第 4 日目の血漿中本薬の $AUC_{0.24hr}$ は、本剤 50 mg 反復静脈内投与時の成人患者の $AUC_{0.24hr}$ 31)と同程度であった。 C_{1hr} は、成人患者の C_{1hr} 31)より高値を示したものの、成人患者において安全性及び忍容性が確認された本剤 100 mg 反復静脈内投与時の C_{1hr} 33)の範囲内であった。以上より、3 カ月以上 24 カ月以下の患者においても、本剤の維持用量として $50 mg/m^2$ を選択した。

以上の検討結果を踏まえ、小児患者における本剤の投与後 2 日目以降の維持用量として 50mg/m² の QD 投与を選択した。

なお、外国人小児患者(033、042、043 及び 044 試験)及び日本人小児患者(074 試験)における年齢と本薬の肝クリアランス(以下、「 CL_h 」) 34 の関連を検討したところ、 CL_h は年齢の増加に伴って増大し、12 歳以上 17 歳以下の患者では成人患者と同程度の CL_h となった。 CL_h を体重で補正した場合、年齢の増加とともに明らかな低下傾向が認められた一方で、 CL_h を体表面積で補正した場合、3カ月以上 17 歳以下の患者でほぼ一定になることが示されたこと、及び体表面積で補正した CL_h は、体重で補正した場合より個体間のばらつきが小さかったことを踏まえると、小児患者で安定したクリアランスを確保し、暴露量を同程度に維持するためには、体表面積に基づく用量設定が適切であると考える。

<負荷用量(70mg/m²)について>

3 カ月以上 17 歳以下の患者に本剤 50mg/m^2 を QD にて反復静脈内投与した海外第 II 相試験(033 及び 042 試験)、並びに成人患者に本剤 50 mg を QD にて反復静脈内投与した海外第 II 相試験(004 及び 007 試験) $^{35)}$ における $\text{AUC}_{0\cdot24 \text{hr}}$ 、 $\text{C}_{1 \text{hr}}$ 及び $\text{C}_{24 \text{hr}}$ に基づき、薬物動態パラメータに関して、線形性を仮定し $^{36)}$ 、小児患者に負荷用量 70mg/m^2 、又は成人患者に負荷用量 70 mg を投与した際の暴露量を推定した(図 1)。

³³⁾ 外国人健康成人に本剤100mg を QD にて反復静脈内投与した際の C_{1hr} は20.86μg/mL であった [036試験: 初回申請時資料概要(平成24年1月承認)]。

³⁴⁾ 本薬の消失過程において腎排泄はほとんど寄与していないことから、全身クリアランスは実質的に CLh とみなすことが可能であると申請者は説明している。

³⁵⁾ 初回申請時資料概要(平成24年1月承認)

 $^{^{36)}}$ 成人及び小児患者のいずれにおいても、薬物動態パラメータ($\mathrm{AUC}_{0.24\mathrm{hr}}$ 、 $\mathrm{C}_{\mathrm{lhr}}$ 及び $\mathrm{C}_{24\mathrm{hr}}$)について、線形性が確認されている。

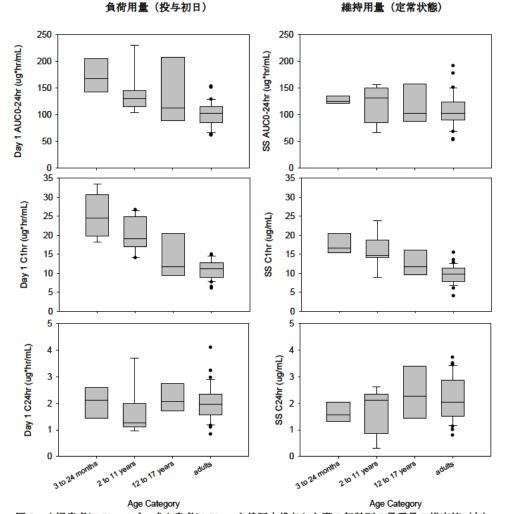


図1 小児患者に 70mg/m²、成人患者に 70mg を静脈内投与した際の年齢別の暴露量の推定値(左)、 並びに小児患者に 50mg/m²、成人患者に 50mg を静脈内投与した際の定常状態の暴露量の実測値(右) 箱ひげ図の箱は 25~75 パーセンタイルの範囲、ひげの部分は 10~90 パーセンタイルを示す。外れ値は点で示されている。

小児患者に負荷用量 70mg/m² を静脈内投与した際の AUC_{0-24hr} 及び C_{1hr} の推定値について、中央値は成人患者と比較して高値を示しており、特に 3 カ月以上 11 歳以下の患者では、12 歳以上 17 歳以下の患者よりも高くなる傾向が認められるものの、その C_{1hr} は成人患者にて良好な安全性が確認されている本剤 150mg を QD 静脈内投与した際の初日の血漿中本薬濃度³⁷⁾ の分布と同様であった。さらに、2 歳以上 17 歳以下の患者に対し、本剤 50mg/m² を QD 静脈内投与した際の初日の AUC_{0-24hr}、C_{1hr} 及び C_{24hr}(「<提出された資料の概略> (2) 小児患者を対象とした海外第 II 相試験」の項参照)は、成人患者に本剤 35mg を QD 静脈内投与した際の定常状態の暴露量³⁸⁾と同程度であり、本剤 35mg の静脈内投与では粘膜カンジダ症に対する有効性が低下する傾向が認められたため³⁹⁾、小児患者においても負荷用量を設定しない場合、投与初日における有効性が減弱することが考えられた。

³⁷⁾ 外国人侵襲性カンジダ症患者に本剤150mg を QD 反復静脈内投与した際の C_{EOI} (静脈内投与終了時の血漿中本薬濃度) [範囲] は19.26 [6.10, 38.07] μg/mL 及び C_{24tr} [範囲] は5.43 [2.16, 13.18] μg/mL であった [801試験:初回申請時資料概要 (平成24年1月承認)]。

³⁸⁾ 外国人粘膜カンジダ症(食道カンジダ症及び口腔咽頭カンジダ症)患者に本剤35mgを QD 静脈内投与した際の AUC_{0-24hr}は80.31µg·hr/mL、C_{1hr}は7.45µg/mL及び C_{24hr}は1.65µg/mLであった [004試験:初回申請時資料概要(平成24年1月承認)]。

³⁹⁾ 外国人粘膜カンジダ症(食道カンジダ症及び口腔咽頭カンジダ症)を対象とした用量設定試験(003 及び004 試験)において、本剤35mg 群での有効率は、50mg 群又は70mg 群の有効率より低かった[カンサイダス点滴静注用50mg、同点滴静注用70mg 審査報告書(平成23年11月14日)]。

以上より、3カ月以上17歳以下の患者で治療開始直後から最大効果を示す血漿中濃度に到達させる必要があると考えたことから、小児患者における投与初日の負荷用量として70mg/m²を設定した。

<増量について>

機構は、本剤の増量規定⁴⁰⁾ に関して、3カ月以上24カ月以下の患者における70mg/m² 反復静脈内投与時の薬物動態が検討されておらず、低年齢患者ほど血漿中本薬の暴露量が高くなる傾向が認められていることから、3カ月以上24カ月以下の患者に対して70mg/m² を反復静脈内投与したときの薬物動態について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3 カ月以上 24 カ月以下の患者における 70mg/m² 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータについて、線形性を仮定した上で、50mg/m² 静脈内投与時の実測値を基に推定した 360。その結果、 $AUC_{0.24hr}$ (幾何平均 [95%信頼区間])は 182.40 [150.44,221.14] μ g·hr/mL、 C_{1hr} は 24.09 [20.38,28.50] μ g/mL 及び C_{24hr} は 2.30 [1.74,3.02] μ g/mL であり、成人患者において良好な安全性が確認されている血漿中本薬濃度 370 の分布の範囲内であった。なお、043 試験において、3 カ月以上 24 カ月以下の患者 1 例(13 カ月)に対し、効果不十分のため投与 5 日目より本剤を増量し、70mg/m² を 12 日間反復静脈内投与した際に認められた有害事象(ブドウ球菌性敗血症、浮腫、血小板数増加、血中クロール減少及び血中ナトリウム減少)はいずれも本剤の投与を中止することなく回復したことから、安全性上の大きな懸念はないと考える。

以上より、3カ月以上24カ月以下の患者において70mg/m²に増量し、反復投与することに大きな 懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者に対する本剤の用法・用量について、外国人小児患者を対象とした薬物動態試験成績に基づき、成人患者と同程度の血漿中本薬暴露量を得ることが期待できる用法・用量として設定されたことは受け入れ可能と判断した。また、負荷用量(70mg/m²)を設定するとした申請者の説明についても、臨床薬理学的観点から受け入れ可能と判断した。なお、3カ月以上 24カ月以下の患者においても、増量時に想定される暴露量が成人患者において安全性が確認されている暴露量 37)の分布の範囲内であったことから、3カ月以上 24カ月以下の患者に特有の安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする申請者の説明も受け入れ可能と考えるが、小児患者に対する増量の必要性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(5) 用法・用量について、2) 小児患者における増量の意義について」の項で議論する。

2) 日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について 申請者は、日本人小児患者と外国人小児患者における薬物動態の異同及び日本人小児患者と日本 人成人患者における薬物動態の異同について、以下のように説明している。

⁴⁰⁾ 持続性発熱性好中球減少症(2歳以上17歳以下)の外国人患者を対象とした043試験及び食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の日本人患者(3カ月以上17歳以下)を対象とした074試験において、十分な臨床効果が得られない場合、1日用量を70mg/m²まで増量可能と規定された。なお、074試験において、3カ月以上1歳以下の年齢区分に組み入れられた1例は薬物動態解析用の採血前に投与中止となったため、薬物動態パラメータは算出されていない。

国内第Ⅱ相試験(074試験)で得られた2歳以上17歳以下の日本人患者における薬物動態パラメータを、外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(033、042、043及び044試験)で得られた薬物動態パラメータと比較した結果は表7のとおりであった。同様に、日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験(062試験)¹¹⁾における薬物動態パラメータと比較した結果は表8のとおりであった。

表7 日本人小児患者と外国人小児患者における薬物動態パラメータの比較

	日本人小児患者		外	国人小児患者	日本人小児患者/
薬物動態パラメータ		(074試験)	(033, 04	12、043及び044試験)	外国人小児患者
果物動態パノグーク	例数	幾何平均	例数	幾何平均	幾何平均比
	的致	[95%信頼区間]	19月安久	[95%信頼区間]	[90%信頼区間]
ALIC (up hu/ml)	15	175.05	64	144.37	1.21
AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)		[139.25, 220.05]	04	[133.17, 156 52]	[1.03, 1.43]
C (ug/mI) a)	17	20.60	94	16.63	1.24
C_{1hr} (µg/mL) $^{a)}$	17	[16.04, 26.46]	94	[15.49, 17.86]	[1.05, 1.46]
C _{24hr} (µg/mL) ^{a)}	18	3.34	97	2 50	1.33
C _{24hr} (µg/IIIL)	10	[2.51, 4.43]	91	[2.25, 2.79]	[1.06, 1.68]

074、043及び044試験における用量:投与初日70mg/m²、投与後2日目以降50mg/m² 033及び042試験における用量:50mg/m²

表8 日本人小児患者と日本人成人患者における薬物動態パラメータの比較

次 6 日本八八元尚 6 日本八成八尚 6 にんけ 5 来物 動感・ 7 / 9 の 元教							
薬物動熊パラメータ	日本人小児患者 (074試験)		Ħ	本人成人患者 (062試験)	小児患者/成人患者		
楽物動態ハノメータ	例数 幾何平均 [95%信頼区間]		例数	幾何平均 [95%信頼区間]	幾何平均比 [90%信頼区間]		
AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	15	175.05 [139.25, 220.05]	42	144.86 [131.71, 159.32]	1.21 [1.02, 1.43]		
C_{lhr} (µg/mL) ^{a)}	17	20.60 [16.04, 26.46]	54	11.25 [10.51, 12.05]	1.83 [1.58, 2.12]		
C_{24hr} (µg/mL) ^{a)}	18	3.34 [2.51, 4.43]	58	3.15 [2.83, 3.52]	1.06 [0.86, 1.30]		

074試験における用量:投与初日70mg/m²、投与後2日目以降50mg/m²

062試験における用量:投与初日70mg、投与後2日目以降50mg

日本人小児患者における血漿中本薬暴露量は、外国人小児患者及び日本人成人患者と比較して、高い傾向が認められるものの、いずれの患者集団においても有害事象及び副作用の発現率及び重篤度等の発現状況に顕著な違いは認められず、また日本人小児患者において特有の副作用は認められなかったこと(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(3)安全性について、1)小児と成人における安全性プロファイルの比較」の項参照)から、暴露量の差異は臨床上問題となるものではないと考える。

機構は、外国人小児患者を対象とした第II相試験(033及び042試験)において低年齢患者ほど血 漿中本薬の暴露量が高くなる傾向が認められたことから(表 5)、2歳未満の日本人患者における暴 露量の増大に伴う安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験(074 試験)では3カ月以上24カ月以下の患者において血漿中本薬の薬物動態は 検討されなかったものの²⁴、海外第Ⅱ相試験(033、042、043 及び044 試験)⁴¹における3カ月以

a) 日本人小児患者では投与後4日目~14日目、外国人小児患者では投与後3日目~14日目に得られた投与開始後1時間又は24時間の血漿中濃度の幾何平均

a) 日本人小児患者では投与後4日目~14日目、日本人成人患者では投与後3日目以降に得られた投与開始後1時間又は24時間の血 漿中濃度の幾何平均

^{41) 033 (2}歳以上17歳以下)及び042試験(3カ月以上24カ月以下)における用量:50mg/m²、043(3カ月以上17歳以下)及び044試験(2歳以上17歳以下)における用量:投与初日70mg/m²、投与後2日目以降50mg/m²

上24カ月以下の患者における本薬の $AUC_{0.24hr}$ は142.60 μ g·hr/mL、 C_{1hr} は18.39 μ g/mL、 C_{24hr} は1.90 μ g/mLであり $^{29)}$ 、2歳以上11歳以下の患者における暴露量($AUC_{0.24hr}$: 145.99 μ g·hr/mL、 C_{1hr} : 17.17 μ g/mL 及び C_{24hr} : 2.41 μ g/mL)及び12歳以上17歳以下の患者における暴露量($AUC_{0.24hr}$: 142.66 μ g·hr/mL、 C_{1hr} : 15.12 μ g/mL 及び C_{24hr} : 2.96 μ g/mL) $^{29)}$ とおおむね同程度であり、また3カ月以上24カ月以下の外国人患者と2歳以上11歳以下の外国人患者又は12歳以上17歳以下の外国人患者とで有害事象及び副作用 $^{42)}$ の発現率はおおむね同様であった(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(3)安全性について、2)年齢別の安全性について」の項参照)。また、042試験及び043試験に組み入れられた3カ月以上24カ月以下の患者における副作用は、いずれの事象も非重篤かつ回復性が認められており 43 、忍容性は許容可能と考えた。

以上の点、及び日本人小児患者と外国人小児患者における血漿中本薬の薬物動態に大きな差異は 認められなかったことを踏まえると、2歳未満の日本人患者における本剤の安全性に大きな懸念はな いと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験における血漿中本薬の薬物動態の比較及び本薬の薬物動態と安全性の関連を踏まえると、本剤投与時の血漿中本薬暴露量に、2歳以上 17歳以下の日本人患者と外国人小児患者又は日本人成人患者とで臨床上問題となる差異はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。また、3カ月以上 24カ月以下の日本人患者における本剤投与時の血漿中本薬の薬物動態データは得られていないものの、外国人小児患者においては3カ月以上24カ月以下の患者と2歳以上17歳以下の患者とで薬物動態及び安全性に大きな差異は認められていないこと、及び2歳以上17歳以下の患者とか国人患者とでは臨床上問題となる薬物動態の差異はないと考えられることから、2歳未満の日本人患者において、特段の安全性上の懸念が生じる可能性はないとする申請者の説明は受け入れ可能と判断した。なお、製造販売後には2歳未満の患者における安全性の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、安全性及び有効性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験1試験及び海外第Ⅱ相試験5試験の成績が提出された。

⁴²⁾ 治験責任(分担) 医師により治験薬との因果関係が「確実になし」、「考えにくい」、「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」に判定され、「どちらともいえない」、「たぶんあり」、「確実にあり」のいずれかに該当する有害事象。

^{43) 5}例で臨床検査値異常が認められ、全例で基準値範囲内又はベースライン値まで回復した。

(1) 国内第Ⅱ相試験

小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1:074 試験<2010年9月~2013年9月>)

3 カ月以上 17 歳以下の食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症^{44, 45)} 又はアスペルギルス症^{46), 47)} の患者(目標例数: 20 例)における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、投与初日は本剤 70mg/m^2 を QD にて約 1 時間かけて静脈内投与、2 日目以降は 50mg/m^2 を QD にて約 1 時間かけて反復静脈内投与 $^{48)}$ することと設定され、投与期間は、食道カンジダ症では $7 \sim 28$ 日間、侵襲性カンジダ症では $14 \sim 56$ 日間、アスペルギルス症では $14 \sim 84$ 日間と設定された。

治験薬が投与された 20 例(侵襲性カンジダ症 12 例及びアスペルギルス症 8 例; 1 歳以上 17 歳以下) ⁴⁹⁾ 全例が安全性解析対象集団及び FAS(Full Analysis Set)であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症のそれぞれにおいて規定された臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づく総合評価が有効(定義は「V. その他」の項参照)であった被験者の割合は、侵襲性カンジダ症 66.7% (8/12 例)及びアスペルギルス症 62.5% (5/8 例)であった。

安全性について、投与終了(中止)14 日後までの有害事象及び副作用(臨床検査値異常変動を含む) $^{42)}$ は、それぞれ 85.0%(17/20 例)及び 50.0%(10/20 例)に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用(臨床検査値異常変動を含む)は表 9 のとおりであった。

ンング症患者は組み入れりがながった。

⁴⁴⁾ カンジダ血症については、カンジダ属による真菌感染が強く疑われ、抗菌薬不応性の発熱(1 回の検温で 38℃を超える発熱、又は 37.5℃以上が 1 時間以上持続する発熱)を認め、かつ以下の①~③のいずれかに該当する患者が対象とされた。①真菌の血清学的検査 陽性。②血液の直接鏡検で酵母様真菌陽性。③血液培養カンジダ属陽性。

⁴⁵⁾ カンジダ血症以外の侵襲性カンジダ症は、抗菌薬不応性の発熱又は病変部位における臨床症状・所見又は経過より真菌感染が強く疑われ、かつ以下の①~③のいずれかに該当する患者が対象とされた。①画像所見より真菌感染が強く疑われ、かつ真菌の血清学的検査で陽性。②病変部位から採取した生検組織の直接鏡検又は病理組織学的検査で酵母様真菌を認める。③病変部位から採取した検体の培養検査でカンジダ属を認める。

⁴⁶⁾ 侵襲性アスペルギルス症は、臨床症状及び特徴的な画像所見を認め、かつ以下の①~④のいずれかに該当する患者が対象とされた。 ①真菌症に罹患しやすいリスクファクターを有する。②真菌の血清学的検査で陽性を認める。③喀痰、気管支肺胞洗浄液又は生検検 体の直接鏡検若しくは病理組織学的検査で分節性菌糸を認める。④喀痰、気管支肺胞洗浄液又は生検検体の培養検査でアスペルギル ス属を認める。

⁴⁷⁾ 慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについて、選択基準は設定されていたものの、組み入れは行われなかった。

^{48) 4}日間の投与の後に臨床的な改善が認められず、かつ忍容性が認められた患者では、治験責任医師の判断により5日目以降70mg/m²に増量することが可能とされたが、1日用量として70mg を超えないことと設定された。

⁴⁹⁾ 食道カンジダ症患者は組み入れられなかった。

表9 2例以上に認められた有害事象及び副作用

	> > 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 -	
事象名	有害事象	副作用
尹 家冶	20 例	20 例
全体	17 (85.0)	10 (50.0)
血便排泄	2 (10.0)	1 (5.0)
嘔吐	3 (15.0)	0
発熱	3 (15.0)	1 (5.0)
肝機能異常	3 (15.0)	3 (15.0)
敗血症	2 (10.0)	0
関節痛	2 (10.0)	0
頭痛	2 (10.0)	0
発疹	5 (25.0)	1 (5.0)
ALT 増加	5 (25.0)	5 (25.0)
AST 増加	4 (20.0)	4 (20.0)
血中 LDH 増加	2 (10.0)	2 (10.0)
γ-GTP 増加	3 (15.0)	2 (10.0)
T=1341. (a.)		

例数 (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH: 乳酸脱水素酵素、 γ -GTP: γ -グルタミルトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3例 [敗血症、過換気、敗血症及び肺炎(重複含む)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 4 例 [肝機能異常 3 例、血中乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」) 増加及び C-反応性タンパク増加各 2 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、肝機能異常及び血中 LDH 増加各 1 例を除き、転帰は回復であった。

(2) 海外第Ⅱ相試験

1) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.3.2.1:033 試験<2001 年 1 月~2002 年 12 月>)

2歳以上17歳以下の発熱性好中球減少症患者⁵⁰⁾ [目標例数:40例(各群8例)]を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検逐次用量漸増試験が米国8施設で実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 1 mg/kg、 $50 mg/m^2$ 又は $70 mg/m^2$ を QD にて、約 1 時間かけて反復静脈内投与することと設定され、投与期間は 4 日間以上 28 日間と設定された。

無作為化⁵¹⁾ され、治験薬が投与された 39 例 (2 歳以上 17 歳以下) 全例が安全性解析対象集団であった。

安全性について、投与終了(中止)14日後までの有害事象は94.9%(37/39 例)に認められた。いずれかの投与群で2 例以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。副作用 $^{42)}$ は12.8% (5/39 例) [50mg/m²(2 歳以上11 歳以下)群:タンパク尿1 例、50mg/m²(12 歳以上17 歳以下)群:発熱、悪寒及び発疹 NOS 各1 例(重複含む)、70mg/m²(2 歳以上11 歳以下)群:下痢 NOS、低カリウム血症及び静脈炎 NOS 各1 例(重複含む)〕に認められた。

⁵⁰⁾ 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

①「白血病、リンパ腫又は他のがん患者」、「骨髄又は末梢血幹細胞移植患者」、「遷延する好中球減少症を合併する大量化学療法を受けている患者」又は「再生不良性貧血」のいずれか1つ以上に当てはまる小児。②絶対好中球数500/μL 未満かつ少なくとも24時間以内に1回以上の38℃を超える体温の記録があること。③スクリーニング前48時間以内に抗菌薬の注射による投与を受けていること。

⁵¹⁾ 年齢(2歳以上11歳以下・12歳以上17歳以下)により層化され、1mg/kg 群、50mg/m²群及び70mg/m²群(2歳以上11歳以下のみ)に無作為化された。

表 10 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

	1mg/k			巡められた有音 ∮ /m²群	70mg/m²群	
	2 歳以上	12 歳以上	2歳以上	12 歳以上	2歳以上	合計
事象名	11 歳以下	17 歳以下	11 歳以下	17 歳以下	11 歳以下	Пні
	7例	2例	10 例	8例	12 例	39 例
有害事象	7 (100)	1 (50.0)	9 (90.0)	8 (100)	12 (100)	37 (94.9)
凝血異常	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.1)
腹痛 NOS	0	0	2 (20.0)	3 (37.5)	0	5 (12.8)
腹部圧痛	0	0	0	1 (12.5)	2 (16.7)	3 (7.7)
下痢 NOS	2 (28.6)	0	3 (30.0)	0	4 (33.3)	9 (23.1)
軟便	0 (0.0)	0	0	2 (25.0)	1 (8.3)	3 (7.7)
嘔吐 NOS	0 (0.0)	0	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	4 (10.3)
粘膜の炎症 NOS	4 (57.1)	0	3 (30.0)	1 (12.5)	3 (25.0)	11 (28.2)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (5.1)
疼痛 NOS	0	0	2 (20.0)	1 (12.5)	0	3 (7.7)
発熱	5 (71.4)	0	7 (70.0)	4 (50.0)	6 (50.0)	22 (56.4)
悪寒	4 (57.1)	0	2 (20.0)	3 (37.5)	1 (8.3)	10 (25.6)
薬物過敏症	2 (28.6)	0	1 (10.0)	2 (25.0)	0	5 (12.8)
口腔カンジダ症	2 (28.6)	1 (50.0)	0	1 (12.5)	0	4 (10.3)
肺炎 NOS	0	1 (50.0)	0	0	2 (16.7)	3 (7.7)
副鼻腔炎 NOS	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (5.1)
血圧低下	2 (28.6)	1 (50.0)	0	0	0	3 (7.7)
食欲減退 NOS	0	0	3 (30.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	6 (15.4)
低カリウム血症	2 (28.6)	0	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (16.7)	8 (20.5)
関節痛	0	0	0	2 (25.0)	1 (8.3)	3 (7.7)
背部痛	0	1 (50.0)	0	2 (25.0)	1 (8.3)	4 (10.3)
四肢痛	0	0	2 (20.0)	1 (12.5)	0	3 (7.7)
頭痛	0	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	4 (10.3)
咳嗽	2 (28.6)	1 (50.0)	2 (20.0)	0	1 (8.3)	6 (15.4)
鼻出血	0	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (16.7)	4 (10.3)
咽喉頭疼痛	0	0	2 (20.0)	1 (12.5)	0	3 (7.7)
喘鳴	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (5.1)
そう痒症	1 (14.3)	1 (50.0)	2 (20.0)	1 (12.5)	0	5 (12.8)
皮膚病変 NOS	0	0	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (7.7)
低血圧 NOS	2 (28.6)	0	3 (30.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	8 (20.5)

例数 (%)

臨床検査値異常として報告された有害事象は、38.5%(15/39 例)に認められ、いずれかの投与群で2 例以上に認められた事象は、血中カリウム減少 7 例 [1mg/kg (12 歳以上 17 歳以下) 群 1 例、50mg/m²(2 歳以上 11 歳以下) 群、50mg/m²(12 歳以上 17 歳以下)群及び 70mg/m²(2 歳以上 11 歳以下)群各 2 例]、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加 4 例 [50mg/m²(2 歳以上 11 歳以下)群 1 例及び 50mg/m²(12 歳以上 17 歳以下)群 3 例]及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加 4 例 [50mg/m²(2 歳以上 11 歳以下)群 1 例及び 50mg/m²(12 歳以上 17 歳以下)群 1 例及び 50mg/m²(12 歳以上 17 歳以下)群 3 例] であった。臨床検査値異常として報告された副作用 42)は、AST 増加 1 例 [50mg/m²(12 歳以上 17 歳以下)群 1 例] であった。

死亡は、50mg/m² (12歳以上 17歳以下) 群の真菌性肺炎 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、1.0mg/kg (2歳以上 11歳以下) 群 1 例 [低カリウム血症及び低血圧各 1 例 (重複含む)]、50mg/m² (2歳以上 11歳以下)群 2 例 (胃腸出血及び肝炎各 1 例)、50mg/m² (12歳以上 17歳以下)群 5 例 [発熱 2 例、白質脳症、菌血症、気管支肺アスペルギルス症及び RS ウイルス感染症(重複含む)]、70mg/m² (2歳以上 11歳以下)群 3 例 [発熱、低酸素血症、呼吸不全、心不全、敗血症及び痙攣各 1 例 (重複含む)]に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象(死亡及び重篤な有害事象を除く)は 1.0mg/kg

(2歳以上11歳以下)群の発熱2例、50mg/m²(2歳以上11歳以下)群の発熱3例、70mg/m²(2歳以上11歳以下)群の発熱1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

2) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.3.2.2:042 試験<2004年5月~2006年7月>)

3 カ月以上 24 カ月以下の発熱性好中球減少症患者⁵²⁾ [目標例数:16 例(各群 8 例)] を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検逐次用量漸増試験が米国 5 施設で実施された(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 50mg/m^2 又は 70mg/m^2 を QD にて、約 1 時間かけて反復静脈内投与することと設定され、投与期間は 4 日間以上 28 日間と設定された。

治験薬が投与された 9 例 (10 カ月齢以上 22 カ月齢以下) 全例⁵³⁾ が安全性解析対象集団であった。 安全性について、投与終了 (中止) 14 日後までの有害事象は本剤 50mg/m² 群で 77.8% (7/9 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2 例以上に認められた有害事象は、下痢、呼吸窮迫及び頻呼吸各 2 例であった。臨床検査値異常として報告された有害事象は、本剤 50mg/m² 群で 55.6% (5/9 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加、AST 増加及び血中ナトリウム増加各 2 例であった。臨床検査値異常として報告された副作用 ⁴²⁾ は、33.3% (3/9 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加各 2 例であった。

死亡は、サイトメガロウイルス肺炎 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤 $50 mg/m^2$ 群で 2 例 [処方過誤、呼吸窮迫及び肺炎各 1 例 (重複含む)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.3.2.3:058 試験<2006 年 7月~2006 年 10 月>)

3 カ月未満の侵襲性カンジダ症患者⁵⁴⁾ [目標例数:計16例(各群8例)]を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国等5 カ国の計8 施設で実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、パネル A(単回投与)では本剤 $25mg/m^2$ を約 1 時間かけて単回静脈内投与することと設定され、パネル B(反復投与)では本剤 $25mg/m^2$ を QD にて、約 1 時間かけて $4\sim28$ 日間反復静脈内投与することと設定された。なお、組み入れ時に AmB 製剤(AmB デオキシコール酸塩又は AmB リポソーム製剤)の静脈内投与を行っていた場合は試験開始後も AmB 製剤の投与を持続することと設定され、すべての被験者において本剤及び AmB 製剤が併用された。

治験薬が投与された 18 例 (パネル A 6 例及びパネル B 12 例;1 週齢以上 11 週齢以下) 全例が安

①「白血病、リンパ腫又は他のがん患者」、「骨髄又は末梢血幹細胞移植患者」、「遷延する好中球減少症を合併する大量化学療法を受けている患者」又は「再生不良性貧血」のいずれか1つ以上に当てはまる小児。②絶対好中球数500/μL 未満で10日以上の好中球数減少期間が推定され、スクリーニング72時間前からスクリーニング24時間後までに1回以上の38℃を超える体温の記録があること。

⁵²⁾ 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

⁵³⁾ 組み入れに適格な患者の確保が困難であったこと、及び先行して実施された本剤50mg/m²群の薬物動態の解析から、より高年齢の小児患者に対し本剤50mg/m²を投与したときに得られた血漿中濃度とおおむね同様であったことが示された(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>(2) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験」の項参照) ため、本剤70mg/m²群に患者を組み入れる前に試験が終了された。

⁵⁴⁾ カンジダ属が血液若しくは無菌的部位から検出されていること、又は、カンジダ感染のリスク因子を有しカンジダ感染を強く疑う臨床症状がある患者が対象とされた。

全性解析対象集団であった。

安全性について、投与終了(中止)14日後までの有害事象は、パネル A 100%(6/6 例)、パネル B 91.7%(11/12 例)に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、発熱 3 例(パネル B 3 例)、過換気 3 例(パネル B 3 例)、高血圧 3 例(パネル A 1 例及びパネル B 2 例)、洞性綠脈 2 例(パネル B 2 例)、洞性綠脈 2 例(パネル B 1 例)、氣管支肺異形成 2 例(パネル A 1 例及びパネル B 1 例)、肺うっ血 2 例(パネル A 1 例及びパネル B 1 例)、気管支肺異形成 2 例(パネル A 1 例及びパネル B 1 例)、肺うっ血 2 例(パネル A 1 例及びパネル B 1 例)であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常として報告された有害事象はパネル B のみ 66.7%(8/12 例)に認められ、2 例以上に認められた事象は血中アルカリホスファターゼ増加、血中 LDH 増加、ヘモグロビン減少各 3 例、ALT 増加、AST 増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、 γ -GTP」)増加、好中球絶対数増加、ヘマトクリット減少、血小板数減少及び白血球数増加各 2 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡は、パネル A 2 例 [低酸素血症、鬱血性心不全、動脈管開存、肺炎及び真菌性心内膜炎各 1 例 (重複含む)] 及びパネル B 1 例 [大腸菌性敗血症、小腸穿孔及び壊死性腸炎(重複)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、パネル B 2 例 [低血圧、細菌性敗血症、腸管狭窄及びカテーテル敗血症各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(5.3.5.2.2:043 試験<2004 年 5 月~2007 年 7 月>)

3 カ月以上 17 歳以下の侵襲性アスペルギルス症⁵⁵⁾、侵襲性カンジダ症⁵⁶⁾ 又は食道カンジダ症⁵⁷⁾ の患者(目標例数:50 例)における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国等5 カ国の計12 施設で実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、投与初日は本剤 70mg/m²を QD にて約 1 時間かけて静脈内投与、2 日目以降は 50mg/m²を QD にて約 1 時間かけて反復静脈内投与 ⁴⁸⁾ することと設定された。投与期間は、食道カンジダ症では 7 日以上かつ症状消失後 72 時間以上経過するまで投与することと設定され、侵襲性カンジダ症においては血液培養又は無菌的部位からの培養において最後にカンジダが検出されてから少なくとも 14 日間以上投与することと設定された。食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症における最大投与期間は 28 日間と設定された。侵襲性アスペルギルス症においては 28 日間以上かつ症状消失後少なくとも 7 日間以上投与することと設定され、また好中球減少症からの回復(絶対好中球数≥500/μL)後、少なくとも 14 日間投与することと設定された。侵襲性アスペルギルス症における最大投与期間は 90 日間と設定された。

治験薬が投与された49例(侵襲性アスペルギルス症10例、侵襲性カンジダ症38例及び食道カン

⁵⁵⁾ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) の診断基準に合致する侵襲性アスペルギルス症が組み入れられた。侵襲性アスペルギルス症においては標準治療が無効又は不耐の患者が組み入れられた。標準治療は、AmB リポソーム製剤又は AmB、イトラコナゾール、ボリコナゾール及びその他の侵襲的アスペルギルス症の治療が承認されている抗真菌薬による治療とされた。

⁵⁶⁾ 組み入れ4日以内に血液培養又は無菌部位からの培養検体でカンジダ属が同定され、かつ臨床症状がカンジダ感染症と矛盾しない患者が対象とされた。

⁵⁷⁾ 臨床症状、内視鏡所見及び病変部位の真菌学的検査のすべてが食道カンジダ症と矛盾しない患者が対象とされた。

ジダ症1例;6カ月以上17歳以下)全例が安全性解析対象集団であり、うち選択基準不適格58)の1 例を除く 48 例が MITT (Modified-intention-to-treat) ⁵⁹⁾ であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治験薬投与終了時における侵襲性アスペルギルス症、侵襲性カンジダ症及び 食道カンジダ症の疾患分類ごとに個別に定義された条件に基づく総合効果が有効(定義は「V. その 他」の項参照)であった被験者の割合は、侵襲性アスペルギルス症 50.0%(5/10 例)、侵襲性カンジ ダ症 81.1% (30/37 例) 及び食道カンジダ症 100% (1/1 例) であった。

安全性について、投与終了 (中止) 14 日後までの有害事象及び副作用 42) は、それぞれ 87.8% (43/49) 例) 及び 26.5% (13/49 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであった。 2 例以上に認められた副作用は、発熱 3 例 (侵襲性アスペルギルス症 2 例及び侵襲性カンジダ症 1 例)及び発疹2例(侵襲性カンジダ症2例)であった。

表 11 2 例以上に認められた有害事象

事象名	侵襲性アスペルギルス症	侵襲性カンジダ症	合計 a)
一	10 例	38 例	49 例
有害事象	9 (90.0)	34 (89 5)	43 (87.8)
凝血異常	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
徐脈	0	2 (5 3)	2 (4.1)
洞性頻脈	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
頻脈	0	3 (79)	3 (6.1)
腹痛	2 (20.0)	1 (2.6)	3 (6.1)
便秘	1 (10.0)	2 (5 3)	3 (6.1)
下痢	3 (30.0)	3 (79)	6 (12.2)
口唇乾燥	0	2 (5 3)	2 (4.1)
悪心	2 (20.0)	1 (2.6)	3 (6.1)
嘔吐	2 (20.0)	2 (5 3)	4 (8.2)
悪寒	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
浮腫	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
発熱	3 (30.0)	5 (13.2)	8 (16.3)
菌血症	0	2 (5 3)	2 (4.1)
気管支肺アスペルギルス症	2 (20.0)	0	2 (4.1)
サイトメガロウイルス感染	2 (20.0)	0	2 (4.1)
肺炎	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
尿路感染	0	2 (5 3)	2 (4.1)
栄養補給管合併症	0	2 (5 3)	2 (4.1)
酸素飽和度低下	2 (20.0)	0	2 (4.1)
筋骨格痛	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
頭痛	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (4.1)
うつ病	0	2 (5 3)	2 (4.1)
喀血	2 (20.0)	0	2 (4.1)
気胸	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
呼吸窮迫	0	3 (79)	3 (6.1)
頻呼吸	1 (10.0)	2 (5 3)	3 (6.1)
紅斑	2 (20.0)	1 (2.6)	3 (6.1)
そう痒症	0	2 (5 3)	2 (4.1)
発疹	0	2 (5 3)	2 (4.1)

⁵⁸⁾ 侵襲性カンジダ症に組み入れられた1例は、スクリーニング時の検体からカンジダ属ではなくトリコスポロン属が同定されたため MITT 集団から除外された。

⁵⁹⁾ 以下の2つの条件を満たした被験者が MITT 集団とされた。

①少なくとも1回の治験薬が投与される。②試験登録時に治験実施計画書に規定された侵襲性アスペルギルス症、侵襲性カンジダ症 又は食道カンジダ症の選択基準を満たす。

事象名	侵襲性アスペルギルス症	侵襲性カンジダ症	合計 ^{a)}
学 家石	10 例	38 例	49 例
有害事象	9 (90.0)	34 (89 5)	43 (87.8)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (5 3)	2 (4.1)
丘疹	2 (20.0)	0	2 (4.1)
潮紅	1 (10.0)	1 (2.6)	2 (4.1)
高血圧	0	5 (13.2)	5 (10.2)
低血圧	2 (20.0)	2 (5 3)	4 (8.2)

例数 (%)

臨床検査値異常として報告された有害事象及び副作用 ⁴²⁾ は、それぞれ 65.3%(32/49 例)及び 34.7%(17/49 例)に認められた。2 例以上で臨床検査値異常として報告された有害事象は表 12 のとおりであった。また、2 例以上で臨床検査値異常として報告された副作用は、ALT 増加 7 例(侵襲性アスペルギルス症 2 例及び侵襲性カンジダ症 5 例)、AST 増加 9 例(侵襲性アスペルギルス症 2 例及び侵襲性カンジダ症 7 例)、血中マグネシウム減少 2 例(侵襲性カンジダ症 2 例)、血中リン減少 2 例(侵襲性カンジダ症 2 例)、血中リン減少 2 例(侵襲性カンジダ症 3 例)、γ-GTP 増加 3 例(侵襲性カンジダ症 3 例)及び好酸球数増加 2 例(侵襲性カンジダ症 2 例)であった。

表 12 2 例以上で臨床検査値異常として報告された有害事象

	双 12 2 列 以上 5 mm 从 恢 直		1C 11 D 7-20	
	侵襲性アスペルギルス症	侵襲性カンジダ症	食道カンジダ症	合計
	10 例	38 例	1 例	49 例
有害事象	7/10 (70.0)	24/38 (63 2)	1/1 (100)	32/49 (65.3)
ALT 増加	2/10 (20.0)	6/37 (16.2)	0/1	8/48 (16.7)
アルカリホスファターゼ増加	1/10 (10.0)	1/37 (2.7)	0/1	2/48 (4.2)
AST 増加	2/10 (20.0)	9/37 (24.3)	0/1	11/48 (22.9)
血中重炭酸塩増加	2/9 (22.2)	0/3	0/1	2/13 (15.4)
血中ビリルビン増加	4/10 (40.0)	1/37 (2.7)	0/1	5/48 (10.4)
血中カルシウム減少	2/10 (20.0)	1/37 (2.7)	0/1	3/48 (6.3)
血中クレアチニン増加	1/10 (10.0)	1/37 (2.7)	0/1	2/48 (4.2)
血中ブドウ糖増加	0/10	3/37 (8.1)	0/1	3/48 (6.3)
血中マグネシウム減少	_	3/3 (100)	_	3/3 (100.0)
血中リン減少	2/9 (22.2)	2/37 (5.4)	0/1	4/47 (8.5)
血中リン増加	0/9	3/37 (8.1)	0/1	3/47 (6.4)
血中カリウム減少	4/10 (40.0)	8/37 (21.6)	0/1	12/48 (25.0)
血中ナトリウム増加	2/10 (20.0)	2/37 (5.4)	0/1	4/48 (8.3)
血中尿素窒素増加	2/3 (66.7)	0/36	_	2/39 (5.1)
C-反応性タンパク増加	_	1/1 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)
直接ビリルビン増加	2/10 (20.0)	0/35	_	2/45 (4.4)
γ-GTP 増加	_	4/4 (100)	_	4/4 (100)
杆状核好中球数増加	1/8 (12.5)	2/30 (6.7)	_	3/38 (7.9)
好酸球数増加	1/10 (10.0)	2/36 (5.6)	0/1	3/47 (6.4)
ヘマトクリット減少	0/10	2/37 (5.4)	0/1	2/48 (4.2)
ヘモグロビン減少	0/10	3/37 (8.1)	0/1	3/48 (6.3)
リンパ球数減少	1/10 (10.0)	1/36 (2.8)	0/1	2/47 (4.3)
血小板数減少	1/10 (10.0)	3/37 (8.1)	0/1	4/48 (8.3)
血小板数増加	0/10	2/37 (5.4)	0/1	2/48 (4.2)
白血球数増加	0/10	2/37 (5.4)	0/1	2/48 (4.2)
プロトロンビン時間延長	1/9(11.1)	1/36 (2.8)	0/1	2/46 (4.3)
尿中細菌検出	0/1	2/7 (28.6)		2/8 (25.0)

臨床検査値の有害事象又は副作用を発現した被験者数/臨床検査を実施した被験者数 (%)

死亡は5例 [肺出血、真菌敗血症、急性リンパ性白血病、多臓器不全、急性骨髄性白血病、肺炎、 敗血症及び気管支肺アスペルギルス症各1例(重複含む)] に認められたが、いずれも治験薬との因 果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は7例 [肺炎、敗血症性塞栓、接合真菌症、脊椎圧 迫骨折、脱水、急性リンパ性白血病再発、痙攣、気胸及び呼吸窮迫各1例(重複含む)] に認められ、

a) 食道カンジダ症患者 (1例) で有害事象は認められていない。

一:臨床検査を実施していなかった又はベースライン値測定後臨床検査を実施した被験者無

重篤な臨床検査値異常は1例(C-反応性タンパク増加)が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は接合真菌症1例に認められ、治験薬との因果関係は否定されたが、転帰は未回復であった。

5) 小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1:044 試験 < 2004 年 6 月 ~ 2006 年 9 月 >)

2歳以上17歳以下の持続性発熱性好中球減少症患者⁶⁰⁾ [目標例数:75例(本剤群50例及びAmB 群25例)] における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的として、AmB リポソーム製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国等4カ国の計17施設で実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤群の投与初日は本剤 70mg/m²を QD にて静脈内投与、2 日目以降は 50mg/m²を QD にて反復静脈内投与 ⁴⁸⁾、AmB 群は、AmB リポソーム製剤 3mg/kg を QD にて反復静脈内投与 (点滴時間:本剤群約1時間、AmB 群約2時間) することと設定され、投与期間は好中球減少症の 回復 (絶対好中球数 500/μL 以上) から72 時間後までと設定された⁶¹⁾。

無作為化され、治験薬が投与された 82 例(本剤群 56 例及び AmB 群 26 例; 2 歳以上 16 歳以下)全例が安全性解析対象集団であり、うち選択基準不適格 62 の 1 例を除く 81 例が MITT 集団 63 であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である 5 項目の複合エンドポイントに基づく総合効果が有効(定義は「V. その他」の項参照)であった被験者の割合 [95%信頼区間] は、本剤群 46.4 [33.4,59.5] %(26/56 例)、AmB 群 32.0 [13.7,50.3] %(8/25 例)であった。

安全性について、投与終了(中止)14日後までの有害事象は、本剤群 94.6%(53/56 例)及び AmB 群 73.1%(19/26 例)、副作用 42 は本剤群 48.2%(27/56 例)及び AmB 群 46.2%(12/26 例)に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 13 のとおりであった。

事象名	本剤群	(56 例)	AmB 群	(26 例)
尹豕石	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	53 (94.6)	27 (48.2)	19 (73.1)	12 (46.2)
貧血	0	0	2 (7.7)	0
頻脈	6 (10.7)	1 (1.8)	5 (19.2)	3 (11.5)
腹部膨満	3 (5.4)	0	1 (3.8)	0
腹痛	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (11.5)	0
下痢	4 (7.1)	0	4 (15.4)	0
悪心	2 (3.6)	0	2 (7.7)	0
嘔吐	6 (10.7)	1 (1.8)	3 (11.5)	2 (7.7)
悪寒	7 (12.5)	1 (1.8)	2 (7.7)	2 (7.7)
浮腫	2 (3.6)	0	2 (7.7)	0
発熱	17 (30.4)	16 (28.6)	6 (23.1)	6 (23.1)
移植片対宿主病	2 (3.6)	0	2 (7.7)	0

表 13 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

⁶⁰⁾ 以下の条件を満たす患者が対象とされた。

①「白血病、リンパ腫又は他のがん患者」又は「造血幹細胞移植患者のいずれか1つ以上に当てはまる小児。②少なくとも96時間前から絶対好中球数500/μL未満かつ無作為化96時間以上前から広域抗菌薬の注射による投与を受けており、また、無作為化時点から24時間以内に1回以上の38℃を超える体温の記録があること。

⁶¹⁾投与期間は、真菌感染が確定している場合は最大90日間、真菌感染が確定していない場合は最大28日間と設定された。なお、投与期間を延長する場合は、投与開始後23日目までに治験依頼者と協議することと規定された。

⁶²⁾ スクリーニング時に 38℃以上の発熱を認めなかった。

⁶³⁾ 以下の3つの条件を満たした被験者がMITT集団とされた。

①悪性腫瘍に対する化学療法又は造血幹細胞移植を受けた患者。②試験登録時に治験実施計画書に規定された持続性発熱性好中球減少症の選択基準を満たす患者。③少なくとも1回の治験薬投与を受けた患者。

事象名	本剤群	(56 例)	AmB 群	(26 例)
一	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	53 (94.6)	27 (48.2)	19 (73.1)	12 (46.2)
中心静脈カテーテル感染	5 (8.9)	0	0 (0.0)	0
低カリウム血症	3 (5.4)	0	1 (3.8)	0
背部痛	0	0	2 (7.7)	0
頭痛	5 (8.9)	5 (8.9)	1 (3.8)	0
咳嗽	5 (8.9)	1 (1.8)	2 (7.7)	0
鼻出血	3 (5.4)	0	1 (3.8)	0
鼻漏	3 (5.4)	0	0	0
頻呼吸	4 (7.1)	1 (1.8)	1 (3.8)	0
紅斑	5 (8.9)	0	0	0
点状出血	4 (7.1)	0	1 (3.8)	0
そう痒症	3 (5.4)	2 (3.6)	2 (7.7)	0
発疹	13 (23.2)	5 (8.9)	2 (7.7)	0
潮紅	4 (7.1)	2 (3.6)	0	0
高血圧	5 (8.9)	1 (1.8)	1 (3.8)	0
低血圧	5 (8.9)	2 (3.6)	2 (7.7)	1 (3.8)

例数 (%)

臨床検査値異常として報告された有害事象は、本剤群 32.1% (18/56 例)及び AmB 群 50.0% (13/26 例)、副作用 $^{42)}$ は、本剤群 10.7% (6/56 例)及び AmB 群が 19.2% (5/26 例)に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた、臨床検査値異常として報告された有害事象及び副作用は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 5%以上に認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用

A 1						
	本流	刹 群	AmB 群			
	(56	(例)	(26	(例)		
	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
全体	18/56 (32.1)	6/56 (10.7)	13/26 (50.0)	5/26 (19 2)		
ALT 増加	3/56 (5.4)	2/56 (3.6)	3/26 (11.5)	0/26		
AST 増加	1/56 (1.8)	1/56 (1.8)	3/26 (11.5)	0/26		
血中 LDH 増加	2/2 (100)	0/2	_	_		
血中カリウム減少	5/56 (8.9)	2/56 (3.6)	7/26 (26.9)	3/26 (11 5)		
血中カリウム増加	0/56	0/56	2/26 (7.7)	0/26		
総タンパク減少	0/56	0/56	2/26 (7.7)	0/26		

臨床検査値の有害事象又は副作用を発現した被験者数/臨床検査を実施した被験者数(%) -:臨床検査を実施していなかった又はベースライン値測定後臨床検査を実施した被験者無

死亡例は、本剤群 1 例(肺炎)、AmB 群 1 例(白血病再発及び呼吸不全)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤群 10 例[低血圧 2 例、発熱性好中球減少症、胃腸毒性、発熱、菌血症、大腸菌性敗血症、アデノウイルス性胃腸炎、肺炎、真菌性肺炎、過量投与、食欲不振及び肺水腫各 1 例(重複含む)]、AmB 群 6 例[頻脈、盲腸炎、胃腸出血、粘膜の炎症、高ビリルビン血症、アナフィラキシーショック、肺炎、敗血症、白血病再発、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、喉頭痙攣、呼吸不全、血管神経性浮腫、口周囲浮腫、血液量減少性ショック及び静脈閉塞性疾患各 1 例(重複含む)]に認められた。そのうち、本剤群 1 例(低血圧)及び AmB 群 3 例[高ビリルビン血症、血管神経性浮腫、口周囲浮腫、呼吸困難、頻脈及び低血圧各 1 例(重複含む)]は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は消失又は回復であった。中止に至った有害事象は本剤群 3 例(真菌感染症、発疹及び低血圧各 1 例)、AmB 群 5 例[頻脈、肺炎、呼吸困難、喉頭痙攣、血管神経性浮腫、口周囲浮腫、発疹及び静脈閉塞性疾患各 1 例(重複含む)]に認められた。AmB 群の肺炎 1 例は治験薬との因果関係は否定され、静脈閉塞性疾患 1 例を除き、いずれの事象も転帰は回復であった。

<審査の概略>

(1) 国内外成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績の利用について

機構は、各適応症(侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症)に関して、国内外小児及び成人における病型又は診断・治療体系の異同、国内成人及び小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性、国内外小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性、並びに日本人小児患者の日本人成人患者及び外国人小児患者との薬物動態の異同を踏まえた上で、成人患者及び外国人小児患者における臨床試験成績を本申請において利用することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

各適応症の病型又は診断・治療体系について、侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症の病型又は診断・治療体系は基本的に国内外で共通又は類似しており、また、小児及び成人における病態又は治療体系についても大きな差異はないと考える 5,64,65,66,67)。

また、深在性真菌症におけるアスペルギルス属及びカンジダ属の原因菌種については、日本人成人及び小児患者並びに外国人小児患者から臨床分離された原因菌種に大きな差異は認められておらず、菌株数は限られているものの、アスペルギルス属及びカンジダ属のいずれも、日本人成人及び小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな違いは認められなかった。さらに、国内外の小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性にも大きな差異は認められなかった(「3. 非臨床に関する資料、

(i)薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1)国内外の成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)。

日本人小児患者に本剤を投与した際は、日本人成人患者及び外国人小児患者において有効性が確認された暴露量と同程度以上の本薬暴露量が得られると考えられ、日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者とで血漿中本薬暴露量に臨床上問題となる差異は生じないと考えられる(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、2)日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)。

以上を踏まえ、本申請においては、薬物動態及び薬剤感受性の観点から、成人及び外国人小児患者 を対象とした臨床試験成績を利用することが可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症及びアスペルギルス症について、成人と小児で患者の基礎疾患の分布は異なるものの、発症に影響する重要な宿主因子に成人と小児で大きな差異はなく、また、カンジダ属又はアスペルギルス属により引き起こされる病態は同様であり、治癒に至る疾患経過についても成人と小児で類似していると考える。真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症についても、疾患定義及び治療体系は、国内外の小児と成人で差異はないと考える。

⁶⁴⁾ Walsh TJ et al, Clin Infect Dis, 46: 327–60, 2008

⁶⁵⁾ Masaoka T, Clin Infect Dis, 39: S49–S52, 2004

⁶⁶⁾ Pappas PG et al, Clin Infect Dis, 48: 503-535, 2009

⁶⁷⁾ Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011

また、国内成人及び小児患者由来臨床分離株、並びに国内外小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異はなく(「3. 非臨床に関する資料、(i)薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1)国内外の成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)、日本人小児患者と日本人成人患者又は外国人小児患者とで本剤投与時の血漿中本薬暴露量に臨床上問題となる差異はないと考えられた(「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1)臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、2)日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)。

以上より、日本人小児における本剤の有効性の評価において、成人及び外国人小児患者における臨 床試験成績を利用することは可能であると判断した。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症の日本人小児患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人小児患者に対する本剤の有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後において小児の真菌感染症に対する本剤の臨床効果及び真菌学的効果に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

1) 日本人小児の真菌感染症に対する本剤の有効性について

申請者は、日本人小児の真菌感染症に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。 国内外の小児及び成人を対象とした臨床試験において、カンジダ症及びアスペルギルス症に対する本剤投与によって総合効果が有効(定義は「V. その他」の項参照)であった被験者の割合は、表15 のとおりであり、発熱性好中球減少症に対する本剤投与によって総合効果及び各評価項目が有効(定義は「V. その他」の項参照)であった被験者の割合は表16 のとおりであった。

	及15 メンプグルスはアハーツと行われたの状況が指における行効中							
	小児患者対象試験			成人患者対象試験				
	国内第Ⅱ相試験	海外第Ⅱ相試験	国内第Ⅲ相試験	海外第	5Ⅱ相又は第Ⅲ2	相試験		
試験番号	074 試験	043 試験	062 試験	014 試験	020 試験	019 試験		
用量	70/50mg/m ^{2 a)}	70/50mg/m ^{2 a)}	50mg 又は 70/50mg ^{b)}	70/50mg b)	50mg	70/50mg ^{b)}		
侵襲性カンジダ 症	66.7 (8/12)	81.1 (30/37)	100 (3/3)	73.4 (80/109)	_	_		
食道カンジダ症	_	100 (1/1)	100 (6/6)	_	81.5 (66/81)	_		
侵襲性アスペル ギルス症	62.5 (5/8)	50.0 (5/10)	_	_	_	47.9 (46/96)		
慢性壊死性肺ア スペルギルス症	_	_	45.0 (9/20)	_	_	_		
肺アスペルギ ローマ	_	_	50.0 (5/10)	_	_	_		

表 15 カンジダ症又はアスペルギルス症の小児及び成人患者における有効率

有効率 (%) (総合効果の有効例数/解析対象例数)

074 試験は FAS、062 試験は PPS、海外臨床試験は MITT

a) 投与初日に負荷用量として $70 mg/m^2$ 、投与 2 日目以降は維持用量として $50 mg/m^2$ を QD 投与(1 日用量として 70 mg を 超えないこと)

b) 投与初日に負荷用量として 70mg、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg を QD 投与

表 16 外国人小児及び成人の発熱性好中球減少症患者における総合効果及び各評価項目の有効率 (MITT 集団)

K 10 / H / C / / C / C / C / C / C / C / C /	1-10/12 PER 1 1 - 1 - 1) O 400 H 270214224 O		77 (11 11111)
	小児患者対象試	験(044 試験)	成人患者対象記	以験(026 試験)
	本剤群	AmB 群	本剤群	AmB 群
	70/50mg/m ^{2 a)}	3mg/kg	70/50mg ^{b)}	3mg/kg
	56 例	25 例	556 例	539 例
総合効果	46.4	32.0	34.2	33.6
松百知未	(26/56)	(8/25)	(190/556)	(181/539)
評価項目				
ベースライン侵襲性真菌症に対して有	0		51.9	25.9
効であること ^の	(0/1)	_	(14/27)	(7/27)
治験薬投与終了後7日以内にブレイク	100	96.0	94.8	95.7
スルー侵襲性真菌感染がないこと	(56/56)	(24/25)	(527/556)	(516/539)
治験薬投与終了後7日間の生存	100	100	92.6	89.2
	(56/56)	(25/25)	(515/556)	(481/539)
治験薬に関連した毒性又は無効による	91.1	84.0	89.7	85.5
早期の治験薬投与中止がないこと	(51/56)	(21/25)	(499/556)	(461/539)
好中球減少症の期間中に発熱が解消す	48.2	36.0	41.2	41.4
ること	(27/56)	(9/25)	(229/556)	(223/539)

有効率(%)(有効例数/解析対象例数)

また、薬物動態及び薬剤感受性の観点から、成人及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績を利用することは可能と考えることから、国内外の臨床試験成績を踏まえ、侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症の日本人小児患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第II 相試験 (074 試験) における本剤の有効性に関する情報は限られているものの、国内成人及び小児患者由来臨床分離株、並びに国内外小児患者由来臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異はないこと (「3. 非臨床に関する資料、(i)薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1)国内外の成人及び小児由来臨床分離株の菌種及び本薬に対する感受性の異同について」の項参照)、並びに日本人小児患者と日本人成人患者又は外国人小児患者とで本剤投与時の血漿中本薬暴露量に臨床上問題となる差異はないと考えることから (「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1)臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、2)日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における用法・用量の適切性について、2)日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)、日本人小児における本剤の有効性の評価において、成人及び外国人小児患者における有効性データを利用することは可能であると考える。また、表 15 及び表 16 で示された外国人小児患者、国内外成人患者に対する本剤の有効性を踏まえると、日本人小児のカンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

2) 原因菌別の有効性について

申請者は、国内外の小児及び成人のカンジダ症及びアスペルギルス症患者を対象とした臨床試験における原因菌別の有効性について、以下のように説明している。

国内外の小児及び成人のカンジダ症及びアスペルギルス症患者を対象とした臨床試験において、

a) 投与初日に負荷用量として 70mg/m²、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg/m² を QD 投与(1 日用量として 70mg を超えないこと)

b) 投与初日に負荷用量として 70mg、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg を QD 投与

c) ベースライン時に感染症が認められた患者のみ

原因菌別の真菌学的効果が有効⁶⁸⁾であった被験者の割合は表 17 のとおりであった。国内外の小児患者及び成人患者における原因菌の分離頻度に異なる傾向があるものの、同定された菌種に大きな違いはなく、いずれのカンジダ属又はアスペルギルス属に対しても本剤の有効性が示されたと考える。

表 17 カンジダ症又はアスペルギルス症の小児及び成人患者における原因菌別の真菌学的効果の有効率

及1/	17 カンシケ症とはアスペンルイルへ症の小光及の成人患者における原因歯がり具菌子的効果の有効率 小児患者対象試験 成人患者対象試験					/ //
	国内第Ⅱ相試験	海外第Ⅱ相試験	国内第Ⅲ相試験	海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験		
試験番号	074 試験	043 試験	062 試験	014 試験	020 試験	019 試験
用量	70/50mg/m ^{2 a)}	70/50mg/m ^{2 a)}	50mg 又は 70/50mg ^{b)}	70/50mg b)	50mg	70/50mg b)
侵襲性カンジダ症						•
C. albicans	_	84.6 (11/13)	100 (2/2)	63.0 (17/27)	_	_
C. glabrata	_	100 (4/4)	100 (1/1)	70.0 (7/10)	_	_
C. guilliermondii	_	100 (1/1)	_	100 (3/3)	_	_
C. krusei	_	0 (0/1)	_	100 (4/4)	_	_
C. lambica	_	100 (2/2)	_	_	_	_
C. lipolytica	_	_	_	0 (0/1)	_	_
C. lusitaniae	_	100 (3/3) ^{c)}	_	_	_	_
C. parapsilosis	100 (1/1)	87.5 (7/8) ^{c)}	_	68.4 (13/19)	_	_
C. rugosa	_	_	_	100 (1/1)	<u> </u>	_
C. tropicalis	_	40.0 (2/5)	_	84.2 (16/19)	_	_
食道カンジダ症						•
C. albicans	=	100 (1/1)	100 (6/6)	_	69.7 (53/76)	_
C. glabrata	_	_	_	_	92.9 (13/14)	_
C. guilliermondii	_	_	_	_	75.0 (3/4)	_
C. krusei	_	_	_	_	100 (1/1)	_
C. parapsilosis	_	_	_	_	100 (2/2)	_
C. tropicalis	_	_	_	_	100 (2/2)	_
アスペルギルス症						
A. flavus	_	0 (0/1)	_	_	_	50.0 (7/14)
A. fumigatus	_	100 (1/1)	20.0 (1/5)	_	_	27.6 (16/58)
A. niger	_	0 (0/1)	100 (1/1)	_	_	20.0 (1/5)
A. terreus	_	100 (1/1)	_	_	_	0 (0/1)

有効率(%) (有効例数/解析対象例数)

074 試験は FAS、062 試験は PPS、海外臨床試験は MITT

- b) 投与初日に負荷用量として 70mg、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg を QD 投与
- c) 1 例で C. lusitaniae 及び C. parapsilosis の両方が同定されたが、原因菌別の有効性は C. lusitaniae のみで解析。

機構は以下のように考える。

日本人小児患者を対象とした第II相試験(074試験)における原因菌の同定は1例と限られているものの、国内外の成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験において本剤の一定の真菌学的効果は示されていることを踏まえると、日本人小児患者においても、本剤の真菌学的効果は期待できると考える。

(3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074 試験)、日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験(062 試験)及び外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 5 試験(033、

a) 投与初日に負荷用量として $70 mg/m^2$ 、投与 2 日目以降は維持用量として $50 mg/m^2$ を QD 投与(1 日用量として 70 mg を超えないこと)

⁽⁸⁾ 国内臨床試験(074 及び 062 試験)においては、治験薬投与終了時の真菌学的検査結果により、「有効:培養結果が陰性である」、「無効:培養結果が陽性である」、「判定不能:培養結果未実施等の理由により判定できない」にそれぞれ判定され、有効率は「有効」であった場合の割合とされた。海外臨床試験(043、014、020 及び 019 試験)においては、「消失:判定時に培養陰性」、「推定消失:判定時の培養結果はないが臨床経過等から消失が推定される」、「存続:判定時に培養陽性」、「推定存続:判定時の培養結果はないが臨床経過等から存続が推定される」、「消失後再感染(043 試験及び 020 試験)又は再発(019 試験):経過中に培養陰性化後に再度培養陽性となった」、「判定不能」のいずれかで判定され、有効率は「消失」又は「推定消失」の割合とされた。

042、058、043 及び 044 試験)の成績から、日本人小児患者では日本人成人患者及び外国人小児患者と比較して肝機能障害の発現率は高い傾向を示したものの、日本人小児における安全性プロファイルは成人患者と大きな差異は認められず許容可能と判断した。ただし、日本人小児患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、既に注意喚起されている事象(肝機能障害、腎機能障害、低カリウム血症及びアレルギー反応)の発現状況も含め、製造販売後において引き続き安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

1) 小児と成人における安全性プロファイルの比較

申請者は、日本人小児患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074 試験)、日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験(062 試験)及び外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験5試験(033、042、058、043 及び 044 試験)において、いずれかの群で10%以上に認められた有害事象及び副作用42)は表18及び表19のとおりであった。

表 18 日本人小児及び成人患者、又は外国人小児患者を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用

表 16 日本人小児及び成人思有、大は外国人小児思有を対象とした臨床的駅における有音争象及び副作用							
事象名		日本人小児患者対象試験 (074 試験)		日本人成人患者対象試験 (062 試験)		外国人小児患者対象試験 (033、042、058、043 及び 044 試験)	
	20	例	60	例	171	例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	
全体	16 (80.0)	8 (40.0)	51 (85.0)	13 (21.7)	157 (91.8)	45 (26.3)	
便秘	0	0	6 (10.0)	0	5 (2.9)	0	
下痢	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (5.0)	1 (1.7)	24 (14.0)	1 (0.6)	
血便排泄	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0	2 (1.2)	0	
嘔吐	3 (15.0)	0	4 (6.7)	0	15 (8.8)	1 (0.6)	
悪寒	0	0	3 (5.0)	1 (1.7)	19 (11.1)	3 (1.8)	
発熱	3 (15.0)	1 (5.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	50 (29.2)	20 (11.7)	
肝機能異常	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	
敗血症	2 (10.0)	0	2 (3.3)	0	2 (1.2)	0	
関節痛	2 (10.0)	0	0	0	2 (1.2)	0	
頭痛	2 (10.0)	0	6 (10.0)	1 (1.7)	11 (6.4)	5 (2.9)	
発疹	5 (25.0)	1 (5.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	20 (11.7)	8 (4.7)	

例数 (%)

表 19 日本人小児及び成人患者、又は外国人小児患者を対象とした臨床試験における臨床検査値異常

女 17 日本/グリル及び成人心白、人は/下国/グリル心白で対象と した繭/木門板におり る繭/小皮玉匠大田						
臨床検査項目	日本人小児患者対象試験 (074 試験)		日本人成人患者対象試験 (062 試験)		外国人小児患者対象試験 (033、042、058、043 及び 044 試験)	
	20 例		60	例	171	例
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象 a)	副作用 a)
全体	7 (35.0)	6 (30.0)	32 (53.3)	14 (23.3)	78 (45.6)	28 (16.4)
ALT 増加	5 (25.0)	5 (25.0)	6 (10.0)	5 (8.3)	19/170 (11.2)	11/170 (6.5)
AST 増加	4 (20.0)	4 (20.0)	9 (15.0)	6 (10.0)	20/170 (11.8)	13/170 (7.6)
血中 LDH 増加	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (6.7)	0	6/7 (85.7)	0/7
γ-GTP 増加	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (5.0)	2 (3.3)	7/8 (87.5)	3/8 (37.5)
血中ブドウ糖増加	0	0	7 (11.7)	0	9/152 (5.9)	2/152 (1.3)
血中カリウム減少	0	0	6 (10.0)	2 (3.3)	26/170 (15.3)	6/170 (3.5)

例数 (%)

日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074試験)において、死亡例は認められなかった。日本

a) 臨床検査値の有害事象又は副作用の発現例数/臨床検査実施例数 (%)

人成人患者を対象とした第III相試験 (062 試験) では、死亡に至った有害事象は 9/60 例に認められ、その内訳は気管支肺アスペルギルス症及び肺炎がそれぞれ 3 例、敗血症が 2 例、並びに敗血症性ショック、急性腎不全、骨髄異形成症候群及び進行した腹膜悪性中皮腫が各 1 例(重複あり)であった 35)。外国人小児患者を対象とした海外第 II 相試験では、11/171 例 (6.4%) の死亡例 (033 試験: 1/39 例、042 試験: 1/9 例、058 試験: 3/18 例、043 試験: 5/49 例、044 試験: 1/56 例)が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤を投与された患者で認められた主な死亡に至った有害事象は、肺炎、敗血症等の基礎疾患又は感染症の合併によるものであった。

また、日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074 試験)で、3/20 例(15.0%)に重篤な有害事象[敗血症 2 例、肺炎及び過換気各 1 例(重複あり)]が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験(062 試験)において、重篤な有害事象は 12/60 例(20.0%)に認められ、2%以上で認められた事象は、気管支肺アスペルギルス症及び肺炎各 3 例及び敗血症 2 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された 35)。小児患者を対象とした海外第 Ⅱ 相試験 5 試験(171 例)において、重篤な有害事象は 37/171 例(21.6%)に認められ、2%以上で認められた重篤な有害事象は、発熱、肺炎及び低血圧各 4 例であり、低血圧 1 例(044試験)は治験薬との因果関係は否定されず中止されたが、転帰は回復であった。また、臨床検査値の重篤な有害事象は 043 試験の 1 例(C-反応性タンパク増加)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

なお、非臨床試験において本剤投与時にヒスタミン遊離作用が認められ⁶⁹⁾、海外製造販売後調査ではアレルギー反応に関連する事象が報告されている。日本人小児患者を対象とした第II相試験(074 試験)では、注射部位関連の有害事象として、1 例に血管障害が認められ、アレルギー反応に関連する有害事象⁷⁰⁾として、日本人小児患者では、発疹が 5/20 例 (25.0%)、発熱が 3/20 例 (15.0%)、及びそう痒症又は全身性そう痒症が 1/20 例 (5.0%) に認められた。アレルギー反応に関連する有害事象の発現状況は、外国人小児及び日本人成人患者と差異はなかったが⁷¹⁾、製造販売後においては国内の小児患者における発現状況を調査する予定である。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者、日本人成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験において認められた事象はほぼ同様であること、国内外の小児を対象とした臨床試験において認められた死亡について、いずれも本剤との因果関係を否定されており、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は回復性が認められていることから、小児患者における本剤の安全性プロファイルに大きな問題はないと考える。アレルギー反応等の発現については、引き続き注意喚起を行い、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

⁶⁹⁾ 塩基性ポリペプチドが内在性ヒスタミンの遊離を惹起することが知られており、本薬についてもヒスタミン遊離作用を有することが非臨床試験において示されている[カンサイダス点滴静注用 50mg、同点滴静注用 70mg 審査報告書(平成 23 年 11 月 14 日)]。
70) 以下の事象をアレルギー反応に関連する有害事象として定義した:「アナフィラキシー反応」、「過敏症」、「気管支痙攣」、「喘鳴」、「顔面浮腫」、「そう痒症又は全身性そう痒症」、「顔面腫脹」、「蕁麻疹」、「潮紅」、「紅斑」、「紅斑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「発熱」、「発疹」、「低血圧」及び「好酸球数増加」

⁷¹⁾ 外国人小児患者 (海外 5 試験併合) では、発熱が 49/171 例 (28.7%) 、発疹が 15/171 例 (8.8%) 、並びに低血圧、及びそう痒症又は 全身性そう痒症が各 11/171 例 (6.4%) に認められた。日本人成人患者 (062 試験) ではアレルギー反応に関連する主な有害事象は、 発熱及び発疹がそれぞれ 5/60 例 (8.3%) 、紅斑が 3/60 例 (5.0%) 、及びそう痒症又は全身性そう痒症が 2/60 例 (3.3%) に認められ た。

なお、年齢別の安全性、並びに肝機能障害については、以下の項で詳細に検討を行った。

2) 年齢別の安全性について

申請者は、小児患者における年齢別の安全性について、以下のように説明している。

日本人小児患者における年齢別の有害事象及び副作用 $^{42)}$ の発現状況は、表 20 のとおりであった。全体で最も多く認められた臨床症状の副作用 $^{42)}$ は、2 歳以上 11 歳以下の肝機能異常 3 例(27.3%)であり、全体で最も多く認められた臨床検査値に関する副作用 $^{42)}$ は、2 歳以上 11 歳以下で ALT 増加 4 例(36.4%)、AST 増加 3 例(27.3%)及び γ -GTP 増加 2 例(18.2%)であった。また、12 歳以上 17 歳以下では、ALT 増加、AST 増加、LDH 増加及び C-反応性タンパク増加各 1 例(12.5%)が認められた。

表 20 日本人小児患者における年齢別の有害事象及び副作用

	例数	臨床症状		臨床検査値	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用
3 カ月以上1 歳以下	1	1 (100)	1 (100)	0	0
2歳以上11歳以下	11	10 (90.9)	6 (54.5)	4 (36.4)	4 (36.4)
12 歳以上 17 歳以下	8	5 (62.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)

例数 (%)

外国人小児患者での年齢別の有害事象及び副作用 ⁴²⁾ の発現状況は、表 21 のとおりであった。2 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 17 歳以下の患者の臨床症状の副作用 ⁴²⁾ 発現率はおおむね同様であり、2 歳以上 11 歳以下の患者で主に認められた臨床症状の副作用は発熱及び発疹、12 歳以上 17 歳以下の患者で主に認められた臨床症状の副作用は発熱、頭痛及び発疹であった。2 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上 17 歳以下の患者の臨床検査値の副作用発現率はおおむね同様であり、主に認められた臨床検査値に関する副作用 ⁴²⁾ は、いずれの年齢区分においても AST 増加及び ALT 増加であった。

表 21 外国人小児患者における年齢別の有害事象及び副作用

	例数	臨床症状		臨床検査値	
	7月致	有害事象	副作用	有害事象	副作用
3 カ月未満 ^{a)}	18	17 (94.4)	0	8 (44.4)	0
3 カ月以上1 歳以下	12	10 (83.3)	1 (8.3)	8 (66.7)	5 (41.7)
2 歳以上 11 歳以下	103	95 (92.2)	34 (33.0)	44 (42.7)	16 (15.5)
12 歳以上 17 歳以下	38	35 (92.1)	10 (26.3)	18 (47.4)	7 (18.4)

例数 (%)

a) AmB 製剤併用下

以上のように、日本人小児患者及び外国人小児患者における有害事象プロファイルで、いずれの年齢区分でも共通に認められた主な事象は AST 増加及び ALT 増加であり、年齢区分間で全般的に類似していたことから、小児患者における本剤の安全性に及ぼす年齢の影響はないものと考える。

機構は、本剤の年齢別の安全性について、以下のように考える。

2歳未満の日本人患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、国内外の小児患者で本剤投与時に発現した有害事象を踏まえると、外国人小児患者を対象とした臨床試験成績から、年齢区分により有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められず、いずれの年齢においても忍容性は認められると判断した。

なお、製造販売後には、日本人小児患者における安全性について情報を収集する必要があると考え

る。

3) 肝機能障害について

申請者は、本剤の投与による「肝機能障害」⁷²⁾ について、以下のように説明している。

日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074試験)、日本人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (062 試験) 及び外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 5 試験(033、042、058、043 及び 044 試 験)で認められた肝機能障害の副作用の要約及び認められた副作用42)は、表22のとおりであった。

表	22	肝機	ŧĦ	目障害	の間	別作用	ı
		口木	Y	小川			

	日本人小児	外国人小児	日本人成人
	074試験	海外5試験併合	062試験
例数	20	171	60
副作用	9 (45.0)	19 (11.1)	9 (15.0)
重篤な副作用	0	0	0
中止に至った副作用	4 (20.0)	0	2 (3 3)
副作用の内訳			
臨床検査	6 (30.0)	19 (11.1)	8 (13.3)
ALT 増加	5 (25.0)	12 (7.0)	5 (83)
AST 増加	4 (20.0)	13 (7.6)	6 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.6)	2 (3 3)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (0.6)	1 (1.7)
血中 LDH 増加	2 (10.0)	0	0
γ-GTP 増加	2 (10.0)	3 (1.8)	2 (3 3)
肝胆道系障害	3 (15.0)	0	1 (1.7)
肝機能異常	3 (15.0)	0	1 (1.7)

例数 (%)

日本人小児患者における肝機能障害の発現率は、外国人小児患者又は日本人成人患者と比較して 高値を示した。日本人小児患者に比較的高い発現率で認められた事象は AST 増加及び ALT 増加で、 外国人小児患者又は日本人成人患者とおおむね同様であった。日本人小児患者に認められた肝機能 障害の発現時期は、外国人小児患者及び日本人成人患者よりもやや早い時期に発現する傾向が認め られたが73)、肝機能障害の持続期間は日本人成人患者とおおむね同様で、日本人小児患者の多くが 投与終了後に回復していた74)。

以上より、日本人小児患者における肝機能障害の発現率は外国人小児患者又は日本人成人患者に 比べ高値であったものの、日本人小児患者に特有の事象、事象の程度、初回発現時期、持続期間及び 転帰は認められなかったことから、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中 止等の適切な処置を行うことで安全性のリスクをコントロールすることは可能だと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者における肝機能障害について、投与中止後におおむね回復し、未回復の事象はいず れも非重篤であったものの、発現率は、日本人成人患者及び外国人小児患者と比較して高い傾向が

⁷²⁾ 「肝機能障害」には、臨床症状として、器官別大分類で「肝胆道系障害」に含まれる事象を含め、臨床検査として、「AST 増加、ALT 増加、アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加、LDH 増加及び肝機能検査異常」を含めることを事前に定義

⁷³⁾ 日本人小児患者で投与後2~22日、外国人小児患者で投与後2~65日、日本人成人患者で投与後2~82日であった。

⁷⁴⁾ 日本人小児患者の持続期間は4~27日であり、2/9例(肝機能異常及び血中LDH増加各1例)で治験薬の投与終了時も未回復であっ たが、いずれも非重篤であった。日本人成人患者の持続期間は27日であり、8/9例が治験終了時に未回復であったが、いずれも非重 篤であった。外国人小児試験では、発現した副作用の持続期間及び転帰の評価はされていない。

認められており、本剤投与中の患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うために、肝機能障害に対する注意喚起を行うとともに、製造販売後、その発現状況について情報収集を行う必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、「(1) 国内外成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績の利用について」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討を踏まえ、効能・効果を日本人成人の効能・効果と同様(以下のとおり)に設定することは受け入れ可能と判断した。

- 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
- 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)

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の1)~4)における検討を踏まえ、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、並びにカンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の日本人小児患者に対する本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。

通常、カスポファンギンとして投与初日に $70 mg/m^2$ (体表面積) を、投与 2 日目以降は $50 mg/m^2$ (体表面積) 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。 なお、1 日 1 回 $50 mg/m^2$ (体表面積) の投与で効果不十分の場合には、1 日用量を $70 mg/m^2$ (体表面積) まで増量することができる。いずれの場合も 1 日用量として 70 mg を超えないこと。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

1) 小児患者における負荷投与の意義について

機構は、小児患者において負荷用量(投与初日 70mg/m²)を設定する適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤による治療の対象となる深在性真菌症は、易感染宿主において感染を引き起こす日和見感染症であり、発症後に致命的な転帰を辿ることの多い重症度の高い疾患である。また、深在性真菌症は疾患の進行が速いことが知られている。これらのことから、深在性真菌症の治療では負荷用量により早期に血漿中本薬濃度を有効濃度に到達させることが重要と考えた。

外国人小児患者における本剤の用法・用量は、成人患者において有効性及び安全性が確認されてい

る有効血漿中濃度に速やかに達することを目標に設定しており、負荷用量を設定しない場合、第1日目における有効性が減弱することが考えられた(「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1)臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、1)用法・用量の設定根拠について」の項参照)。

以上の根拠をもとに、負荷用量を設定した小児患者を対象とした国内外臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が示されていること、成人患者では維持用量(50mg)の3倍量にあたる150mgまでの安全性が良好であったことが確認されていることから、負荷用量の設定は可能と考えた。なお、小児患者に対しては食道カンジダ症についても負荷用量を設定しているが、成長段階にある小児は身体が未完成の状態であり、免疫能も未熟な状態にあるため、成人と比較して小児はより易感染状態であり、感染症等が重症化するリスクが高いと考えたためである。

以上より、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の小児患者に負荷用量を設定することは適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

深在性真菌症は難治かつ重篤な疾患であることを踏まえると、早期に有効な治療が実施され、速やかに有効性を期待できる血漿中薬物濃度に到達させることは重要であると考える。本剤の負荷用量について、成人患者において負荷用量である 70mg を超える用量を投与した際の忍容性が確認されており、小児患者における負荷用量投与時の暴露量は、成人患者における当該暴露量 37) の範囲内であること(「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、1) 用法・用量の設定根拠について」の項参照)、負荷用量を設定して実施した小児患者を対象とした国内外臨床試験において本剤の有効性及び安全性は確認されていることを踏まえると、小児患者における本剤の負荷用量の設定は受け入れ可能であると考える。

2) 小児患者における増量の意義について

機構は、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意において、小児に対しては「十分な臨床効果が得られない場合には、1日用量を70mg/m²まで増量することができる。」と規定されていることに関して、国内外臨床試験成績等も踏まえた上で、本剤を増量する意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人小児患者を対象にした第 II 相試験 (074 試験) 及び外国人小児患者を対象とした第 II 相試験 (043 及び 044 試験) で本剤を 50mg/m² から 70mg/m² へ増量した患者での総合効果の有効性 (総合効果有効例数/増量した被験者数) は、074 試験で 0/3 例 (侵襲性カンジダ症: 0/2 例、侵襲性アスペルギルス症: 0/1 例)、043 試験で 3/5 例 (侵襲性カンジダ症: 3/4 例、侵襲性アスペルギルス症: 0/1 例)、及び 044 試験の持続性発熱性好中球減少症の患者において、本剤群で 1/1 例であった。

カンジダ症又はアスペルギルス症の日本人小児患者を対象とした 074 試験では増量した被験者に総合効果の有効例は認められなかったものの、外国人小児患者を対象とした 043 試験では 1 日用量を 70mg/m² まで増量した結果、有効性が確認された。持続性発熱性好中球減少症の外国人小児患者

を対象とした 044 試験では、本剤を増量した被験者が 1 例のみであったことから真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する本剤の増量時の有効性を判断することは困難である。しかしながら、043 試験において本剤増量による有効例が 3 例認められていること、並びに発熱性好中球減少症の患者で問題となる真菌感染症の多くはカンジダ属及びアスペルギルス属によるものであることから、いずれの疾患に対しても本剤を増量する意義はあると考える。

本剤を増量したときの忍容性について、日本人小児患者を対象とした 074 試験で本剤を増量した 1/3 例で、増量後に副作用 42) (下痢、血中ビリルビン増加、AST 増加、ALT 増加及び LDH 増加) が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、投与を中止することなく回復が認められた。外国人小児患者を対象とした 043 及び 044 試験で本剤が増量された 4/6 例 (043 試験:3/5 例及び 044 試験:1/1 例) で、増量後に副作用 (悪寒、発熱、浮腫、悪寒及びカテーテル留置部位疼痛) が認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、投与を中止することなく回復が認められた。これらのことから、国内外小児患者に対して本剤を増量投与したときの忍容性は許容可能であると考える。

なお、成人患者では使用可能な抗真菌薬は複数あり、本剤投与によって十分な臨床効果が得られない場合には他剤に切り替えることが好ましいことから増量規定を設けなかった。しかしながら、小児患者に対して現在使用可能な抗真菌薬の選択肢は限られており、上述のとおり、臨床試験において本剤増量時の有効性が認められ、忍容性は許容可能であることから、本剤 50mg/m² 投与によって忍容性は良好であるが十分な臨床効果が得られない場合、70mg/m² への増量を可能とすることは、医療現場における小児の深在性真菌症に対する治療において意義があると考える。

以上より、本剤の増量を行うことによる深在性真菌症の小児患者のリスク及びベネフィットを鑑み、小児患者に対する増量規定を設定した。

機構は、本剤の増量の意義について以下のように考える。

外国人小児患者を対象とした臨床試験において、少数例ではあるものの本剤増量時の有効例が認められており、また、国内外小児において、本剤増量時に一定の忍容性が認められていること、3カ月以上24カ月以下の患者においても、増量時に想定される暴露量が成人患者において安全性が確認されている暴露量の範囲内であったこと(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、1) 用法・用量の設定根拠について」の項参照)、及び本剤投与時の年齢層別の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと(「(3) 安全性について、2) 年齢別の安全性について」の項参照)から、安全性上の懸念が生じる可能性は低いものと考える。

治療の経過中に増量が検討される患者は難治性の深在性真菌症と考えられること、及び小児の深在性真菌症においては、治療選択肢が限られていることを踏まえると、本剤の標準用量の投与によって十分な臨床効果が得られない場合には、忍容性の観点から他剤への切り替えが困難な場合等で、本剤を増量することの意義はあると考える。

3) 小児患者における1日最大用量を70mgとすることの適切性について

機構は、小児患者に対する1日最大用量が70mgと設定されており、成人患者における維持用量である50mg/日を超える用量が設定されていることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12 歳以上 17 歳以下の患者では、成人の維持用量に相当する 50mg/日を超える用量が投与された患者が多かったことから、当該年齢集団を含む外国人小児患者の第 II 相試験 (033、043 及び 044 試験)を対象に、投与後 2 日目以降の投与量が 50mg/日以下であった患者と、50mg/日を超えた患者における安全性を検討した。それぞれの患者集団における安全性の要約は、表 23 のとおりであった。すべての患者では、有害事象及び副作用 42 の発現率は、50mg/日以下であった患者と 50mg/日を超えていた患者でほぼ同様であった。年齢別では、3 カ月以上 24 カ月未満の年齢集団、及び 12 歳以上 17 歳以下の年齢集団のうち 50mg/日以下であった患者数がそれぞれ 3 例及び 5 例と少数であるため、比較が困難であるが、それ以外の各部分集団では、有害事象及び副作用の発現率はほぼ同様であった。

表 23 外国人小児患者における 1 日用量 (50mg/日以下、50mg/日超) 別の有害事象及び副作用

CINDER CHOIN OF		Some and would be as
投与量	50mg/日以下	50mg/日超
全年齢		
例数	86	58
有害事象	81 (94.2)	57 (98.3)
副作用	36 (41.9)	26 (44.8)
3 カ月以上 24 カ月	未満	
例数	3	0
有害事象	3 (100)	_
副作用	3 (100)	_
2歳以上11歳以下	•	
患者数	78	25
有害事象	74 (94.9)	24 (96.0)
副作用	32 (41.0)	10 (40.0)
12 歳以上 17 歳以下	•	
例数	5	33
有害事象	4 (80.0)	33 (100)
副作用	1 (20.0)	16 (48.5)

例数 (%)

以上のように、外国人小児患者を対象とした試験で、成人の維持用量に相当する 50mg/日を超える 用量 (1日最大 70mg) を投与された小児患者での安全性について、50mg/日以下を投与された患者と 特段の差異は認められず、実際に 12歳以上 17歳以下の患者の多くが 50mg/日を超えた用量を投与されていたことから、小児患者での 1日最大用量を 70mg とすることは妥当であると考える。

機構は、小児患者における1日最大用量を70mgとすることについて、以下のように考える。

「(ii)臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1)臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、1)用法・用量の設定根拠について」の項における議論を踏まえると、小児患者において本剤の有効性が期待できる暴露量を得るためには、負荷用量として70mg/m²及び維持用量として50mg/m²を投与することが適切であり、このとき一部の小児患者においては成人患者における1日の維持用量(50mg)を超えるものの、外国人小児患者を対象とした臨床試験において、1日用量が50mg/日超となった小児患者における本剤の有害事象の発現傾向は、1日用量が50mg/日以下となった小児患者と比較して明らかに異なる傾向は認められないことから、安全性に大きな懸念はないものと考える。

なお、製造販売後には、1 日 50mg を超えて投与された日本人小児患者における安全性及び有効性について、情報を収集すべきと考える。

4) 本剤の投与対象年齢について

機構は、日本人小児患者を対象とした第II相試験(074試験)においては、2歳未満の小児患者に 投与した際の情報が限定的であるにもかかわらず、2歳未満の日本人小児患者を投与対象として設定 することが可能と考えた根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3 カ月以上 17 歳以下のカンジダ症又はアスペルギルス症の日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験 (074 試験) では、2 歳未満の患者の組み入れは 1 例 (1 歳) のみであり、安全性及び有効性データ は限られている。また、当該患者では薬物動態を評価するための血液検体が得られなかった。しかしながら、国内外で 2 歳以上 17 歳以下の患者における薬物動態が類似していたこと、及び外国人小児患者を対象とした臨床試験で年齢別の薬物動態がおおむね類似していたこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、2) 日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)、及び 3 カ月以上 24 カ月以下の患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (042 試験) で安全性が確認されていることから、2 歳未満の日本人患者を本剤の投与対象として設定することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

2歳未満の日本人小児患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、2歳以上の年齢において国内外で薬物動態は大きな差異はないこと(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、2) 日本人小児患者と外国人小児患者又は日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)、及び年齢別の安全性プロファイルに大きな差異は認められないことから(「(3) 安全性について、2) 年齢別の安全性について」の項参照)、2歳未満の日本人患者を本剤の投与対象とし、用量・用法を設定することは可能であると判断した。

(6) 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

小児の真菌感染症のうち、多く認められる疾患はカンジダ症又はアスペルギルス症である。カンジダ症では、標準治療薬であるフルコナゾール(以下、「FCZ」;静注)又はミカファンギン(以下、「MCFG」)が使用されると考えられる。また、アスペルギルス症では、FCZ はアスペルギルス属に対する抗真菌活性を示さないため MCFG が標準的に使用されると考えられる 5)。 国内外臨床試験成績より、カンジダ症及びアスペルギルス症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに本薬は FCZ 耐性のカンジダ臨床分離株に対しても抗真菌活性を示すことから 35)、本剤は MCFG と同様にカンジダ症及びアスペルギルス症の小児患者に対する標準治療薬の一つになり得ると考える。

深在性真菌症に対する標的治療を行うためには、原因菌を真菌学的又は病理組織学的に特定する必要があるが、重篤な基礎疾患を有する小児患者の多くは侵襲的検査の実施が困難であるため、真菌学的診断を確定することは極めて困難である。また、深在性真菌症に対しては早期の治療開始が重要であるため、原因菌が特定されるまで治療を待機することは困難である。以上のような状況から、実際

にはリスク因子 (悪性腫瘍、移植又は好中球減少症等)を考慮して、経験的に抗真菌薬が投与される。特に深在性真菌症を発症する小児患者の多くは重篤な基礎疾患により免疫力が低下しており、真菌感染に対する治療の遅れが致命的になるため、真菌学的診断が確定できなくても発熱等の症状によって真菌感染が疑われた場合には抗真菌薬の経験的治療が開始される。したがって、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の小児患者に対しては、経験的治療として抗真菌薬を使用することが重要となる。本剤は、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績並びに使用経験を有しており、日本人成人、外国人成人及び外国人小児に対する真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の適応を取得していることを踏まえると、経験的治療に対する抗真菌薬の適正使用の観点から、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する第一選択薬になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

小児の深在性真菌症患者における治療選択肢は限られており、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における議論を踏まえ、本剤は日本人小児のカンジダ症及びアスペルギルス症患者に対する標的治療の選択肢の一つとなり得ると考える。また、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対して本邦で承認を取得している抗真菌薬は限られていることから、経験的治療が可能な治療薬の必要性は高いと考える。日本人小児の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験は実施されていないものの、外国人小児患者を対象とした臨床試験において、対照薬とされた AmB リポソーム製剤と大きく異ならない有効性及び安全性プロファイルが認められていることを踏まえると、日本人小児患者においても、真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、真菌感染症の小児患者を対象とした本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

日常診療下において真菌感染症の小児患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行うことを目的とした、3年間の特定使用成績調査(目標例数 100 例) 75) の実施を検討している。安全性に関しては特に以下の事項に関して情報収集する計画としている。

- 肝酵素障害(肝酵素レベル上昇)
- アレルギー反応・過敏症を含む有害事象(アナフィラキシー等)
- 薬物相互作用(リファンピシン及び他の本剤のクリアランスを誘導する薬剤、シクロスポリン、 タクロリムス)

機構は、製造販売後において、以下の点についても情報収集を行う必要があると考える。

- 2歳未満の日本人小児患者における安全性及び有効性について
- 50mg を超える用量を投与した際の安全性及び有効性について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について

⁷⁵⁾ 真菌感染症の日本人小児患者は少数であることから、実現可能性のある最大の目標調査症例数として 100 例と設定された。なお、100例を収集した場合、3%以上の発現率で発現する未知の有害事象を95%以上の信頼度で1例検出することが可能と説明されている。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。 その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断 した。

IV. 総合評価

提出された資料から、真菌感染症の日本人小児患者に対する本剤の期待されるベネフィットを踏ま えると安全性は許容可能と考える。ただし、日本人小児患者における投与例は限定的であることから、 2歳未満の小児患者における安全性及び有効性、並びに 50mg を超える用量を投与した際の安全性及び 有効性について、引き続き製造販売後に検討する必要があると考える。専門協議を踏まえて特に問題 がないと判断できる場合には、本剤の小児に対する用法・用量を承認して差し支えないと考える。

V. その他

小児及び成人患者を対象とした国内外臨床試験での、主要評価項目である「総合効果」の「有効」の 定義は表 24 のとおりであった。

	表 24	国内外臨床試験における「総合効果」の「有効」の定義
試験	疾患	「総合効果」の「有効」の定義
小児患者対象試験	,	
国内第Ⅱ相試験 (074 試験)	侵襲性カンジダ症	カンジダ血症では、臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見が解消)」であり、かつ 真菌学的効果が「有効(培養結果陰性)」の場合。また、ベースラインで菌が検出さ
(074 武順)		東国子的効果が「有効(培養和未降性)」の場合。また、ペースノインと国が傾山されていない場合は、臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見の解消)」の場合。
		カンジダ血症以外の侵襲性カンジダ症では、臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見
		が解消)」であり、かつ画像診断効果が「有効(画像所見がすべて回復、又は意義の ある改善が認められた)」の場合。
	アスペルギルス症	臨床症状効果及び画像診断効果が、いずれも「改善(解消・回復、又は意義のある改
		善が認められた)」の場合、又はいずれか一方が「改善」であり、他方が「不変(意
		義のある改善が認められなかった)」の場合。
海外第Ⅱ相試験	食道カンジダ症	臨床症状効果が、「治癒:Complete Response(内視鏡所見の2段階以上の改善かつ臨
(043 試験)		床症状の消失)」又は「ほぼ改善: Partial Response(内視鏡所見の 1 段階以上の改善
		かつ臨床症状の改善)」の場合。
	侵襲性カンジダ症	臨床症状効果が「有効」であり、かつ真菌学的効果が「有効」の場合。
		それぞれの効果の「有効」の定義については、以下のとおり。
		・臨床症状効果については、「有効: Complete Response (臨床症状及び画像所見の消
		失)」又は「ほぼ改善: Partial Response(臨床症状及び画像所見の改善)」の場合
		・真菌学的効果については、「消失: Eradication (追跡検査で実施された培養でカン
		ジダが検出されない)」又は「推定消失: Presumed Eradication(臨床症状又は画像
		所見が消失しておりカンジダが消失したと考えることが妥当)」の場合
	侵襲性アスペルギル	The state of the s
		「ほぼ改善: Partial Response(臨床症状及び画像所見の意義のある改善)」の場合。

試験	疾患	「総合効果」の「有効」の定義
海外第Ⅱ相試験	持続性発熱性好中球減少	以下の①から⑤までをすべて満たす場合。
(044 試験)	症	①ベースライン侵襲性真菌症 (存在した場合) に対して有効であること
		②治療期間中又は治験薬投与終了後 7 日以内にブレイクスルー侵襲性真菌感染がな
		いこと
		③治験薬投与終了後7日間生存していること
		④治験薬に関連した毒性又は無効による早期の治験薬投与中止がないこと
-L H + L A = A = A		⑤好中球減少症の期間中に発熱が解消すること
成人患者対象試験	L & 124 1 2 2 2 2 2 2 4 2 4 4 4 4 4 4 4 4 4	
国内第Ⅲ相試験	食道カンジダ症	臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見の解消)」であり、かつ画像診断効果(内視
(062 試験)	/→ * 	鏡検査)が「有効(グレードの2段階以上改善、又はグレード0達成)」の場合。
	侵襲性カンジダ症	カンジダ血症では、臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見の解消)」であり、かつ
		真菌学的効果が「有効(真菌培養陰性)」の場合。 カンジダ血症以外の侵襲性カンジダ症では、臨床症状効果が「有効(臨床症状・所見
		の解消)」であり、かつ画像診断効果が「有効(真菌感染症に由来する画像所見がす
		べて回復、又は意味のある改善)」の場合。
	アスペルギルス症	臨床症状効果及び画像診断効果が、いずれも、「改善(解消・回復、又は意義のある改
)) () () () () () () () () ()	善) の場合、又はいずれか一方が「改善」であり、かつ他方が「不変(意義のある
		改善が認められなかった場合)」の場合。
海外第Ⅲ相試験	侵襲性カンジダ症	臨床症状効果が「有効(カンジダ属に起因するすべての徴候・症状が消失)」であり、
(014 試験)		かつ真菌学的効果が「有効(フォローアップ期間中の培養検査により、菌が消失又は
		推定消失)」の場合。
海外第Ⅲ相試験	食道カンジダ症	投与終了 5~7 日後の臨床症状及び内視鏡検査に基づき、臨床症状の完全な消失が認
(020 試験)		められた場合、かつ内視鏡所見のグレードの 2 段階以上の改善若しくはグレード 0
		(病変なし) への改善が認められた場合。
海外第Ⅱ相試験	侵襲性アスペルギルス症	臨床効果が「治癒[すべての臨床症状・症候、画像所見及び気管支鏡所見(治験開始
(019 試験)		時に所見がある場合のみ)の解消]」又は「ほぼ改善[臨床的に意義のある臨床症状・
		症候、画像所見及び気管支鏡所見(治験開始時に所見がある場合のみ)の改善]」の
		場合。
海外第Ⅲ相試験	持続性発熱性好中球減少	次の①から⑤までをすべて満たす場合。
(026 試験)	症	①投与前の真菌感染(存在した場合)に対して有効であること
		②治療期間中又は治療終了後7日以内にブレイクスルーの真菌感染がないこと
		③治験薬投与終了後7日間生存していること
		④治験薬に関連する毒性所見又は無効による早期の治験薬投与中止がないこと ⑤ なりなば小点の期間内に発熱が解消すること
		⑤好中球減少症の期間中に発熱が解消すること

審查報告(2)

平成 26 年 11 月 5 日

I. 申請品目

[販売名] ①カンサイダス点滴静注用 50mg

②カンサイダス点滴静注用 70mg

[一般名] カスポファンギン酢酸塩

[申請者名] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 19 日

Ⅱ. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告(1)に記載した機構の判断は支持された。

(1) 有効性について

日本人小児患者における有効性に関する機構の判断について(「審査報告(1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(2) 有効性について」の項参照)、複数の専門委員より支持された。また、1 名の専門委員から以下のような意見が出された。

• 食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症については、外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 (043 試験) 成績を踏まえると、本剤の有効性は期待できると考える。他方で、日本人小児患者を対象とした第Ⅲ相試験 (074 試験) においては、原因菌が検出された被験者は侵襲性カンジダ症の 1 例のみであり、他の被験者については、血清学的検査及び臨床症状による診断で試験に組み入れられているが、いずれも侵襲性カンジダ症であったとする根拠が乏しいと考える。

侵襲性アスペルギルス症については、原因菌の検出が困難な疾患であることは理解するが、外国人小児患者を対象とした第II相試験 (043 試験) においては、組み入れられた 10 例のうち、原因菌が検出され、真菌学的効果も認められた被験者は 2/4 例と限定されている。また、日本人小児患者を対象とした第II相試験 (074 試験) においても、原因菌が検出された被験者はなく、いずれも血清学的検査、画像診断及び臨床症状による診断で試験に組み入れられているが、その多くで侵襲性アスペルギルス症であったとする根拠が乏しいと考える。

• キャンディン系抗真菌薬は、小児の侵襲性アスペルギルス症治療において標準的治療で効果が認められなかった患者に対する選択肢の一つであると考えることから、小児の侵襲性アスペルギルス症患者に対して本剤を使用する場合には、救済治療に限定すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

日本人小児患者を対象とした第II相試験(074 試験)においては、原因菌が検出された被験者は侵襲性カンジダ症の1例のみであり、専門委員の指摘のとおり、本試験成績のみで本剤の有効性を評価することには限界があると考える。このため、「審査報告(1)、II.4.臨床に関する資料、(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(1)国内外成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績の利用について」の項における検討を踏まえ、外国人小児患者又は国内外成人患者を対象とした臨床試験成績を基に本剤の日本人小児患者に対する有効性を評価することとした。

食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症については、外国人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(043 試験)において、原因菌が検出された患者のみが組み入れられており、その上で本剤の有効性が示され、また、侵襲性アスペルギルス症についても、同試験に組み入れられた10例のうち、原因菌が検出され、真菌学的効果も認められた被験者は2/4例と限定されてはいるものの、本剤の有効性が示された被験者が確認されている。

さらに、日本人小児患者を対象とした第Ⅱ相試験(074 試験)においても、侵襲性カンジダ症の 1/1 例で真菌学的効果が確認されている。

以上より、日本人小児患者の食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症に対して本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、侵襲性アスペルギルス症患者に対しては、他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある場合に本剤を使用することを、成人と同様に添付文書において注意喚起する必要があると考える。

(2) 効能・効果について

効能・効果に関する機構の判断について(「審査報告(1)、Ⅱ.4. 臨床に関する資料、(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(4)効能・効果について」の項参照)、複数の専門委員より支持された。また、1名の専門委員から以下のような意見が出された。

• 慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについては、国内外ともに小児患者における本剤の有効性データは得られていないこと、及び小児では極めて稀な疾患であるため、これらの疾患を小児に対する効能・効果とすることには疑問がある。

また、本薬の中枢神経系への移行性は不明であることから、中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の使用について注意喚起する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

小児の慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマは極めて稀な疾患であり、専門委員の指摘のとおり、国内外小児患者を対象に本剤の有効性を検討したデータは得られていない。しかしながら、以下の観点より、日本人小児の慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマを適応疾患に含めることは臨床的意義があると考える。

• 「審査報告(1)、Ⅱ.4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(1) 国内外成人患者及び外国人小児患者を対象とした臨床試験成績の利用について」の項における検討を踏まえ、国内外小児及び成人の薬物動態の比較結果並びに国内外小児

及び成人由来臨床分離株の本薬に対する感受性の比較結果に基づき、外国人小児患者又は国内外成人患者を対象とした臨床試験成績を利用して本剤の日本人小児患者に対する有効性を評価し、外国人小児又は国内外成人と同様の効能・効果とすることは可能と考えること

- 国内外成人及び外国人小児に対しては、慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマが本剤の効能・効果として承認されていること
- 少数であるものの、肺アスペルギローマの日本人小児症例が報告されていること

中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症については、本薬の中枢神経系への移行に関して十分な情報 は得られておらず、小児患者に対する有効性データも十分に得られていない。ただし、以下の点より、 他剤による治療が困難な中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症小児患者に対しては、本剤は治療の選 択肢となり得ると考える。

- 外国人成人患者を対象とした第Ⅱ相試験(019試験)において、他の抗真菌薬に無効又は忍容性に問題があった中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症において本剤投与時に症状の改善が確認されていること⁷⁶⁾
- 侵襲性アスペルギルス症に対しては、他の治療が無効又は忍容性に問題がある場合の本剤の 使用について既に注意喚起されており、中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症も当該注意喚 起の対象となることから、新たな注意喚起は不要であると考えること

(3) 用法・用量について

日本人小児患者における用法・用量に関する機構の判断について(「審査報告(1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について」の項及び「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(5) 用法・用量について」の項参照)、専門委員から支持された。また、以下のような追加意見が出された。

• 小児に対する本剤の対象年齢について、申請用法・用量では 3 カ月以上の患者に限定されているが、3 カ月未満の患者を対象とした国内臨床試験を実施し、症例を収集することは容易ではないと考える。したがって、本剤の用法・用量には年齢下限を設けず、医療現場において、より低年齢の患者にも使用可能となるよう治療の選択肢を提供することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

3カ月未満の外国人患者に本剤 25mg/m²を静脈内投与した際、他の年齢層に本剤 50mg/m²を静脈内投与した際と比較して安全性上大きな問題点は認められていないことを確認した(「審査報告(1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(3) 安全性について、2) 年齢別の安全性について」の項参照)。ただし、3カ月未満の外国人患者で得られた本剤 25mg/m² 静脈内投与時の薬物動態データを踏まえると、3カ月未満の患者に対して本剤 50mg/m² を静脈内投与した場合、血漿中本薬濃度が3カ月以上の患者より高くなる可能性が示唆されていることか

⁷⁶⁾ 試験全体の有効率は44.6%であり、中枢神経系の侵襲性アスペルギルス症が確定診断された又は疑われた患者における有効率は30.0% (3/10例) であった [初回申請時資料概要 (平成24年1月承認)]。

ら、減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、日本人小児患者を対象として実施された第Ⅱ相試験は3カ月以上の患者が対象とされていたことについては添付文書において情報提供する必要があると考える。以上について、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

なお、本邦における日常診療では 15 歳未満を目安として、個々の患者の状態に応じて小児用量と成人用量が選択されていることから、小児に対する用法・用量に国内外臨床試験で規定されていた年齢の上限(17歳)を明記する必要はないと考える。

(4) 医薬品リスク管理計画(案) について

機構は、「審査報告(1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、 <審査の概略>(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、製造販売後調査に おいて、以下の点について情報収集すべきと考える。

- 日本人小児の真菌感染症患者における本剤の安全性及び有効性(臨床効果及び真菌学的効果) について
- 2歳未満の日本人小児患者における安全性及び有効性について
- 50mg を超える用量を投与した際の安全性及び有効性について
- 増量時の安全性及び有効性について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について

また、専門委員からの「本薬の肝取り込みに関与する有機アニオン輸送ポリペプチド(以下、「OATP」) 1B1 の遺伝子多型に関する情報収集を期待したい」との意見を踏まえ、以下の点についても、公表文献等を含めて製造販売後に情報収集し、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

• OATP1B1 遺伝子多型と本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

さらに、専門委員から以下のような追加意見が出された。

• 2歳未満の日本人小児患者における本剤の投与経験が乏しいことを踏まえ、製造販売後において、2歳未満の患者の目標例数を規定する必要性を検討する必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、予定する調査期間内(3年間)に、収集可能な2歳未満の 患者数について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人小児患者を対象とした第II 相試験 (074 試験) における 2 歳未満の患者の割合は 1/20 例であったこと、及び本剤の小児適応の承認直後は、これまでの処方経験の豊富な薬剤が選択されることが想定されること等を踏まえると、目標例数である 100 例のうち 2 歳未満の小児患者の割合は 5~10 例程度と推定される。

機構は、本剤が使用される2歳未満の患者数は不確実な要因もあることから、現時点では、年齢区

分ごとの目標例数を具体的に規定することは困難であると考える。しかしながら、2 歳未満の患者への使用例については、一定数が収集できるように積極的に情報を収集するよう、申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画(案)について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子(案)は表 27 のとおり提出された。

表 25 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

Note that the contract of the			
安全性検討事項			
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報	
 肝機能障害 アナフィラキシー等の過敏症反応	なし	• 国内での小児への投与時の安全 性	
有効性に関する検討事項			
• 薬剤耐性			
• 国内の使用室能下での小児患者における有効性			

表 26 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

X = EXHIVE OF THE OR THE OR	WAS EXHIPTED TO THE PROPERTY OF THE PROPERTY O
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 成人を対象とする使用成績調査	• 市販直後調査
• 小児を対象とする市販直後調査 ^{a)}	
• 小児を対象とする特定使用成績調査 a)	

a) 今般追加される用法・用量に対して実施予定の追加の医薬品安全性監視活動

表 27 製造販売後調査計画の骨子(案)

特定使用成績調査		
目的	日常診療下における小児に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行う。	
調査方法	中央登録方式	
対象患者	本剤の効能・効果にしたがって本剤を使用する 15 歳未満の小児患者。	
調査期間(観察期間)	3年 [本剤投与開始日から追跡調査期間(最終投与日から7日間)]	
予定症例数	100 例	
主な調査項目	重点調査項目:ALT、AST 及びアレルギー性反応と考えられる有害事象	
	その他の調査事項:臨床検査値(体温及び血液生化学)、有効性(全般改善度)、真菌学的検査、	
	真菌に関する血清学的検査、有害事象等	

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、いずれの製剤も再審査期間は残余期間(平成 32 年 1 月 17 日まで)と設定する。

[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
- 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)

(変更なし)

[用法・用量]

<成人>

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。

< 小児(3 カ月~17 歳)>

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食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、小児にはカスポファンギンとして投与初日に70mg/m²(体表面積)を、投与2日目以降は50mg/m²(体表面積)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。なお、1日1回50mg/m²(体表面積)の投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m²(体表面積)まで増量することができる。いずれの場合も1日用量として70mgを超えないこと。(申請時用法・用量から下線部追加、取り消し線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。