

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の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

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
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5.1. 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2. 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 非臨床試験の経緯.....	4
1.5.2.2 小児患者を対象とした外国臨床試験の経緯.....	5
1.5.2.3 小児患者を対象とした国内臨床試験の経緯.....	6
1.5.2.4 小児患者を対象としたカスポファンギンの承認申請.....	7

図一覧

頁

図 1.5: 1	開発の経緯図	8
----------	--------------	---

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	Body surface area	体表面積
C _{1 hr}	Plasma concentration at 1 hr postdose	投与後1時間の血漿中濃度
C _{24 hr}	Plasma concentration at 24 hr postdose	投与後24時間の血漿中濃度

1.5.1. 起原又は発見の経緯

カスポファンギン酢酸塩（以下、カスポファンギン）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る。カスポファンギンは pneumocandin B₀の半合成誘導体であり、真菌細胞壁の構成成分であるβ-(1,3)-D-グルカン合成を阻害することにより、深在性真菌症の主要な原因真菌であるカンジダ属又はアスペルギルス属に対して抗真菌作用を示す。哺乳類の細胞ではβ-(1,3)-D-グルカンが産生されないことから、カスポファンギンは良好な安全性を有することが期待され、また、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。

カスポファンギンの成人患者に対する適応は、2000年12月にメキシコで最初に承認された。本剤の成人患者に対する適応は、2013年7月現在、他の治療法が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症、食道カンジダ症、口腔咽頭カンジダ症、侵襲性カンジダ症並びに真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）を適応症として世界91ヵ国で承認されている（適応症ごとに承認されている国数は異なる）[資料5.3.6.3: PSUR03]。国内では、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）]を効能・効果として2012年1月に承認された。

また、本剤の小児患者に対する適応は、2008年6月にホンジュラスで最初に承認された後、同年7月に米国で、同年11月に欧州で承認された。本剤の小児患者に対する適応は、成人患者に対して承認された適応症について、2013年10月現在、日本を除く世界73ヵ国で承認されている。

1.5.2. 開発の経緯

カスポファンギンの小児適応での開発のために実施した非臨床試験及び臨床試験の経緯を[図1.5: 1]に示す。

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

カスポファンギンの小児適応での開発にあたり、薬理試験として幼若動物を用いた疾患動物モデルでの抗真菌作用を検討した。毒性試験としては、幼若動物を用いた反復投与試験を実施した。なお、幼若動物を用いた毒性試験データは、本剤の成人適応での初回承認申請時に評価資料として提出したものをを用いた（eCTD 受付番号230222001）。

非臨床薬理試験では、幼若マウスを用いた播種性カンジダ症モデルに、カスポファンギン1～8 mg/kg/日を1日1回、7日間反復腹腔内投与した結果、1 mg/kg/日以上用量で、抗真菌作用が認められた。非臨床毒性試験では、幼若アカゲザルを用いた5週間静脈内投与毒性試験において、小児患者での推奨臨床維持用量（50 mg/m²/日）の曝露量の2倍以上に相当する用量（5 mg/kg/日）までカスポファンギンを投与したが、本薬の投与に関連する変化はみられなかった。また、カスポファンギンを投与した若齢成熟アカゲザルと比較して、幼若アカゲザルに新たな毒性変化あるい

は毒性の増強は認められなかった。

1.5.2.2 小児患者を対象とした外国臨床試験の経緯

小児患者を対象とした外国臨床試験として、本剤の安全性及び薬物動態を検討した3つの第Ⅱ相臨床試験（033、042及び058試験）並びに本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討した2つの第Ⅱ相臨床試験（043及び044試験）を実施した。これらの臨床試験の成績を以下に要約する。

薬物動態試験

1) 2～17歳の小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（033試験）

本試験では、新たに発熱性好中球減少症を発症した小児患者（2～17歳）を対象に、カスポファンギン1 mg/kg、50又は70 mg/m²を静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

本試験の結果、2～17歳の小児患者にカスポファンギン1 mg/kg、50及び70 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であり、小児患者での安全性プロファイルは、成人患者と類似していた。薬物動態については、体重換算により2～17歳の小児患者にカスポファンギン1 mg/kg を投与したときの AUC_{0-24 hr} 及び C_{24 hr} は、成人患者にカスポファンギン50 mg を投与したときよりも低かった。一方、体表面積（以下、BSA）換算により2～17歳の小児患者にカスポファンギン50又は70 mg/m²を1日1回反復投与したときの AUC_{0-24hr} は、成人患者にカスポファンギン50又は70 mg を1日1回反復投与したときと類似していた。12～17歳の小児患者では、BSA 換算用量での C_{1 hr} が成人患者と比較して高かったものの、当該用量でのカスポファンギンの忍容性は全般的に良好であったことから、小児患者では、BSA 換算により投与量を算出することが適切と考えられた。

2) 3～24ヵ月の小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（042試験）

本試験では、新たに発熱性好中球減少症を発症した小児患者（3～24ヵ月）を対象に、カスポファンギン50 mg/m²を静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

本試験の結果、3～24ヵ月の小児患者にカスポファンギン50 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であった。また、3～24ヵ月の小児患者にカスポファンギン50 mg/m²を1日1回反復投与したときの薬物動態は、成人患者にカスポファンギン50 mg を1日1回反復投与したとき、及び2～11歳の小児患者にカスポファンギン50 mg/m²を1日1回反復投与したときと同様であった。

3) 3ヵ月未満の小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（058試験）

本試験では、侵襲性カンジダ症の小児患者（3ヵ月未満）を対象に、カスポファンギン25 mg/m²を静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

本試験の結果、3ヵ月未満の小児患者にカスポファンギン25 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であった。また、3ヵ月未満の小児患者にカスポファンギン25 mg/m²を単回又は1日1回反復投与したときの薬物動態は、成人患者にカスポファンギン50 mg を単回又は1

日1回反復投与したときと類似していた。

有効性試験

1) カンジダ症又はアスペルギルス症小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（043試験）

本試験では、カンジダ症又はアスペルギルス症（侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症）の小児患者（3ヵ月～17歳）を対象に、カスポファンギンを投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²（以下、70/50 mg/m²）1日1回静脈内投与（1日用量として70 mgを超えない）したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討した。

本試験の結果、カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者にカスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であった。また、侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症に対する標的治療としてカスポファンギンを投与した際の有効性の結果は、カンジダ症又はアスペルギルス症の成人患者の臨床試験で報告されたものと全般的に同様であった。

2) 持続性発熱性好中球減少症小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（044試験）

本試験では、持続性発熱性好中球減少症の小児患者（2～17歳）を対象に、カスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回静脈内投与（1日用量として70 mgを超えない）したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態をアムホテリシン B リポソーム製剤と比較した。

本試験の結果、持続性発熱性好中球減少症の小児患者にカスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であった。また、本試験で持続性発熱性好中球減少症小児患者の経験的治療としてカスポファンギンを投与した際の有効性の結果は、成人患者の臨床試験で報告されたものと全般的に同様であった。

これらの小児患者を対象とした臨床試験成績に基づいて、米国では、成人患者への適応症である、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症並びに真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）に対して、小児ではカスポファンギン〔投与初日に70 mg/m²、投与2日目以降は50 mg/m²を1日1回静脈内投与する（1日用量として70 mgを超えない）〕が2008年に承認された。

1.5.2.3 小児患者を対象とした国内臨床試験の経緯

本邦で成人患者を対象に、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に対するカスポファンギンの開発が進められていたこと、また、米国を含む多くの外国で小児患者を対象に成人患者と同じ適応症が承認されたことを踏まえて、本剤の日本人小児患者への適応拡大を目的に、2010年11月より日本人小児患者を対象とした臨床試験を開始した。

小児患者を対象とした国内臨床試験として、カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者（3ヵ月～17歳）での本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討した第Ⅱ相臨床試験（074試験）を実

施した。本臨床試験の成績を以下に要約する。

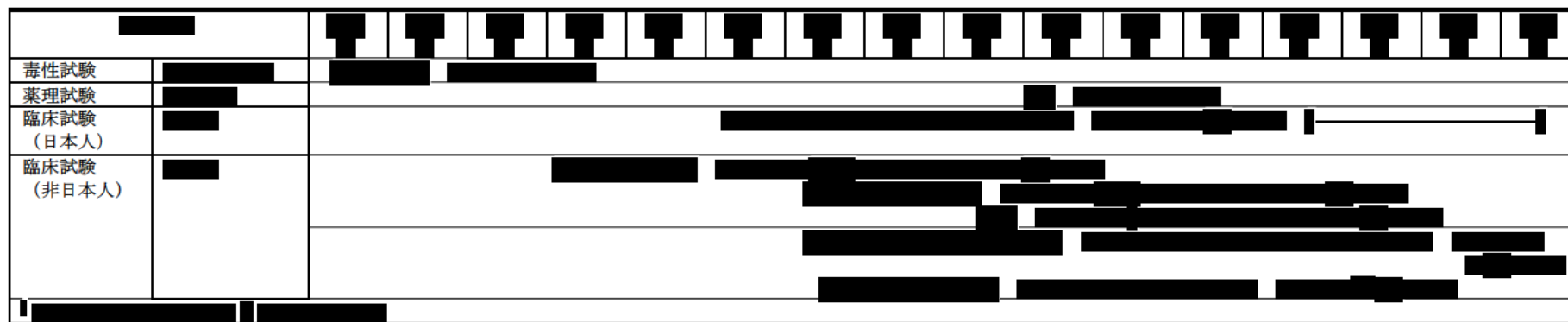
1) カンジダ症又はアスペルギルス症小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（074試験）

本試験では、カンジダ症又はアスペルギルス症（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）の小児患者（3ヵ月～17歳）を対象に、カスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回静脈内投与（1日用量として70 mgを超えない）したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討した。本試験の結果、カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者にカスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回静脈内投与したときの忍容性は全般的に良好であった。また、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症に対する有効性がみられた。3ヵ月～17歳の日本人小児患者にカスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回反復投与したときの薬物動態は、日本人成人患者にカスポファンギン70/50 mg又は50 mgを1日1回反復投与したとき、及び3ヵ月～17歳の非日本人小児患者にカスポファンギン70/50 mg/m²を1日1回反復投与したときの薬物動態と全般的に類似していた。

1.5.2.4 小児患者を対象としたカスポファンギンの承認申請

国内でのカンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（074試験）の結果から、限られた例数ではあるものの、日本人小児患者に対するカスポファンギンの安全性及び忍容性は全般的に良好であり、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症の日本人小児患者に対するカスポファンギンの有効性がみられた。また、日本人小児患者の薬物動態は、日本人成人患者及び非日本人小児患者と全般的に類似していた。

以上のことから、日本人小児患者を対象とした臨床試験、並びに成人患者及び非日本人小児患者を対象とした臨床試験成績を用い、本邦で成人患者への適応が承認された効能・効果について、小児患者への適応を追加する承認申請を行うこととした。



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

CTD 第 1 部

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
1.6.1 外国における使用状況等	2
1.6.2 外国の添付文書	3
1.6.2.1 外国の添付文書の概要	3
1.6.2.1.1 米国添付文書（日本語訳）	3
1.6.2.1.2 欧州添付文書（日本語訳）	6
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）	

1.6.1 外国における使用状況等

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の真菌感染症に対する治療薬（注射剤）として各国で承認されている。

本剤は、世界91ヵ国で承認されており、そのうち小児の適応は73ヵ国で承認されている。

疾患に対する主要国（米国及びEU）の承認状況を[表1.6: 1]に示す。

表 1.6: 1 主要国における承認状況一覧（2013 年 8 月現在）

国又は地域名	販売名／剤型	適応症	承認年月日	効能・効果
米国	CANCIDAS®／注射剤	侵襲性アスペルギルス症	2001年1月26日	成人及び小児（3ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とする。
		食道カンジダ症	2002年9月20日	・真菌感染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	2003年1月7日	・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
		真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）	2004年9月30日	・食道カンジダ症
		上記適応疾患に対する小児患者への使用	2008年7月29日	・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
EU	CANCIDAS®／注射剤	侵襲性アスペルギルス症	2001年10月24日	成人及び小児（12ヵ月以上）患者を対象に以下を適応とする。
		侵襲性カンジダ症	2003年2月17日	・真菌感染（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
		真菌感染（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	2004年5月13日	・侵襲性カンジダ症の治療
		上記適応疾患に対する小児患者への使用	2008年11月26日	・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。

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（2013年8月版）の概要を以下に示す。

1. 販売名

CANCIDAS[®] 50 mg injection

CANCIDAS[®] 70 mg injection

2. 販売会社名

Merck Sharp & Dohme Limited

3. 剤型／含量

- ・ CANCIDAS[®] 50 mg injection

静注用カスポファンギンは白色の粉末／固形物で、剤型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。1バイアル中にカスポファンギンとして54.6 mg を含有。

- ・ CANCIDAS[®] 70 mg injection

静注用カスポファンギンは白色の粉末／固形物で、剤型は黄色／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。1バイアル中にカスポファンギンとして75.6 mg を含有。

4. 効能・効果

CANCIDAS¹（以下、本剤）は、成人及び小児（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、骨髓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。

5. 用法・用量

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.
複写・複製・転載を禁ず

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。

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〕。

- ・ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（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。

小児患者（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。算出された用量にかかわらず、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（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 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2$ から求める。維持用量（mg）は $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2$ 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〔用法・用量（2.2）参照〕。1日1回 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）。

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。

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/m^2 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〕。

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。

1.6.2.1.2 欧州添付文書（日本語訳）

欧州添付文書（2013年6月版）の概要を以下に示す。

1. 販売名

CANCIDAS 50 mg 静脈内投与用希釈用濃縮粉末

CANCIDAS 70 mg 静脈内投与用希釈用濃縮粉末

2. 販売会社名

Merck Sharp & Dohme Limited

3. 剤型／含量

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

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

4. 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（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

5. 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。

用法

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。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（12 ヶ月～17 歳）における用量

小児患者（12 ヶ月～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²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 12 ヶ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に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（3 ヶ月未満）には 25 mg/m² 1 日 1 回、幼児（3～11 ヶ月）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。

投与期間が 4 週を超える安全性情報には限りがあるが、現在までに得られているデータから、感染患者への長期投与（成人患者：162 日間、小児患者：87 日間）の忍容性は良好であることが示唆されている。

特別な患者集団

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（5.2 項参照）。

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）。

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

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 回に増量することを検討すること（4.5 項参照）。小児患者（12 ヶ月～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。

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

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Hypersensitivity (5.1) 01/2013

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

- **Hypersensitivity:**
Anaphylaxis has been reported. If this occurs, CANGIDAS should be discontinued and appropriate treatment administered.
Possible histamine-mediated adverse reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth or bronchospasm have been reported and may require discontinuation and/or administration of appropriate treatment. (5.1)
- **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. (5.2)
- **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. (5.3)

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: 08/2013

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 Hypersensitivity
- 5.2 Concomitant Use with Cyclosporine
- 5.3 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

- 17.1 Hypersensitivity
17.2 Hepatic Effects

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CANCIDAS[®] 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)].

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)]:

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

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 Hypersensitivity

Anaphylaxis has been reported during administration of CANCIDAS. If this occurs, CANCIDAS should be discontinued and appropriate treatment administered.

Possible histamine-mediated adverse reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth or bronchospasm have been reported and may require discontinuation and/or administration of appropriate treatment.

5.2 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.

5.3 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* (5.3)]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.1)]

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 AmBisome® (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.

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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 CANCEIDAS (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 CANCEIDAS was assessed in 171 pediatric patients who received single or multiple doses of CANCEIDAS. 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 CANCEIDAS 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 CANCEIDAS, and three patients (12%) receiving AmBisome developed a serious drug-related adverse reaction. Two patients (1%) were discontinued from CANCEIDAS 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 CANCEIDAS 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	
	CANCEIDAS Any Dose N=115 (percent)	CANCEIDAS 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 (5.2)].

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* (5.3)].

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

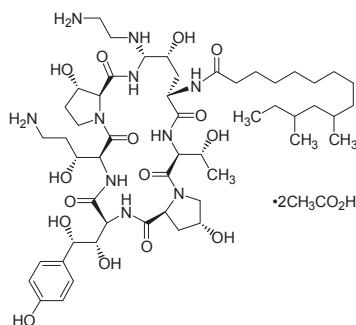
In 6 healthy subjects who received a single 210-mg dose, no significant adverse reactions were reported. Multiple doses above 150 mg daily have not been studied. Caspofungin is not dialyzable. The minimum lethal dose of caspofungin in rats was 50 mg/kg, a dose which is equivalent to 10 times the recommended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

CANCIDAS 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 CANCIDAS in pediatric and adult patients are presented in Table 8.

Table 8: Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Doses of CANCIDAS 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)*	Cl (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 \pm 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 CANCEL are not altered by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. CANCEL 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%. CANCEL did not increase the plasma levels of cyclosporine. There were transient increases in liver ALT and AST when CANCEL and cyclosporine were co-administered [see Warnings and Precautions (5.2)].

Tacrolimus: CANCEL reduced the blood AUC₀₋₁₂ of tacrolimus (FK-506, Prograf®) 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 CANCEL 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 CANCEL 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 CANCEL 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 CANCEL 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 CANCEL should be considered.

Pediatric patients: In pediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with CANCEL 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 CANCEL is co-administered to pediatric patients with inducers of drug clearance, such as rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a CANCEL 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 beta (1,3)-D-glucan, an essential component of the cell wall of susceptible *Aspergillus* species and *Candida* species. Beta (1,3)-D-glucan is not present in mammalian cells. Caspofungin has shown activity against *Candida* species and in regions of active cell growth of the hyphae of *Aspergillus fumigatus*.

Drug Resistance

There have been reports of clinical failures in patients receiving caspofungin therapy due to the development of drug resistance. Some of these reports have identified specific mutations in the Fks subunits of the glucan synthase enzyme. These mutations are associated with higher MICs and breakthrough infection. *Candida* species that exhibit reduced susceptibility to caspofungin as a result of an increase in the chitin content of the fungal cell wall have also been identified, although the significance of this phenomenon *in vivo* is not well known.

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.

Activity in Vitro and in Clinical Infections

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

The interpretive standards for caspofungin against *Candida* species are applicable only to tests performed using Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) microbroth dilution reference methods^{2,3} for MIC (partial inhibition endpoint) read at 24 hours. No interpretive criteria have been established for *Aspergillus* species or other filamentous fungi.

When available, the clinical microbiology laboratory should provide the results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drug products used in resident hospitals to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of pathogens. These reports should aid the physician in selecting an antifungal drug product for treatment. The techniques for Broth Microdilution are described below.

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^{2,3}. 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* (mcg/mL) at 24 hours	
	Susceptible (S)	Non-Susceptible (NS)
<i>Candida</i> species	≤2	>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.

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 10³. 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 mcg/mL) at 24 hours
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0.25 – 1.0
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12 – 1.0

The MIC for caspofungin is the lowest concentration at which a score of 2 (prominent decrease in turbidity [$> 50\%$ inhibition of growth as compared to the growth control]; see CLSI document M27-A3², Section 7.6.3) is observed after 24 hours of incubation.

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 CANGIDAS 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, CANGIDAS 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

	CANGIDAS*	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

* CANGIDAS: 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 CANGIDAS – AmBisome (95.2% CI); Individual criteria presented above are not mutually exclusive. The percent difference calculated as CANGIDAS – 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 an 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. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition*. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2008.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement*. CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2008.
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 ≤25°C (≤77°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 ≤25°C (≤77°F) for 24 hours or at 2 to 8°C (36 to 46°F) for 48 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Hypersensitivity

Inform patients that anaphylactic reactions have been reported during administration of CANCIDAS. CANCIDAS can cause hypersensitivity reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm. Inform patients to report these signs or symptoms to their healthcare providers.

17.2 Hepatic Effects

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.

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

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

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

Revised: 08/2013

uspi-mk0991-i-1308r003

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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).

Excipients with known effect:

Each 50 mg vial contains 35.7 mg of sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

Before reconstitution, the powder is a white to off-white-compact, 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

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

Posology

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, caspofungin 70 mg daily is recommended (see section 5.2). No dosage adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

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).

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

The safety and efficacy of caspofungin 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 caspofungin 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.

The safety information on treatment durations longer than 4 weeks is limited. However, available data suggest that caspofungin continues to be well tolerated with longer courses of therapy (up to 162 days in adult patients and up to 87 days in paediatric patients).

Special populations

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 (see section 5.2).

Renal impairment

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

Hepatic impairment

For adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6), no dosage adjustment is needed. For adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), caspofungin 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 impairment (Child-Pugh score greater than 9) and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment (see section 4.4).

Co-administration with inducers of metabolic enzymes

Limited data suggest that an increase in the daily dose of caspofungin to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered when co-administering caspofungin in adult patients with certain inducers of metabolic enzymes (see section 4.5). When caspofungin is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with these same inducers of metabolic enzymes (see section 4.5), a caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

Method of administration

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by slow intravenous infusion over approximately 1 hour. For reconstitution directions see section 6.6.

Both 70 mg and 50 mg vials are available.
Caspofungin should be given as a single daily infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Anaphylaxis has been reported during administration of caspofungin. If this occurs, caspofungin should be discontinued and appropriate treatment administered. Possibly histamine-mediated adverse reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm have been reported and may require discontinuation and/or administration of appropriate treatment.

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 caspofungin 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 caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted. These data suggest that caspofungin can be used in patients receiving cyclosporin when the potential benefit outweighs the potential risk. Close monitoring of liver enzymes should be considered if caspofungin 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 impairment or in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. A higher exposure than in moderate hepatic impairment is expected and caspofungin should be used with caution in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance or sucrase–isomaltase insufficiency should not take this medicinal product (see section 2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Studies *in vitro* show that caspofungin 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. Caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted (see section 4.4). Close monitoring of liver enzymes should be considered if the two medicinal products are used concomitantly.

Caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin 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 medicinal products has not been formally studied.

In paediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data from the use of caspofungin in pregnant women. Caspofungin should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3). Caspofungin has been shown to cross the placental barrier in animal studies.

Breast-feeding

It is unknown whether caspofungin is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of caspofungin in milk. Women receiving caspofungin should not breast-feed.

Fertility

For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats (see section 5.3). There are no clinical data for caspofungin to assess its impact on fertility.

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

Hypersensitivity reactions (anaphylaxis and possibly histamine-mediated adverse reactions) have been reported (see section 4.4).

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

Adult patients

In clinical studies, 1,865 adult individuals received single or multiple doses of caspofungin: 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 caspofungin (total 1,780) were typically mild and rarely led to discontinuation.

The following adverse reactions were reported:

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

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.

Caspofungin has also been evaluated at 150 mg daily (for up to 51 days) in 100 adult patients (see section 5.1). The study compared caspofungin 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 caspofungin at this higher dose appeared generally similar to patients receiving the 50-mg daily dose of caspofungin. 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

Data from 5 clinical studies completed in 171 paediatric patients suggest that the overall incidence of clinical adverse experiences (26.3%; 95% CI -19.9, 33.6) is not worse than reported for adults treated with caspofungin (43.1%; 95% CI -40.0, 46.2). However, paediatric patients probably have a different adverse event profile compared to adult patients. The most common drug-related clinical adverse experiences reported in paediatric patients treated with caspofungin were pyrexia (11.7%), rash (4.7%) and headache (2.9%).

The following adverse reactions were reported:

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

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

Post-Marketing experience:

The following post-marketing adverse reactions 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 reactions. 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-A2 (for *Aspergillus* species) and method M27-A3 (for *Candida* species). Standardised techniques for susceptibility testing have been established for yeasts by EUCAST. However, interpretive breakpoints for caspofungin have not been approved by EUCAST. **Isolates** of *Candida* with reduced susceptibility to caspofungin have been identified in a small number of patients during treatment (MICs for caspofungin >2 mg/L (4- to 30-fold MIC increases) have been reported using standardized MIC testing techniques approved by the CLSI). The mechanism of resistance identified was FKS1/FKS2 gene mutation. These cases have been associated with poor clinical outcomes. Development of *in vitro* resistance to caspofungin by *Aspergillus* species has been identified. In limited clinical experience, resistance to caspofungin in patients with invasive aspergillosis has been observed. The mechanism of resistance has not been established. The incidence of resistance to caspofungin by various clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* is rare.

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 caspofungin 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 caspofungin (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 caspofungin 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 caspofungin 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.

Biotransformation

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 impairment and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. 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 impairment (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 impairment 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 caspofungin 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 impairment. 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_{1 hr}) and caspofungin trough concentration (C_{24 hr}) after multiple doses were comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. On Day 1, C_{1 hr} was comparable and C_{24 hr} modestly elevated (36 %) in these neonates and infants relative to adults. However, variability was seen in both C_{1 hr} (Day 4 geometric mean 11.73 µg/ml, range 2.63 to 22.05 µg/ml) and C_{24 hr} (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 caspofungin 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. For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats up to 5 mg/kg/day.

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. In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other 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 injection.

Diluted 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 - 8°C).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml Type I glass vial with a grey butyl stopper and a plastic cap with a red aluminium band .
Supplied in packs of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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 injection. 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.

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	0.20 mg/ml	-
50 mg at reduced volume	10 ml	-	0.47 mg/ml
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial)	7 ml	0.14 mg/ml	-
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial) at reduced volume	7 ml	-	0.34 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Loading Dose}$
 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 water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
- Remove the volume of medicinal product 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daily Maintenance Dose}$
 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 water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.

4. Remove the volume of medicinal product 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C

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 latest renewal: 07 September 2011.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

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).

Excipients with known effect:

Each 70 mg vial contains 50.0 mg of sucrose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

Before reconstitution, the powder is a white to off-white-compact, 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

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

Posology

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, caspofungin 70 mg daily is recommended (see section 5.2). No dosage adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

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 safety and efficacy of caspofungin 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

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

data suggest that caspofungin 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.

The safety information on treatment durations longer than 4 weeks is limited. However, available data suggest that caspofungin continues to be well tolerated with longer courses of therapy (up to 162 days in adult patients and up to 87 days in paediatric patients).

Special populations

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 (see section 5.2).

Renal impairment

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

Hepatic impairment

For adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6), no dosage adjustment is needed. For adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), caspofungin 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 impairment (Child-Pugh score greater than 9) and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment (see section 4.4).

Co-administration with inducers of metabolic enzymes

Limited data suggest that an increase in the daily dose of caspofungin to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered when co-administering caspofungin in adult patients with certain inducers of metabolic enzymes (see section 4.5). When caspofungin is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with these same inducers of metabolic enzymes (see section 4.5), a caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

Method of administration

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by slow intravenous infusion over approximately 1 hour. For reconstitution directions see section 6.6.

Both 70 mg and 50 mg vials are available.
Caspofungin should be given as a single daily infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Anaphylaxis has been reported during administration of caspofungin. If this occurs, caspofungin should be discontinued and appropriate treatment administered. Possibly histamine-mediated adverse reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm have been reported and may require discontinuation and/or administration of appropriate treatment.

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 caspofungin 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 caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted. These data suggest that caspofungin can be used in patients receiving cyclosporin when the potential benefit outweighs the potential risk. Close monitoring of liver enzymes should be considered if caspofungin 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 impairment or in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. A higher exposure than in moderate hepatic impairment is expected and caspofungin should be used with caution in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance or sucrase–isomaltase insufficiency should not take this medicinal product (see section 2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Studies *in vitro* show that caspofungin 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. Caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted (see section 4.4). Close monitoring of liver enzymes should be considered if the two medicinal products are used concomitantly.

Caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin 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 medicinal products has not been formally studied.

In paediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data from the use of caspofungin in pregnant women. Caspofungin should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3). Caspofungin has been shown to cross the placental barrier in animal studies.

Breast-feeding

It is unknown whether caspofungin is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of caspofungin in milk. Women receiving caspofungin should not breast-feed.

Fertility

For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats (see section 5.3). There are no clinical data for caspofungin to assess its impact on fertility.

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

Hypersensitivity reactions (anaphylaxis and possibly histamine-mediated adverse reactions) have been reported (see section 4.4).

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

Adult patients

In clinical studies, 1,865 adult individuals received single or multiple doses of caspofungin: 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 caspofungin (total 1,780) were typically mild and rarely led to discontinuation.

The following adverse reactions were reported:

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

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.

Caspofungin has also been evaluated at 150 mg daily (for up to 51 days) in 100 adult patients (see section 5.1). The study compared caspofungin 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 caspofungin at this higher dose appeared generally similar to patients receiving the 50-mg daily dose of caspofungin. 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

Data from 5 clinical studies completed in 171 paediatric patients suggest that the overall incidence of clinical adverse experiences (26.3%; 95% CI -19.9, 33.6) is not worse than reported for adults treated

with caspofungin (43.1%; 95% CI -40.0, 46.2). However, paediatric patients probably have a different adverse event profile compared to adult patients. The most common drug-related clinical adverse experiences reported in paediatric patients treated with caspofungin were pyrexia (11.7%), rash (4.7%) and headache (2.9%).

The following adverse reactions were reported:
[*Very common* ($\geq 1/10$), *Common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)]

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

Post-Marketing experience:

The following post-marketing adverse reactions 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 reactions. 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- A2 (for *Aspergillus* species) and method M27- A3 (for *Candida* species). Standardised techniques for susceptibility testing have been established for yeasts by EUCAST. However, interpretive breakpoints for caspofungin have not been approved by EUCAST. **Isolates** of *Candida* with reduced susceptibility to caspofungin have been identified in a small number of patients during treatment (MICs for caspofungin >2 mg/L (4- to 30-fold MIC increases) have been reported using standardized MIC testing techniques approved by the CLSI). The mechanism of resistance identified was FKS1/FKS2 gene mutation. These cases have been associated with poor clinical outcomes. Development of *in vitro* resistance to caspofungin by *Aspergillus* species has been identified. In limited clinical experience, resistance to caspofungin in patients with invasive aspergillosis has been observed. The mechanism of resistance has not been established. The incidence of resistance to caspofungin by various clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* is rare.

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 caspofungin 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 caspofungin (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 caspofungin 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 caspofungin 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.

Biotransformation

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 impairment and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. 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 impairment (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 impairment 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 caspofungin 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 impairment. 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_{1 hr}) and caspofungin trough concentration (C_{24 hr}) after multiple doses were comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. On Day 1, C_{1 hr} was comparable and C_{24 hr} modestly elevated (36 %) in these neonates and infants relative to adults. However, variability was seen in both C_{1 hr} (Day 4 geometric mean 11.73 µg/ml, range 2.63 to 22.05 µg/ml) and C_{24 hr} (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 caspofungin 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. For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats up to 5 mg/kg/day.

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. In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other 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 injection.

Diluted 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 - 8°C).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml Type I glass vial with a grey butyl stopper and a plastic cap with an orange aluminium band .
Supplied in packs of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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 injection. 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.

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	0.28 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
70 mg (from two 50 mg vials)**	14 ml	0.28 mg/ml	Not Recommended
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 70 mg vial)	5 ml	0.14 mg/ml	0.34 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)

1. 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.
2. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicinal product 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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

1. 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.
2. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicinal product 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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 latest renewal: 07 September 2011.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands
or
Laboratories Merck Sharp & Dohme- Chibret, Route de Marsat-RIOM, 63963 Clermont-Ferrand
Cedex 9, France

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2)

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any subsequent updates of the RMP,.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
Caspofungin (as acetate)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains: 50 mg caspofungin (as acetate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sucrose, mannitol, glacial acetic acid and sodium hydroxide.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/01/196/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
Caspofungin (as acetate)
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion
Caspofungin (as acetate)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains: 70 mg caspofungin (as acetate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sucrose, mannitol, glacial acetic acid, and sodium hydroxide.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/01/196/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion
Caspofungin (as acetate)
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the user

Cancidas 50 mg powder for concentrate for solution for infusion Caspofungin

Read all of this leaflet carefully before you or your child are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, please ask your doctor, nurse or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Cancidas is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Cancidas
3. How to use Cancidas
4. Possible side effects
5. How to store Cancidas
6. Contents of the pack and other information

1. What Cancidas is and what it is used for

What Cancidas is

Cancidas contains a medicine called caspofungin. This belongs to a group of medicines called anti-fungals.

What Cancidas is used for

Cancidas is used to treat the following infections in children, adolescents and adults:

- serious fungal infections in your tissues or organs (called ‘invasive candidiasis’). This infection is caused by fungal (yeast) cells called *Candida*.
People who might get this type of infection include those who have just had an operation or those whose immune systems are weak. Fever and chills that do not respond to an antibiotic are the most common signs of this type of infection.
- fungal infections in your nose, nasal sinuses or lungs (called ‘invasive aspergillosis’) if other anti-fungal treatments have not worked or have caused side effects. This infection is caused by a mould called *Aspergillus*.
People who might get this type of infection include those having chemotherapy, those who have had a transplant and those whose immune systems are weak.
- suspected fungal infections if you have a fever and a low white cell count that have not improved on treatment with an antibiotic. People who are at risk of getting a fungal infection include those who have just had an operation or those whose immune systems are weak.

How Cancidas works

Cancidas makes fungal cells fragile and stops the fungus from growing properly. This stops the infection from spreading and gives the body’s natural defences a chance to completely get rid of the infection.

2. What you need to know before you are given Cancidas

Do not use Cancidas

- -if you are allergic to caspofungin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given your medicine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas if:

- you are allergic to any other medicines
- you have ever had liver problems - you might need a different dose of this medicine
- you are already taking cyclosporin (used to help prevent organ transplant rejection or to suppress your immune system) - as your doctor may need to run extra blood tests during your treatment.
- if you have ever had any other medical problem.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas.

Other medicines and Cancidas

Please tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, including herbal medicines. This is because Cancidas can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Cancidas works.

Tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- cyclosporin or tacrolimus (used to help prevent organ transplant rejection or to suppress your immune system) as your doctor may need to run extra blood tests during your treatment
- some HIV medicines such as efavirenz or nevirapine
- phenytoin or carbamazepine (used for the treatment of seizures)
- dexamethasone (a steroid)
- rifampicin (an antibiotic).

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas.

Pregnancy and breast-feeding

Ask your doctor for advice before taking any medicine, if you are pregnant or breast-feeding or think you are pregnant.

- Cancidas has not been studied in pregnant women. It should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the unborn baby.
- Women given Cancidas should not breast-feed.

Driving and using machines

There is no information to suggest that Cancidas affects your ability to drive or operate machinery.

Cancidas contains sucrose

Cancidas contains sucrose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given this medicine.

3. How to use Cancidas

Cancidas will always be prepared and given to you by a healthcare professional.

You will be given Cancidas:

- once each day
- by slow injection into a vein (intravenous infusion)
- over about 1 hour.

Your doctor will determine the duration of your treatment and how much Cancidas you will be given each day. Your doctor will monitor how well the medicine works for you. If you weigh more than 80 kg, you may need a different dose.

Children and adolescents

The dose for children and adolescents may differ from the adult dose.

If you have been given more Cancidas than you should

Your doctor will decide how much Cancidas you need and for how long each day. If you are worried that you may have been given too much Cancidas, tell your doctor or nurse straight away.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor or nurse straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:

- rash, itching, feeling warm, swelling of your face, lips or throat or difficulty breathing - you may be having a histamine reaction to the medicine.
- difficulty breathing with wheezing or a rash that gets worse - you may be having an allergic reaction to the medicine.
- cough, serious breathing difficulties - if you are an adult and have invasive aspergillosis you may be experiencing a serious respiratory problem that could result in respiratory failure.

As with any prescription medicine, some side effects may be serious. Ask your doctor for more information.

Other side effects in adults include

Common: may affect up to 1 in 10 people:

- Decreased haemoglobin (decreased oxygen carrying substance in the blood), decreased white blood cells
- Decreased blood albumin (a type of protein) in your blood, decreased potassium or low potassium levels in the blood
- Headache
- Inflammation of the vein
- Shortness of breath
- Diarrhoea, nausea or vomiting
- Changes in some laboratory blood tests (including increased values of some liver tests)
- Itching, rash, skin redness or sweating more than usual
- Joint pain
- Chills, fever
- Itching at the injection site.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people:

- Changes in some laboratory blood tests (including disease of blood clotting, platelets, red blood cells and white blood cells)
- Loss of appetite, increase in amount of body fluid, imbalance of salt in the body, high sugar level in the blood, low calcium level in the blood, low magnesium level in the blood, increase in acid level in the blood
- Disorientation, feeling nervous, being unable to sleep

- Feeling dizzy, decreased feeling or sensitivity (especially in the skin), shaking, feeling sleepy, change in the way things taste, tingling or numbness
- Blurred vision, increase in tears, swollen eyelid, yellowing of the whites of the eyes
- Sensation of fast or irregular heart beats, rapid heart beat, irregular heart beat, abnormal heart rhythm, heart failure
- Flushing, hot flush, high blood pressure, low blood pressure, redness along a vein which is extremely tender when touched
- Tightening of the bands of muscle around the airways resulting in wheezing or coughing, fast breathing rate, shortness of breath that wakes you up, shortage of oxygen in the blood, abnormal breath sounds, crackling sounds in the lungs, wheezing, nasal congestion, cough, throat pain
- Belly pain, upper belly pain, bloating, constipation, difficulty swallowing, dry mouth, indigestion, passing gas, stomach discomfort, swelling due to build-up of fluid around the belly
- Decreased flow of bile, enlarged liver, yellowing of the skin and/or whites of the eyes, liver injury caused by a drug or chemical, liver disorder
- Abnormal skin tissue, generalised itching, hives, rash of varying appearance, abnormal skin, red often itchy spots on your arms and legs and sometimes on the face and the rest of the body
- Back pain, pain in an arm or leg, bone pain, muscle pain, muscle weakness
- Loss of kidney function, sudden loss of kidney function
- Catheter site pain, injection site complaints (redness, hard lump, pain, swelling, irritation, rash, hives, leaking of fluid from the catheter into the tissue), inflammation of vein at injection site
- Increased blood pressure and alterations in some laboratory blood tests (including kidney electrolyte and clotting tests), increased levels of the medicines you are taking that weaken the immune system
- Chest discomfort, chest pain, feeling of body temperature change, generally feeling unwell, general pain, swelling of the face, swelling of the ankles, hands or feet, swelling, tenderness, feeling tired.

Side effects in children and adolescents

Very common: may affect more than 1 in 10 people:

- Fever

Common: may affect up to 1 in 10 people:

- Headache
- Fast heart beat
- Flushing, low blood pressure
- Changes in some laboratory blood tests (increased values of some liver tests)
- Itching, rash
- Catheter site pain
- Chills
- Changes in some laboratory blood tests.

Other side effects reported since this medicine has been on the market

Not known: frequency cannot be estimated:

- Liver problems
- Swelling of the ankles, hands or feet
- Increased calcium levels in the blood have been reported.

If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

5. How to store Cancidas

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial (the first two numbers are the month; the next four numbers are the year). The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Once Cancidas has been prepared, it should be used straight away. This is because it does not contain any ingredients to stop the growth of bacteria. Only a trained healthcare professional who has read the complete directions should prepare the medicine (please see below “Instructions of how to reconstitute and dilute Cancidas”).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Cancidas contains

- The active substance is caspofungin. Each vial of Cancidas contains 50 mg of caspofungin (as acetate).
- The other ingredients are sucrose, mannitol, glacial acetic acid and sodium hydroxide (please see section 2. What you need to know before you are given Cancidas).

What Cancidas looks like and contents of the pack

Cancidas is a sterile, white to off-white compact powder.

Each pack contains one vial of powder.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

or

Laboratoires Merck Sharp & Dohme- Chibret
Route de Marsat-RIOM
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
France

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тел.: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Тел.: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тел.: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел.: +385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел.: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тел./Тел.: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тел.: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465808
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел.: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Тел.: +386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Instructions of how to reconstitute and dilute CANCIDAS:

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 injection. 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.

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	0.20 mg/ml	-
50 mg at reduced volume	10 ml	-	0.47 mg/ml
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial)	7 ml	0.14 mg/ml	-
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial) at reduced volume	7 ml	-	0.34 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: (Mosteller³ 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)

1. 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Loading Dose}$
 The maximum loading dose on Day 1 should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
2. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicine 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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

1. 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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daily Maintenance Dose}$
 The daily maintenance dose should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
2. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.

³ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicine 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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 discoloration 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.

Package Leaflet: Information for the user

Cancidas 70 mg powder for concentrate for solution for infusion Caspofungin

Read all of this leaflet carefully before you or your child are given this medicine because it contains important information for you..

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, please ask your doctor, nurse or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Cancidas is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Cancidas
3. How to use Cancidas
4. Possible side effects
5. How to store Cancidas
6. Contents of the pack and other information

1. What Cancidas is and what it is used for

What Cancidas is

Cancidas contains a medicine called caspofungin. This belongs to a group of medicines called anti-fungals.

What Cancidas is used for

Cancidas is used to treat the following infections in children, adolescents and adults:

- serious fungal infections in your tissues or organs (called ‘invasive candidiasis’). This infection is caused by fungal (yeast) cells called Candida.
People who might get this type of infection include those who have just had an operation or those whose immune systems are weak. Fever and chills that do not respond to an antibiotic are the most common signs of this type of infection.
- fungal infections in your nose, nasal sinuses or lungs (called ‘invasive aspergillosis’) if other anti-fungal treatments have not worked or have caused side effects. This infection is caused by a mould called Aspergillus.
People who might get this type of infection include those having chemotherapy, those who have had a transplant and those whose immune systems are weak.
- suspected fungal infections if you have a fever and a low white cell count that have not improved on treatment with an antibiotic. People who are at risk of getting a fungal infection include those who have just had an operation or those whose immune systems are weak.

How Cancidas works

Cancidas makes fungal cells fragile and stops the fungus from growing properly. This stops the infection from spreading and gives the body’s natural defences a chance to completely get rid of the infection.

2. What you need to know before you are given Cancidas

Do not use Cancidas

- -if you are allergic to caspofungin or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given your medicine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas if:

- you are allergic to any other medicines
 - you have ever had liver problems - you might need a different dose of this medicine
- you are already taking cyclosporin (used to help prevent organ transplant rejection or to suppress your immune system) - as your doctor may need to run extra blood tests during your treatment.
- if you have ever had any other medical problem.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas.

Other medicines and Cancidas

Please tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, including herbal medicines. This is because Cancidas can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Cancidas works.

Tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- cyclosporin or tacrolimus (used to help prevent organ transplant rejection or to suppress your immune system) as your doctor may need to run extra blood tests during your treatment
- some HIV medicines such as efavirenz or nevirapine
- phenytoin or carbamazepine (used for the treatment of seizures)
- dexamethasone (a steroid)
- rifampicin (an antibiotic).

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given Cancidas.

Pregnancy and breastfeeding

Ask your doctor for advice before taking any medicine, if you are pregnant or breast-feeding or think you are pregnant.

- Cancidas has not been studied in pregnant women. It should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the unborn baby.
- Women given Cancidas should not breast-feed.

Driving and using machines

There is no information to suggest that Cancidas affects your ability to drive or operate machinery.

Cancidas contains sucrose

Cancidas contains sucrose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor, nurse or pharmacist before you are given this medicine.

3. How to use Cancidas

Cancidas will always be prepared and given to you by a healthcare professional.

You will be given Cancidas:

- once each day
- by slow injection into a vein (intravenous infusion)
- over about 1 hour.

Your doctor will determine the duration of your treatment and how much Cancidas you will be given each day. Your doctor will monitor how well the medicine works for you. If you weigh more than 80 kg, you may need a different dose.

Children and adolescents

The dose for children and adolescents may differ from the adult dose.

If you have been given more Cancidas than you should

Your doctor will decide how much Cancidas you need and for how long each day. If you are worried that you may have been given too much Cancidas, tell your doctor or nurse straight away.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor or nurse straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:

- rash, itching, feeling warm, swelling of your face, lips or throat or difficulty breathing - you may be having a histamine reaction to the medicine.
- difficulty breathing with wheezing or a rash that gets worse - you may be having an allergic reaction to the medicine.
- cough, serious breathing difficulties - if you are an adult and have invasive aspergillosis you may be experiencing a serious respiratory problem that could result in respiratory failure.

As with any prescription medicine, some side effects may be serious. Ask your doctor for more information.

Other side effects in adults include

Common: may affect up to 1 in 10 people:

- Decreased haemoglobin (decreased oxygen carrying substance in the blood), decreased white blood cells
- Decreased blood albumin (a type of protein) in your blood, decreased potassium or low potassium levels in the blood
- Headache
- Inflammation of the vein
- Shortness of breath
- Diarrhoea, nausea or vomiting
- Changes in some laboratory blood tests (including increased values of some liver tests)
- Itching, rash, skin redness or sweating more than usual
- Joint pain
- Chills, fever
- Itching at the injection site.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people:

- Changes in some laboratory blood tests (including disease of blood clotting, platelets, red blood cells and white blood cells)
- Loss of appetite, increase in amount of body fluid, imbalance of salt in the body, high sugar level in the blood, low calcium level in the blood, low magnesium level in the blood, increase in acid level in the blood
- Disorientation, feeling nervous, being unable to sleep

- Feeling dizzy, decreased feeling or sensitivity (especially in the skin), shaking, feeling sleepy, change in the way things taste, tingling or numbness
- Blurred vision, increase in tears, swollen eyelid, yellowing of the whites of the eyes
- Sensation of fast or irregular heart beats, rapid heart beat, irregular heart beat, abnormal heart rhythm, heart failure
- Flushing, hot flush, high blood pressure, low blood pressure, redness along a vein which is extremely tender when touched
- Tightening of the bands of muscle around the airways resulting in wheezing or coughing, fast breathing rate, shortness of breath that wakes you up, shortage of oxygen in the blood, abnormal breath sounds, crackling sounds in the lungs, wheezing, nasal congestion, cough, throat pain
- Belly pain, upper belly pain, bloating, constipation, difficulty swallowing, dry mouth, indigestion, passing gas, stomach discomfort, swelling due to build-up of fluid around the belly
- Decreased flow of bile, enlarged liver, yellowing of the skin and/or whites of the eyes, liver injury caused by a drug or chemical, liver disorder
- Abnormal skin tissue, generalised itching, hives, rash of varying appearance, abnormal skin, red often itchy spots on your arms and legs and sometimes on the face and the rest of the body
- Back pain, pain in an arm or leg, bone pain, muscle pain, muscle weakness
- Loss of kidney function, sudden loss of kidney function
- Catheter site pain, injection site complaints (redness, hard lump, pain, swelling, irritation, rash, hives, leaking of fluid from the catheter into the tissue), inflammation of vein at injection site
- Increased blood pressure and alterations in some laboratory blood tests (including kidney electrolyte and clotting tests), increased levels of the medicines you are taking that weaken the immune system
- Chest discomfort, chest pain, feeling of body temperature change, generally feeling unwell, general pain, swelling of the face, swelling of the ankles, hands or feet, swelling, tenderness, feeling tired.

Side effects in children and adolescents

Very common: may affect more than 1 in 10 people:

- Fever

Common: may affect up to 1 in 10 people:

- Headache
- Fast heart beat
- Flushing, low blood pressure
- Changes in some laboratory blood tests (increased values of some liver tests)
- Itching, rash
- Catheter site pain
- Chills
- Changes in some laboratory blood tests.

Other side effects reported since this medicine has been on the market

Not known: frequency cannot be estimated:

- Liver problems
- Swelling of the ankles, hands or feet
- Increased calcium levels in the blood have been reported.

If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

5. How to store Cancidas

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial (the first two numbers are the month; the next four numbers are the year). The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Once Cancidas has been prepared, it should be used straight away. This is because it does not contain any ingredients to stop the growth of bacteria. Only a trained healthcare professional who has read the complete directions should prepare the medicine (please see below “Instructions of how to reconstitute and dilute Cancidas”).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Cancidas contains

- The active substance is caspofungin. Each vial of Cancidas contains 70 mg of caspofungin (as acetate).
- The other ingredients are sucrose, mannitol, glacial acetic acid and sodium hydroxide (please see section 2. What you need to know before you are given Cancidas).

What Cancidas looks like and contents of the pack

Cancidas is a sterile, white to off-white compact powder.

Each pack contains one vial of powder.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

or

Laboratories Merck Sharp & Dohme- Chibret
Route de Marsat-RIOM
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
France

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тел.: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Тел.: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел.: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тел.: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел.: +385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел.: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тел./Тел.: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тел.: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465808
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел.: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Тел.: +386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Instructions of how to reconstitute and dilute CANCIDAS:

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 injection. 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.

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	0.28 mg/ml	Not Recommended
70 mg (from two 50-mg vials)**	14 ml	0.28 mg/ml	Not Recommended
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 70 mg vial)	5 ml	0.14 mg/ml	0.34 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: (Mosteller⁴ 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Loading Dose}$
 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 water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
- Remove the volume of medicine 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daily Maintenance Dose}$
 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.

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

3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final caspofungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicine 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 or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

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.

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品.....	3

表一覧

	頁
表1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）	4
表1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）	18
表1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）	37

1.7 同種同効品

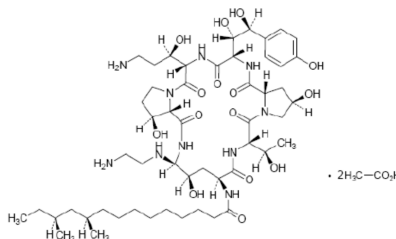
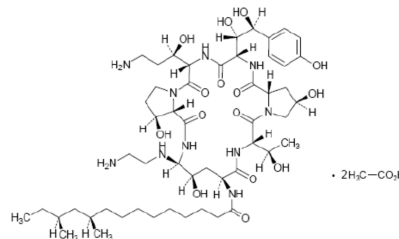
申請薬剤（カスポファンギン酢酸塩）と、国内で承認されている注射用抗真菌剤の添付文書の概要を[表1.7: 1]、[表1.7: 2]及び[表1.7: 3]に示す。

国内で小児適応のある同種同効品であるミカファンギン及びフルコナゾール、国内での小児適応はないが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 リボソーム製剤、さらに、その他の同種同効品であるイトラコナゾール及びボリコナゾールの添付文書の概要を示した。

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）

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																					
販売名	カンサイダス点滴静注用50 mg カンサイダス点滴静注用70 mg		ファンガード点滴用25 mg ファンガード点滴用50 mg ファンガード点滴用75 mg																					
会社名	MSD 株式会社		アステラス製薬株式会社																					
承認年月日	2012年1月18日		25 mg：2006年4月20日 50 mg：2002年10月8日 75 mg：2002年10月8日																					
再評価年月日 再審査年月日	－ －		－ 2013年6月13日																					
規制区分	劇薬、処方箋医薬品		劇薬、処方せん医薬品																					
化学構造式																								
剤型・含量	<table><tr><th rowspan="2">剤型</th><th colspan="2">含量</th></tr><tr><th>カンサイダス点滴静注用 50 mg</th><th>カンサイダス点滴静注用 70 mg</th></tr><tr><td>凍結乾燥製剤</td><td>1バイアル中にカスポファンギンとして54.6 mg を含有。</td><td>1バイアル中にカスポファンギンとして75.6 mg を含有。</td></tr></table>		剤型	含量		カンサイダス点滴静注用 50 mg	カンサイダス点滴静注用 70 mg	凍結乾燥製剤	1バイアル中にカスポファンギンとして54.6 mg を含有。	1バイアル中にカスポファンギンとして75.6 mg を含有。	<table><tr><th rowspan="2">剤型</th><th colspan="3">含量</th></tr><tr><th>ファンガード点滴用 25 mg</th><th>ファンガード点滴用 50 mg</th><th>ファンガード点滴用 75 mg</th></tr><tr><td>注射剤</td><td>1バイアル中にミカファンギンナトリウム25 mg（力価）を含有。</td><td>1バイアル中にミカファンギンナトリウム50 mg（力価）を含有。</td><td>1バイアル中にミカファンギンナトリウム75 mg（力価）を含有。</td></tr></table>			剤型	含量			ファンガード点滴用 25 mg	ファンガード点滴用 50 mg	ファンガード点滴用 75 mg	注射剤	1バイアル中にミカファンギンナトリウム25 mg（力価）を含有。	1バイアル中にミカファンギンナトリウム50 mg（力価）を含有。	1バイアル中にミカファンギンナトリウム75 mg（力価）を含有。
剤型	含量																							
	カンサイダス点滴静注用 50 mg	カンサイダス点滴静注用 70 mg																						
凍結乾燥製剤	1バイアル中にカスポファンギンとして54.6 mg を含有。	1バイアル中にカスポファンギンとして75.6 mg を含有。																						
剤型	含量																							
	ファンガード点滴用 25 mg	ファンガード点滴用 50 mg	ファンガード点滴用 75 mg																					
注射剤	1バイアル中にミカファンギンナトリウム25 mg（力価）を含有。	1バイアル中にミカファンギンナトリウム50 mg（力価）を含有。	1バイアル中にミカファンギンナトリウム75 mg（力価）を含有。																					

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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
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）	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	1. 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/mm ³ 未満の場合、又は1,000/mm ³ 未満で500/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	＜成人＞ 1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、カスポファンギンとして投与初日に70 mg を、投与2日目以降は50 mg 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、カスポファンギンとして50 mg 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 アスペルギルス症： 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50～150 mg（力価）を1日1回点滴静注する。 重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日300 mg（力価）を上限とする。 カンジダ症： 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50 mg（力価）を1日1回点

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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
	<p>・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症</p> <p>通常、カスポファンギンとして投与初日に70 mgを、投与2日目以降は50 mg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。</p> <p>＜小児＞</p> <p><u>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</u></p> <p>通常、カスポファンギンとして投与初日に70 mg/m²（体表面積）を、投与2日目以降は50 mg/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50 mg/m²（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1日1回70 mg/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70 mgを超えないこと。</p>	<p>点滴静注する。</p> <p>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300 mg（力価）を上限とする。</p> <p>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 成人にはミカファンギンナトリウムとして50 mg（力価）を1日1回点滴静注する。</p> <p>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、75 mg（力価）以下では30分以上、75 mg（力価）を超えて投与する場合は1時間以上かけて行う。</p> <p>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。〕</p> <p>2. 小児</p> <p>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1～3 mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。</p> <p>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6 mg（力価）/kgを上限とする。</p> <p>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1 mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。</p> <p>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6 mg（力価）/kgを上限とする。造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 小児にはミカファンギンナトリウムとして1 mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。</p> <p>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。</p> <p>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。〕</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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〕</p> <p>2. 成人に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 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〕</p>	<p>(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。</p> <p>(2) 成人に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>アスペルギルス症及びカンジダ症： 体重50 kg以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり6 mg（力価）/kgを超えないこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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									
	<table border="1"> <tr> <th data-bbox="409 339 593 363">Child-Pugh スコア</th><th colspan="2" data-bbox="593 339 1207 363">効能・効果</th></tr> <tr> <td data-bbox="409 363 593 443"></td><td data-bbox="593 363 857 443">食道カンジダ症</td><td data-bbox="857 363 1207 443">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</td></tr> <tr> <td data-bbox="409 443 593 499">7～9 (中等度)</td><td data-bbox="593 443 857 499">35 mg を1日1回</td><td data-bbox="857 443 1207 499">投与初日に70 mg、投与2日目以降は35 mg を1日1回</td></tr> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 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70 mg 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〕</p> <p>3. 小児に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 3ヵ月未満の患者では血中濃度が高くなる可能性があるため、3ヵ月未満の患者に投与する際は減量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 小児の肝機能障害患者に対する検討は行われていない。</p> <p>(3) 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70 mg/m²の1日1回投与を検討すること。なお、1日用量として70 mg を超えないこと。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>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。〕</p> <p>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同時に点滴静注を行わないこと。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを生理食塩水又は乳酸リンゲル液でフラッシュすること。</p> <p>〔他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで同時に点滴静注を行った場合のデータはない。〕</p>	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)	35 mg を1日1回	投与初日に70 mg、投与2日目以降は35 mg を1日1回	<p>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：</p> <p>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。</p> <p>2) 体重50 kg 以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり1 mg（力価）/kg を超えないこと。</p> <p>(3) 小児に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>アスペルギルス症及びカンジダ症：</p> <p>体重50 kg 以上の患者に対しては、1日あたり300 mg（力価）を超えないこと。</p> <p>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：</p> <p>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。</p> <p>2) 体重50 kg 以上の患者に対しては、1日あたり50 mg（力価）を超えないこと。</p>
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)	35 mg を1日1回	投与初日に70 mg、投与2日目以降は35 mg を1日1回									
点滴静注液の調製法	<p>1. 成人</p> <p>(1) バイアル中の本剤の溶解：</p> <p>バイアルを常温に戻し、本品1バイアル（70 mg バイアル又は50 mg バイアル）に、生理食塩液あるいは注射用水10.5 mL 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、7.2 mg/mL（70 mg バイアル）又は5.2 mg/mL（50 mg バイアル）とそれぞれ異</p>	—									

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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																																		
<div>なるので希釈する時は注意すること。</div> <div>(2) 本剤投与時の調製方法：</div> <div>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、250 mL 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50 mg 又は35 mg の場合には、必要に応じて希釈液を100 mL に減じて用いることができる。</div> <div>点滴静注液の調製法</div> <table><tr><th rowspan="2">1日1回 用量</th><th rowspan="2">調製に用いるバ イアルと本数[†]</th><th rowspan="2">点滴静注用バ ッグ又はボト ルへ添加する 本剤の溶液量</th><th colspan="2">希釈後の本剤の濃度</th></tr><tr><th>通常の調製法 (250 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)</th><th>希釈液を減量 した調製法 (100 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)</th></tr><tr><td rowspan="2">70 mg</td><td>70 mg バイアル 1本</td><td>10 mL</td><td>0.28 mg/mL</td><td>推奨しない</td></tr><tr><td>50 mg バイアル 2本[‡]</td><td>14 mL</td><td>0.28 mg/mL</td><td>推奨しない</td></tr><tr><td rowspan="2">50 mg</td><td>70 mg バイアル 1本[§]</td><td>7 mL</td><td>0.20 mg/mL</td><td>0.47 mg/mL</td></tr><tr><td>50 mg バイアル 1本</td><td>10 mL</td><td>0.20 mg/mL</td><td>0.47 mg/mL</td></tr><tr><td rowspan="2">35 mg（中 等度肝機 能障害用）</td><td>70 mg バイアル 1本</td><td>5 mL</td><td>0.14 mg/mL</td><td>0.34 mg/mL</td></tr><tr><td>50 mg バイアル 1本</td><td>7 mL</td><td>0.14 mg/mL</td><td>0.34 mg/mL</td></tr></table> <div>[†] 70 mg バイアル、50 mg 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10.5 mL 用いること。</div> <div>[‡] 70 mg バイアルが利用できない場合には、50 mg バイアル2本を用いて1日1回用量70 mg の点滴静注液を調製することができる。</div> <div>[§] 50 mg バイアルが利用できない場合には、70 mg バイアル1本を用いて1日1回用量50 mg の点滴静注液を調製することができる。</div> <div> 100 mL の希釈液を用いた調製法は推奨しない。調製後の最終濃度が</div>	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		通常の調製法 (250 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)	希釈液を減量 した調製法 (100 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)	70 mg	70 mg バイアル 1本	10 mL	0.28 mg/mL	推奨しない	50 mg バイアル 2本 [‡]	14 mL	0.28 mg/mL	推奨しない	50 mg	70 mg バイアル 1本 [§]	7 mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL	50 mg バイアル 1本	10 mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL	35 mg（中 等度肝機 能障害用）	70 mg バイアル 1本	5 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL	50 mg バイアル 1本	7 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL					
				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																																
	通常の調製法 (250 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)	希釈液を減量 した調製法 (100 mL の 希釈液に本剤 溶液を添加)																																					
	70 mg	70 mg バイアル 1本	10 mL	0.28 mg/mL	推奨しない																																		
		50 mg バイアル 2本 [‡]	14 mL	0.28 mg/mL	推奨しない																																		
	50 mg	70 mg バイアル 1本 [§]	7 mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL																																		
		50 mg バイアル 1本	10 mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL																																		
	35 mg（中 等度肝機 能障害用）	70 mg バイアル 1本	5 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL																																		
		50 mg バイアル 1本	7 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL																																		

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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
	<p><u>0.5 mg/mL を超えないこと。</u></p> <p>2. 小児</p> <p>(1) 患者の体表面積（BSA）に基づく1日1回の用量の計算： <u>本剤投与前に患者の体表面積（BSA）に基づいて用量を計算する。〔Mosteller 式による BSA の算出方法は、【薬物動態】の項参照〕</u> <u>投与初日の用量（mg）は、BSA（m²）× 70 mg/m²で計算し、投与2日目以降の用量（mg）は、BSA（m²）× 50 mg/m²で計算する。</u> <u>ただし、投与初日及び投与2日目以降の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</u></p> <p>(2) バイアル中の本剤の溶解： <u>バイアルを常温に戻し、本品1バイアル（70 mg バイアル又は50 mg バイアル）に、生理食塩液あるいは注射用水10.5 mL 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、7.2 mg/mL（70 mg バイアル）又は5.2 mg/mL（50 mg 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。</u></p> <p>(3) 本剤投与時の調製方法： <u>希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。バイアル中で溶解した本剤の溶液から計算した用量に相当する必要量〔（1）項参照〕を、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。調製後の最終濃度が0.5 mg/mL を超えないこと。</u></p>	
警告	—	—
禁忌	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	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <u>薬物過敏症の既往歴のある患者。特に他のキャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には注意すること。</u></p>	<p>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。特に他のキャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には注意すること。 (2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意 <u>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〕</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔本剤投与中の患者で肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）また、動物試験において肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている。（「その他の注意」の項参照）〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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) 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）		—
	薬剤名等	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〕	併用による本剤の AUC の増加には、トランスポーター（OATP1B1）を介した本剤の肝取り込みの阻害が関与していると考えられる。
	タクロリムス	本剤をタクロリムスと併用した際、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。	機序不明
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	リファンピシンの併用による本剤のクリアランス誘導	

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 336 589 655"></td><td data-bbox="589 336 965 655"> <p>態下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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p> </td><td data-bbox="965 336 1158 655"> <p>には代謝過程よりも肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）を介した輸送過程が影響すると思われる。</p> </td></tr> <tr> <td data-bbox="405 655 589 927"> <p>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</p> </td><td data-bbox="589 655 965 927"> <p>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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p> </td><td data-bbox="965 655 1158 927"> <p>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思われる。</p> </td></tr> </table>		<p>態下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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p>	<p>には代謝過程よりも肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）を介した輸送過程が影響すると思われる。</p>	<p>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</p>	<p>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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p>	<p>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思われる。</p>	
	<p>態下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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p>	<p>には代謝過程よりも肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）を介した輸送過程が影響すると思われる。</p>						
<p>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</p>	<p>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、成人では本剤70 mg の1日1回投与を、小児では本剤70 mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70 mg を超えないこと。</p>	<p>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思われる。</p>						
	<p>4. 副作用 臨床試験（治験） ＜成人＞ 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）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。</p>	<p>3. 副作用 ○アスペルギルス症及びカンジダ症 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、軟便、発疹、丘疹性皮膚疹各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</p>						

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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																		
	<p><小児> <u>国内第Ⅱ相非盲検試験では、本剤を投与された20例中10例（50.0%）に副作用が認められた。その主なものはALT（GPT）増加5例（25.0%）、AST（GOT）増加4例（20.0%）、肝機能異常3例（15.0%）、LDH増加2例（10.0%）、γ-GTP増加2例（10.0%）であった。</u> <u>外国第Ⅱ相試験では、本剤を投与された171例中65例（38.0%）に副作用が認められた。</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー（頻度不明）^{注1)}：アナフィラキシー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。</p> <p>2) 肝機能障害（頻度不明）^{注1)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、AI-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。</p> <p>注1) 自発報告あるいは海外において認められている副作用であり頻度不明</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（成人）及び国内第Ⅱ相非盲検試験（小児）で認められた副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼障害</td><td></td><td>眼そう痒症</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、腹部圧痛、下痢、<u>血便排泄、下部消化管出血、口の感覚鈍麻</u></td></tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>悪寒、発熱、<u>血管穿刺部位炎症</u></td></tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、<u>γ-GTP増加</u></td><td>血中 AI-P 増加、血中カリウム減少、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、</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	1～5%未満	眼障害		眼そう痒症	胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、 <u>血便排泄、下部消化管出血、口の感覚鈍麻</u>	全身障害及び投与局所様態		悪寒、発熱、 <u>血管穿刺部位炎症</u>	肝胆道系障害	肝機能異常		臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 <u>γ-GTP増加</u>	血中 AI-P 増加、血中カリウム減少、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、	<p>昇15.0%（3/20）、γ-GTP上昇10.5%（2/19）等であった。</p> <p>成人を対象とした市販後の使用成績調査では、1,074例中306例（28.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害79件（7.4%）、AST（GOT）上昇47件（4.4%）、ALT（GPT）上昇43件（4.0%）、AI-P上昇36件（3.4%）、γ-GTP上昇、腎障害各23件（2.1%）等であった。</p> <p>小児を対象とした市販後の特定使用成績調査では、191例中42例（22.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害26件（13.6%）、AST（GOT）上昇5件（2.6%）、ALT（GPT）上昇、黄疸各4件（2.1%）、AI-P上昇3件（1.6%）等であった。</p> <p>なお、低出生体重児12例、新生児18例のうち、低出生体重児の1例にシェードモナス感染が認められた。</p> <p>（再審査結果通知：2013年6月）</p> <p>○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</p> <p>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を対象とした市販後の特定使用成績調査では、241例中86例（35.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害46件（19.1%）、ALT（GPT）上昇14件（5.8%）、γ-GTP上昇10件（4.1%）、AST（GOT）上昇、発熱各9件（3.7%）、下痢8件（3.3%）等であった。</p> <p>（再審査結果通知：2013年6月）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 血液障害：白血球減少（0.6%）、好中球減少（0.2%）、溶血性貧血（血管内溶血を含む）（0.1%）、血小板減少（0.8%）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。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー：ショック（頻度不明^{注1)}）、アナフィラキシー（0.2%）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。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害（9.5%）、黄疸（1.8%）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。</p>
	5%以上	1～5%未満																		
眼障害		眼そう痒症																		
胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、 <u>血便排泄、下部消化管出血、口の感覚鈍麻</u>																		
全身障害及び投与局所様態		悪寒、発熱、 <u>血管穿刺部位炎症</u>																		
肝胆道系障害	肝機能異常																			
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 <u>γ-GTP増加</u>	血中 AI-P 増加、血中カリウム減少、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、																		

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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		
			尿中ビリルビン増加、好酸球数増加、LDH 増加		4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害（1.6%）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1)} ）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) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。	
	代謝及び栄養障害		糖尿病			
	神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神			
	皮膚及び皮下組織障害		発疹			
	血管障害		静脈炎、高血圧、血管障害			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		肺水腫			
	血液及びリンパ系障害		貧血			
	腎及び尿路障害		腎機能障害			
	(参考)					
	成人及び小児における外国第Ⅱ／Ⅲ相試験及び市販後に認められた副作用					
	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注2)}			
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐				
全身障害及び投与局所様態	悪寒、発熱		腫脹、末梢性浮腫			
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中 Al-P 増加、血中カリウム減少	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、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中マグネシウム減少				
代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カルシウム血症			
神経系障害		頭痛				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難				
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、多汗症				

(2) その他の副作用

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

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。
上記の副作用の発現頻度は、承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づいている。

〔参考〕海外臨床試験

1) アスペルギルス症及びカンジダ症^{注)}

真菌感染症患者で安全性が評価された症例799例（成人676例、小児123例）

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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
	血管障害		潮紅、静脈炎	
	注2) 外国の市販後に認められた副作用			
	中289例（36.2%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、AST（GOT）上昇41件（5.1%）、ALT（GPT）上昇38件（4.8%）、Al-P 上昇35件（4.4%）、嘔吐31件（3.9%）、嘔気29件（3.6%）、白血球減少26件（3.3%）、低マグネシウム血症26件（3.3%）等であった。			
	注）最小有効用量検討試験、侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験。下表は、これらの試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。			
		5%以上	1～5%未満	
	肝臓	AST（GOT）上昇	ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、高ビリルビン血症	
	代謝異常		低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高クロール血症、低カリウム血症	
	血液		白血球減少、血小板減少、貧血	
	皮膚		発疹	
	循環器		血管拡張、高血圧	
消化器		嘔吐、嘔気、下痢		
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇		
その他		発熱、腹痛、無力症、さむけ、静脈炎、頭痛		
2) 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防 ^{注)}				
造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例425例（成人386例、小児39例）中64例（15.1%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、高ビリルビン血症14件（3.3%）、嘔気10件（2.4%）、下痢9件（2.1%）、低カリウム血症8件（1.9%）、発疹8件（1.9%）等であった。				
注）米国第Ⅲ相予防投与試験。下表は、本試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。				
		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		

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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																																
	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ので、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ので、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 (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。ラットでは母動物に毒性があらわれる用量（5 mg/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。〕 (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。〕	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において母乳中に移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕																																
	7. 小児等への投与 小児の臨床試験では、成人と比べ ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、肝機能異常の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。また、国内の臨床試験では低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する投与経験はなく、2歳未満の小児患者に対する投与経験は少ない。	6. 小児等への投与 (1) 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。 (2) 低出生体重児、新生児に対する使用経験は少ない。（「副作用」の項参照） (3) 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）																																
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">50 mg（力価）/100 mL 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">300 mg（力価）/100 mL 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">50 mg（力価）/100 mL 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>	含量／溶解液量	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後	50 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（％）	0.05未満	2.61	6.58	力価残存率（％）	100	96.6	88.8	300 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（％）	0.05未満	0.70	2.52	力価残存率（％）	100	98.7	96.7	50 mg（力価）/100 mL ブドウ糖注射液（5w/v％）	光分解物（％）	0.05未満	1.14	4.46	力価残存率（％）	100	98.0	93.6	
含量／溶解液量	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後																														
50 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（％）	0.05未満	2.61	6.58																														
	力価残存率（％）	100	96.6	88.8																														
300 mg（力価）/100 mL 生理食塩液	光分解物（％）	0.05未満	0.70	2.52																														
	力価残存率（％）	100	98.7	96.7																														
50 mg（力価）/100 mL ブドウ糖注射液（5w/v％）	光分解物（％）	0.05未満	1.14	4.46																														
	力価残存率（％）	100	98.0	93.6																														
	保存条件：遮光なし、室温、室内散光下（3,000ルクス）																																	

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

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
		<p>(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。</p> <p>表1 配合直後に濁りが生じる主な薬剤</p> <p>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・ビリドキシン塩酸塩・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</p> <p>表2 配合直後に力価低下が生じる主な薬剤</p> <p>アンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アシクロビル、ガンシクロビル、アセタゾラミド</p>
	—	<p>8. その他の注意</p> <p>(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32 mg/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。</p> <p>なお、3ヵ月間反復静脈内投与試験の32 mg/kg 投与群及び6ヵ月間反復静脈内投与試験の20及び32 mg/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20 mg/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32 mg/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32 mg/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、10 mg/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32 mg/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300 mg/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。</p> <p>(2) イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2、10及び32 mg/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巢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</p>

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンナトリウム）（つづき）

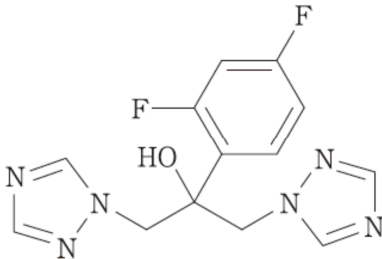
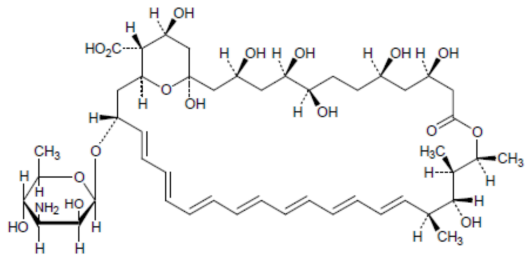
一般的名称	カスポファンギン酢酸塩	ミカファンギンナトリウム
		え精細管上皮（セルトリ細胞）の空胞化が認められた。また、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（3.2、10及び32 mg/kg）における全ての用量群で、雌雄親動物の受胎能及び初期胚発生は正常であったが、中及び高用量群に精巣上体頭部管上皮の空胞化、また高用量群には精巣上体中精子数の減少が認められた。 (3) In vitro 試験において、本剤はイトラコナゾールとの併用によりイトラコナゾールのクリプトコックス・ネオフォルマンズ ^注 に対する作用を減弱させた。 注）クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である。
添付文書の 作成年月日	2014年8月改訂（第4版）	2014年4月改訂（第16版）
備考	申請薬剤（下線部：改訂箇所）	－

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リボソーム）

一般の名称	フルコナゾール静注液			アムホテリシン B リボソーム																
販売名	ジフルカン静注液50 mg ジフルカン静注液100 mg ジフルカン静注液200 mg			アムビゾーム点滴静注用50 mg																
会社名	ファイザー株式会社			大日本住友製薬株式会社																
承認年月日	1989年3月31日（旧販売名の承認日）			2006年4月20日																
再評価年月日	－			－																
再審査年月日	1998年3月12日			2011年12月21日																
規制区分	処方せん医薬品			毒薬、処方せん医薬品																
化学構造式																				
剤型・含量	<table><tr><th rowspan="2">剤型</th><th colspan="3">含量</th></tr><tr><th>ジフルカン静注液 50 mg</th><th>ジフルカン静注液 100 mg</th><th>ジフルカン静注液 200 mg</th></tr><tr><td>注射剤</td><td>1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール50 mg を含有</td><td>1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール100 mg を含有</td><td>1バイアル（100 mL）中に日局フルコナゾール200 mg を含有</td></tr></table>			剤型	含量			ジフルカン静注液 50 mg	ジフルカン静注液 100 mg	ジフルカン静注液 200 mg	注射剤	1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール50 mg を含有	1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール100 mg を含有	1バイアル（100 mL）中に日局フルコナゾール200 mg を含有	<table><tr><td>剤型</td><td>点滴静注用製剤</td></tr><tr><td>含量</td><td>1バイアル中アムホテリシン B 50 mg（力価）</td></tr></table>		剤型	点滴静注用製剤	含量	1バイアル中アムホテリシン B 50 mg（力価）
剤型	含量																			
	ジフルカン静注液 50 mg	ジフルカン静注液 100 mg	ジフルカン静注液 200 mg																	
注射剤	1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール50 mg を含有	1バイアル（50 mL）中に日局フルコナゾール100 mg を含有	1バイアル（100 mL）中に日局フルコナゾール200 mg を含有																	
剤型	点滴静注用製剤																			
含量	1バイアル中アムホテリシン B 50 mg（力価）																			

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
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 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	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プ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
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) クロモプラストミコーシス（黒色分芽菌症）に対する本剤の有効性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/mm ³ 未満の場合、又は1,000/mm ³ 未満で500/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。
用法・用量	成人 カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mg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50～200 mg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400 mgまで増量できる。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを1日1回静脈内に投与する。	1. 真菌感染症 体重1 kg 当たりアムホテリシン B として2.5 mg（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1 kg 当たり5 mg（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1 kg 当たり6 mg（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1 kg 当たりアムホテリシン B として2.5 mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
	<p>小児 カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3 mg/kg を1日1回静脈内に投与する。 クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6 mg/kg 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12 mg/kg まで増量できる。 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kg を1日1回静脈内に投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 ただし、1日量として400 mg を超えないこと。 新生児 生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。 生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。</p>	<p>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1 kg 当たりアムホテリシン B として2.5 mg（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1 kg 当たりアムホテリシン B として4.0 mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防： (1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。 (2) 好中球数が1000/mm³を超えてから7日間投与することが望ましい。</p>	<p>1. 投与時関連反応（発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛、骨痛等）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。 <u>注射液の調製法</u> 本品1バイアル〔50 mg（力価）〕中に注射用水12 mL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 4 mg（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5 μm）を取り付け、フィルターを過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液（2.5 mg/kg/日未満投与の場合100 mL、2.5 mg/kg/日以上投与の場合250 mL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〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）






一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
		<div data-bbox="1256 360 1861 507"> <p>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。</p> <p>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。</p> </div> <p>※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。</p> <div data-bbox="1256 563 1861 687"> <p>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。</p> <p>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。</p> </div> <div data-bbox="1256 703 1861 815"> <p>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。</p> </div> <div data-bbox="1256 855 1861 975"> <p>4  溶解した本剤をシリンジに採取する。</p> <p>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。</p> </div> <div data-bbox="1256 991 1861 1169"> <p>5  シリンジに添付のフィルター（孔径5μm）を取り付ける。</p> <p>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。 ●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。</p> </div>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

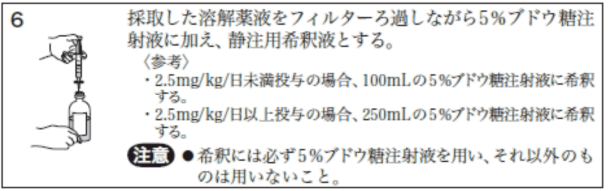
一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
		 <p>採取した溶解薬液をフィルターを通して5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。 (参考) ・2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。 ・2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。 (注意) ●希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のものは用いないこと。</p>
警告	—	添付のフィルターについては「取扱い上の注意」の項を参照すること。
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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] 	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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]
原則禁忌	—	—
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (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)] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (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。] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (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。

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム																					
	<p>な問診を行うこと。</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>〔真菌感染症の場合〕</p> <p>(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。</p> <p>(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（慢性壊死性肺炎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。</p> <p>〔真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>〔リーシュマニア症の場合〕</p> <p>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ため、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〕</p>																					
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、チトクローム P450 2C9、2C19及び3A4を阻害する。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <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を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度</td></tr> <tr> <td>エルゴタミン （クリアミン配合錠）</td><td>アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤</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。	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	エルゴタミン （クリアミン配合錠）	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤		<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <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> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <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>シスプラチン</td><td>腎障害が発現、悪化するおそれが</td><td>両薬剤とも腎毒性を</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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シスプラチン	腎障害が発現、悪化するおそれが	両薬剤とも腎毒性を
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を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度																					
エルゴタミン （クリアミン配合錠）	アゾール系抗真菌剤等の CYP 3A4を阻害する薬剤																						
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																					
シスプラチン	腎障害が発現、悪化するおそれが	両薬剤とも腎毒性を																					

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液			アムホテリシン B リポソーム		
	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。	が上昇することがある。	ペンタミジン アミノグリコシド系抗生物質 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 ホスカルネット ナトリウム	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。	もつ。
	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 を発現するおそれがある。				
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			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。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。
	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。	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。
	フェニトイン イブプロフェン フルルピプロフェン	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。				
	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が減少することがある。	抗不整脈	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 ツボクラリン 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。
	HMG-CoA 還元酵素阻	これらの薬剤の血中濃度	本剤はフルバスタチン	フルシトシン	フルシトシンの毒性（骨髄抑制作	アムホテリシン B に

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液			アムホテリシン B リポソーム		
	害薬 フルバスタチン	が上昇することがある。	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。		用）を増強させるおそれがある。	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。
	アトルバスタチン シンバスタチン等			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。
	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。	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。
	ミダゾラム エプレレノン メサドン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。				
	カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ビンカアルカロイド系 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。				
	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。				
	リファブチン	リファブチンの AUC 上昇の報告があり、リファ				

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

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液			アムホテリシン B リポソーム	
		ブチンの作用が増強するおそれがある。			
	リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の AUC 上昇の報告がある。			
	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。	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代謝が遅れることがある。		
	リバーロキサバン	リバーロキサバンの血中濃度が上昇したとの報告がある。			
	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。	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 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。			
	スルホニル尿素系血糖降下薬（クロルプロバミド、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、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 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 AUC 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	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 及び		

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

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液			アムホテリシン B リポソーム
	トファシチニブ	トファシチニブの AUC が79%、C _{max} が27%増加したとの報告がある。	2C19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。	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。	
	アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	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。	
	ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある。	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	本剤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、本剤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 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。				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

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
	<p>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。</p>	<p>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）</p> <p>〈特定使用成績調査〉</p> <p>総症例556例中、330例（59.4%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少198例（35.6%）、腎機能障害57例（10.3%）、血中クレアチニン増加37例（6.7%）、肝機能異常34例（6.1%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>〈製造販売後臨床試験（小児：16歳未満）〉</p> <p>総症例39例中、36例（92.3%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は低カリウム血症・血中カリウム減少20例（51.3%）、β₂ミクログロブリン増加11例（28.2%）、ALT（GPT）増加9例（23.1%）、AST（GOT）増加9例（23.1%）、BUN 増加9例（23.1%）、嘔吐8例（20.5%）、血中クレアチニン増加8例（20.5%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>〈海外臨床試験〉</p> <p>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）</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（1%未満）</p> <p>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。</p> <p>2) 投与時間関連反応（頻度不明）</p> <p>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。</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
		<p>3) 腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害（1～5%未満） 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。</p> <p>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%未満） 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。</p> <p>5) 低カリウム血症（1～5%未満） 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〕</p> <p>6) 横紋筋融解症（1%未満） 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。</p> <p>7) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（1%未満） <u>無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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。</u></p> <p>8) 心停止、心不全、不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動等）（1%未満） 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。</p> <p>9) 敗血症、肺炎等の重篤な感染症（1～5%未満） 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。</p> <p>10) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状（1%未満） 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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1) 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）アムホテリシン B で、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）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。</p> <p>2) 無顆粒球症</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム				
		<p>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。</p> <p>3) 肺水腫</p> <p>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。</p> <p>(3) その他の副作用^{注1)}</p> <p>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。</p>				
			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	β ₂ ミクログロブリン増加、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、尿円柱、乏尿	血尿
		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）、嘔吐	腹痛、食欲不振、下痢・軟便	便失禁、消化管出血、口内炎、舌苔、便秘	大腸炎、リパーゼ増加、口内乾燥、消化不良、吐血、膵炎
		過敏症 ^{注2)}				アレルギー反応、血管神経性浮腫
		血液		貧血、血小板減少 ^{注3)} 、白血球減少 ^{注3)}	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、単球増加	
		血管障害		熱感・潮紅、高		低血圧、静脈

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム			
			血圧		炎、点状出血
		循環器	頻脈	血圧上昇、徐脈、血圧低下	
		呼吸器	呼吸困難	鼻炎（鼻漏、鼻閉）、胸水、鼻出血、咳嗽、低酸素症	頻呼吸、肺水腫、気管支痙攣
		肝臓	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加	γ-GTP 増加、LDH 増加、ALP 増加	胆汁うっ滞、胆嚢炎、血中ビリルビン増加
		眼障害		結膜炎	網膜炎
		筋骨格系	背部痛、筋痛	関節痛	骨痛
		神経系	頭痛	異常感覚、めまい、痙攣	傾眠、味覚異常、脳症
		全身・投与局所	発熱（20%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） ^{注3)} 、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、高クロール血症、高リン酸塩血症、低クロール血症
		皮膚・皮下障		発疹、そう痒	低リン酸血症、アシドーシス、血液量増加症
				紅斑、蕁麻疹、多汗、皮膚障	

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム			
		害		顔面浮腫	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、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、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。 注3) 頻度は非重篤な症例に基づき算出した。			
	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^{注1)} ）：ショック、アナフィラキシー（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) 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（Stevens-Johnson 症候群）（0.04%）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。	—			

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液				アムホテリシン B リポソーム
	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（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。					
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇		黄疸		
皮膚		発疹 ^{注2)}		剥脱性皮膚炎	
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、手指のこわばり、めまい、傾眠、振戦	
腎臓	BUN の上昇	クレアチニ	乏尿		

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液				アムホテリシン B リポソーム			
			ンの上昇					
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			
血液			好酸球増多	好中球減少				
その他			発熱 ^{注2)}	浮腫、脱毛、倦怠感	熱感、血管痛、味覚倒錯			
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。								
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 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。			
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、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。〕			
7. 小児等への投与 新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること。〔「薬物動態」の項参照〕					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。			
—					8. 臨床検査結果に及ぼす影響 シンクロン LX システム無機リン試薬（PHOSm 試薬）による無機リン検査で偽高値を呈するとの報告がある。			
8. 過量投与 症状：					9. 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			

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
	<p>(1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200～2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。</p> <p>また、2000 mg/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。</p> <p>(2) フルコナゾール8200 mg 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）</p> <p>処置：</p> <p>(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。</p>	<p>者では10 mg/kg、成人患者では15 mg/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。</p> <p>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。</p>
	<p>9.適用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 投与速度：静注する場合は、1分間に10 mL を超えない速度で投与することが望ましい。</p>	<p>10. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。</p> <p>(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）。</p> <p>(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0.2～2 mg（力価）/mL の濃度において安定性が確認されている。</p> <p>(4) 沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。</p> <p>(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1.2 μm 未満のフィルターを使用してはならない。（孔径0.2 μm 及び0.45 μm 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。</p> <p>(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。</p>

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（フルコナゾール静注液、アムホテリシン B リポソーム）（つづき）

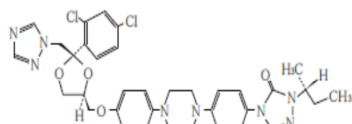
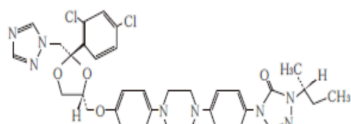
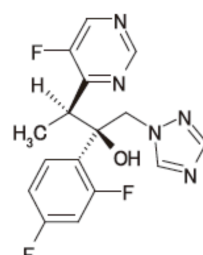
一般的名称	フルコナゾール静注液	アムホテリシン B リポソーム
使用上の注意	—	11. その他の注意 (1) ラットの1ヵ月間静脈内投与及び6ヵ月間静脈内投与では3 mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの1ヵ月間静脈内投与では4 mg/kg/日、3ヵ月間静脈内投与では2.5 mg/kg/日、9ヵ月間静脈内投与では1.5 mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。 (2) 国内臨床試験において、総投与日数303日を超える使用経験はない。
添付文書の作成年月日	2013年6月改訂（第10版）	2014年1月改訂（第8版）
備考	下線部：前版からの改訂箇所	下線部：前版からの改訂箇所

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）

一般の名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール								
販売名	イトリゾール注1%（200 mg）	ブイフェンド200 mg 静注用								
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ファイザー株式会社								
承認年月日	2006年10月20日	2005年4月11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	劇薬、処方箋医薬品								
化学構造式	<div></div> <p>及び鏡像異性体</p> <div></div> <p>及び鏡像異性体</p>	<div></div>								
剤型・含量	<table><tr><td>剤型</td><td>含量</td></tr><tr><td>注射剤</td><td>1アンプル（20 mL）中にイトラコナゾールを200 mg 含有</td></tr></table>	剤型	含量	注射剤	1アンプル（20 mL）中にイトラコナゾールを200 mg 含有	<table><tr><td>剤型</td><td>注射剤（凍結乾燥品）</td></tr><tr><td>含量</td><td>1バイアル中にポリコナゾール200 mg を含有</td></tr></table>	剤型	注射剤（凍結乾燥品）	含量	1バイアル中にポリコナゾール200 mg を含有
剤型	含量									
注射剤	1アンプル（20 mL）中にイトラコナゾールを200 mg 含有									
剤型	注射剤（凍結乾燥品）									
含量	1バイアル中にポリコナゾール200 mg を含有									
効能・効果	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、ブラストミセス属、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、ブラストミセス症、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	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								

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>
用法・用量	<p>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400 mg を2回に分けて点滴静注する。3日目以降は1日1回200 mg を点滴静注する。</p> <p>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。</p>	<p>成人： 通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kg を1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg 又は1回4 mg/kg を1日2回点滴静注する。</p> <p><u>小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50 kg 未満）：</u> 通常、ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kg を1日2回、2日目以降は1回8 mg/kg を1日2回点滴静注する。なお、効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。</p> <p><u>小児（12歳以上で体重50kg 以上）：</u> 通常、ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kg を1日2回、2日目以降は1回4 mg/kg を1日2回点滴静注する。</p> <p><点滴静脈内注射溶液の調製法> 本剤を注射用水19 mL 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]</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イトラコナゾールカプセル剤への切り替え：1回200 mg 1日2回（1日用量400 mg）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20 mL 1日1回（イトラコナゾール400 mg）を食直後に経口投与する。 	<p>(1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。なお、小児においては、症状の改善がみられ、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。[「薬物動態」</p>

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	<p>ールとして200 mg) 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20 mL、1日量の最大は40 mLとする。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p>	<p>の項参照]</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(5) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。</p>
警告	—	<p>(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。</p> <p>(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」の項参照]</p> <p>(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」、「副作用」の項参照]</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1) ビモジド、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、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、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、リバーロキサバン、<u>リオシグアト</u>を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>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]</p> <p>3) クレアチニンクリアランスが30 mL/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。]</p> <p>4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>5) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 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、ビモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム [「相互作用」の項参照]</p> <p>(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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]</p>

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	<p>〔不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。〕</p> <p>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〕</p>	
原則禁忌	—	<p>（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）</p> <p>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<30 mL/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。〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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〕</p> <p>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）。〕</p> <p>3) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者</p> <p>4) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 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。〕</p> <p>(3) 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」の項参照〕</p> <p>(4) 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30 mL/min～50 mL/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〕〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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〕</p> <p>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のみ投与すること。</p> <p>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</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も差</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール																					
	<p>の他の浮腫性疾患等うっ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〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>(5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(6) 本剤は CYP3A に対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬に CYP3A により薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) 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 3 mg/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〕</p>																					
	<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <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>ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ベプリコール トリアゾラム</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> <tr> <td>トリアゾラム</td><td>トリアゾラムの血中濃度上</td><td></td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ベプリコール トリアゾラム	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。	トリアゾラム	トリアゾラムの血中濃度上		<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、肝代謝酵素 CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（<u>in vitro</u>）。CYP3A に対する阻害作用は強い。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <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、アブテシン、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（ミコブチン）</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。</td><td>エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び</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、アブテシン、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（ミコブチン）	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。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペプリジル ベプリコール トリアゾラム	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。																					
トリアゾラム	トリアゾラムの血中濃度上																						
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、アブテシン、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（ミコブチン）	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。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び																					

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤		注射用ポリコナゾール			
	ハルシオン	昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。			本剤との併用によりエファビレンツの C _{max} は1.4倍、AUC は1.4倍増加した。	CYP2C9) を誘導する。本剤はエファビレンツの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
	シンバスタチン リポバス	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。		リトナビル(ノービア)	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。
	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。		カルバマゼピン(テグレート)	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。
	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 エルゴメトリン エルゴメトリンマ レイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	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。		ビモジド(オーラップ)	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。
	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。		麦角アルカロイド エルゴタミン (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) 含有製剤 (クリアミン配合錠、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。
	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。		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。
	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				

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤			注射用ポリコナゾール		
				(2) 併用注意（併用に注意すること）		
		れぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある。)		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。)		抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、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。	フェニトインは、本剤の代謝酵素 (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。
	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。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。	HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	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。
	リバーロキサバン イグザレト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンの AUC 及び C _{max} がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある。)	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されることが考えられる。	非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	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。
	リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C _{max} がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある。)	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。	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	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
	2) 併用注意（併用に注意すること）					
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
	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					

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	<p> 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。 アトルバスタチン 横紋筋融解症があらわれやすくなる。 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。 メチルプレドニゾロン これらの薬剤の副作用が増強されることがある。 デキサメタゾン プデソニド 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。 ジソピラミド ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。 ベンゾジアゼピン系薬剤 これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム 抗精神病薬 ・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C_{max}、AUC、$t_{1/2}$ がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ハロペリドール アリピプラゾール ペロスピロン ケチアピン 免疫抑制剤 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ </p>	<p> リムスの C_{max} は2.2倍、AUC は3.2倍増加した。 クマリン系抗凝血薬 本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した。 ワルファリンカリウム プロトンポンプ阻害薬 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。 オメプラゾール ミダゾラム 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。 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 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。 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。 スルホニル尿素系血糖降下薬 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。 トルブタミド ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 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。 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩 メサドン塩酸塩 本剤との併用により、メサドンの C_{max} が30.7%、AUC が47.2%増加した。 </p>

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覽表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
和物 抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水 和物 エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ	5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	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。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン メサドン	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUC が51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンのAUC が144%上昇したとの報告がある（オキシコドン経口剤）。	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。
ブプレノルフィン セレギリン ガラントミン モザバブタン トルバブタン エレクトリプタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト	・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンの C_{\max} 及び AUC がそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	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。
		経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニル ノルエチステロン・エチニルエストラジオール 本剤との併用により、これらの薬剤の 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。
		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。

1.7 同種同効品一覽表

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤			注射用ポリコナゾール
	エバスチン サキナビル ダルナビル マラビロク			
	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。	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。	
	タダラフィル シアリス <u>ザルティア</u>	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）。		
	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。		
	<u>シメプレビル</u>	<u>シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</u>		
	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。	
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の CYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると	

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

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤			注射用ポリコナゾール
			考えられる。	
	ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれることがある。	本剤の CYP3A4及び P 糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されと考えられる。	
	アピキサバン	アピキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤の CYP3A4及び P 糖蛋白阻害作用により、アピキサバンの代謝及び排泄が阻害されと考えられる。	
	ジゴキシン ブスルファン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20%減少したとの報告がある。	機序不明	
	併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。			
	クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールの C _{max} 及び AUC がそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤の CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
	併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。			
インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。		

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

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。
	カルバマゼピン エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	
	リファンピシン フェニトイン イソニアジド フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。
	併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	
	メロキシカム	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムの C_{max} 及び AUC がそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。
4. 副作用		4. 副作用

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール																																				
	<p>＜承認時＞</p> <p>承認時までに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。</p> <p>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。</p> <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> <p>＜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＞</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	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%)	<p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) 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（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注1)}）、多形紅斑（頻度不明^{注1)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>
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%)																																			

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール																
		<p>中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>12) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）：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。</p> <p>13) 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、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。</p> <p>14) 低血糖（頻度不明^{注1)}）：重篤な低血糖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。</p> <p>15) 意識障害（頻度不明^{注1)}）：意識消失、意識レベルの低下等の意識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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>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。</p> <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></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</td><td></td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}	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	
	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}															
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																

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール			
				量	
		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	眼の異常感、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、網膜滲出物、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、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	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、腭炎、舌浮腫、腹膜炎
		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
		肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
		感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
		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	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
		筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
		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、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

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

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール			
					路症候群、末梢性ニューロパチー
		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		咯血	
		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、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、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。					
1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー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		—			

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。

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

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤			注射用ポリコナゾール
	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、多形紅斑（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）、多形紅斑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。			
	2) その他の副作用			
		5%以上	5%未満	頻度不明
	感染症			鼻炎
	過敏症			血管浮腫
	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	
	精神神経系		頭痛、不安、傾眠、発声障害、めまい	錯感覚、末梢神経障害、感覚鈍麻、不眠、錯乱状態、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、頻脈、高血圧、低血圧	
呼吸器		呼吸困難	咽喉頭疼痛、咳嗽	
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	

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤				注射用ポリコナゾール
	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	
	皮膚	発疹	そう痒症、紅斑、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹	白血球破碎性血管炎、蕁麻疹、脱毛、光線過敏性反応、紅斑性発疹	
	腎臓		尿検査異常、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	
	血液		赤血球減少、白血球減少、血小板減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	顆粒球減少、好中球減少	
	生殖器			勃起不全、月経異常	
	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、耳鳴、難聴、味覚異常、胸痛、高血糖、多汗症、顔面浮腫	
	臨床検査		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、総蛋白増加、総コレステロール増加、CK(CPK)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					

1.7 同種同効品一覧表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	<p>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。</p> <p>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。〕</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 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1000 mg から3000 mg 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。</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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10 mg/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100 mg/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。〕 (1)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）。</p> <p>7. 小児等への投与 (1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。 (2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。</p> <p>8. 過量投与 外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg 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。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 調製時：本剤を注射用水19 mL に溶解した液（濃度10 mg/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0.5～5 mg/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</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
	<p>る可能性がある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3) 投与方法</p> <p>(1) 本剤1アンブ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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 1時間かけて全量投与する（投与速度が1 mL/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）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>イジオゾール・3号、アクチット注、ラクテック G 注、ポタコール R</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 本剤は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19 mLを注入することができる。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。</p>
	<p>10. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>2) 1ヵ月間静脈内投与試験において、ラットでは7.5 mg/kg/日以上、イヌでは2.5 mg/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。</p> <p>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。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(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4.5 µg/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4.5 µg/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。</p> <p>(2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。</p>

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 3 同種同効品一覧（イトラコナゾール注射剤、注射用ポリコナゾール）（つづき）

一般的名称	イトラコナゾール注射剤	注射用ポリコナゾール
添付文書の 作成年月日	<u>2014年6月改訂（第12版）</u>	<u>2014年10月改訂（第14版）</u>
備考	下線部：前版からの改訂箇所	下線部：前版からの改訂箇所

1.7 同種同効品一覧表

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2014年10月作成

日本標準商品分類番号
876179

キャンディン系抗真菌剤

	50mg バイアル	70mg バイアル
承認番号	22400AMX00036000	22400AMX00037000
薬価収載	2012 年 4 月	
販売開始	2012 年 4 月	
国際誕生	2000 年 12 月	

劇薬

処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋
により使用すること

貯法：2～8℃

使用期間：2年

使用期限：外箱に表示

カンサイダス®点滴静注用50mg
カンサイダス®点滴静注用70mgCANCIDAS® for Intravenous Drip Infusion 50mg, 70mg
注射用カスポファンギン酢酸塩

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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 70mg
剤形		バイアル	
有効成分の名称		カスポファンギン酢酸塩	
含量 ^{注)} （カスポファンギンとして）		54.6mg	75.6mg
添加物 ^{注)}	精製白糖	39.0mg	54.0mg
	D-マンニトール	26.0mg	36.0mg
	氷酢酸	2.0mg	2.7mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
pH		5.0～7.0	
性状		白色の塊又は粉末	

注) 各バイアルには調製時の損失を考慮し、カスポファンギン及び添加物が過量充填されている。最終溶解液には 50mg 又は 70mg 相当量のカスポファンギンがそれぞれ含まれている。

【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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 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。
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】

<成人>

1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
通常、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、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、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/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。

<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. 成人に対しては、下記の点に注意すること。

(1) 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〕

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

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。

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。

(2) 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〕

3. 小児に対しては、下記の点に注意すること。

(1) 3ヵ月未満の患者では血中濃度が高くなる可能性があるため、3ヵ月未満の患者に投与する際は減量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕

(2) 小児の肝機能障害患者に対する検討は行われていない。

(3) 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/m²の1日1回投与を検討すること。なお、1日用量として70mgを超えないこと。〔「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同時に点滴静注を行わないこと。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを生理食塩水又は乳酸リンゲル液でフラッシュすること。〔他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで同時に点滴静注を行った場合のデータはない。〕

<点滴静注の調製法>

1. 成人

(1) バイアル中の本剤の溶解：

バイアルを常温に戻し、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。

点滴静注の調製法

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 の溶剂量	希釈後の本剤の濃度	
			通常の調製 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	0.28 mg/mL	推奨しない [‡]
	50mg バイアル 2本 [§]	14mL	0.28 mg/mL	推奨しない [‡]
50mg	70mg バイアル 1本 [§]	7mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL
	50mg バイアル 1本	10mL	0.20 mg/mL	0.47 mg/mL
35mg (中等 度肝機 能障害 用)	70mg バイアル 1本	5mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL
	50mg バイアル 1本	7mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/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。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

2. 小児

(1) 患者の体表面積（BSA）に基づく1日1回の用量の計算：

本剤投与前に患者の体表面積（BSA）に基づいて用量を計算する。〔Mosteller式によるBSAの算出方法は、【薬物動態】の項参照〕

投与初日の用量（mg）は、BSA（m²）x 70mg/m²で計算し、投与2日目以降の用量（mg）は、BSA（m²）x 50mg/m²で計算する。

ただし、投与初日及び投与2日目以降の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mgを超えないこと。

(2) バイアル中の本剤の溶解：

バイアルを常温に戻し、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。

(3) 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。バイアル中で溶解した本剤の溶液から計算した用量に相当す

る必要量〔(1) 項参照〕を、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。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

薬物過敏症の既往歴のある患者。特に他のキャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には注意すること。

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〕

3. 相互作用

〔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〕	併用による本剤の AUC の増加には、 <u>トランスポート</u> （OATP1B1）を介した本剤の肝取り込みの阻害が関与していると考えられる。
タクロリムス	本剤をタクロリムスと併用した際、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。	機序不明
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。	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肝取

	いずれにおいても、リファンピシンの血中濃度に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、成人では本剤70mgの1日1回投与を、小児では本剤70mg/m ² （体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、 <u>70mgを超えないこと。</u>	り込みトランスポート（OATP1B1）を介した輸送過程が影響すると考えられる。
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、成人では本剤70mgの1日1回投与を、小児では本剤70mg/m ² （体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、 <u>70mgを超えないこと。</u>	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）

<成人>

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）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。

<小児>

国内第Ⅱ相非盲検試験では、本剤を投与された20例中10例（50.0％）に副作用が認められた。その主なものはALT（GPT）増加5例（25.0％）、AST（GOT）増加4例（20.0％）、肝機能異常3例（15.0％）、LDH増加2例（10.0％）、γ-GTP増加2例（10.0％）であった。

外国第Ⅱ相試験では、本剤を投与された171例中65例（38.0％）に副作用が認められた。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー（頻度不明）^{注1）}：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分行い、

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) 自発報告あるいは海外において認められている副作用であり頻度不明

(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（成人）及び国内第Ⅱ相非盲検試験（小児）で認められた副作用

	5%以上	1～5%未満
眼障害		眼そう痒症
胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、血便排泄、下部消化管出血、口の感覚鈍麻
全身障害及び投与局所様態		悪寒、発熱、血管穿刺部位炎症
肝胆道系障害	肝機能異常	
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 γ -GTP増加	血中Al-P増加、血中カリウム減少、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、好酸球数増加、LDH増加
代謝及び栄養障害		糖尿病
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神
皮膚及び皮下組織障害		発疹
血管障害		静脈炎、高血圧、血管障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		肺水腫
血液及びリンパ系障害		貧血
腎及び尿路障害		腎機能障害

（参考）

成人及び小児における外国第Ⅱ／Ⅲ相試験及び市販後に認められた副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注2)}
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐	
全身障害及び投与局所様態	悪寒、発熱		腫脹、末梢性浮腫
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中Al-P増加、血中カリウム減少	白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、結合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中マグネシウム減少	
代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カルシウム血症
神経系障害		頭痛	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、多汗症	
血管障害		潮紅、静脈炎	

注2) 外国の市販後に認められた副作用

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ので、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。ラットでは母動物に毒性があらわれる用量（5 mg/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。〕
- (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。〕

7. 小児等への投与

小児の臨床試験では、成人と比べALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、肝機能異常の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。また、国内の臨床試験では低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する投与経験はなく、2歳未満の小児患者に対する投与経験は少ない。

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

＜成人＞

(1) 単回投与¹⁾

日本人健康成人男性（各用量8名）にカスポファンギン20、40、70、100、150及び210mgを約60分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中カスポファンギン濃度は静脈内投与終了時にピークに達した。また静脈内投与終了後から血漿中カスポファンギン濃度推移は多相性の消失を示し、β相の消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は9.62～10.37時間、γ相の消失半減期（ $t_{1/2\gamma}$ ）（150及び210mgのみ算出した）は41.64～41.93時間であった。投与後1時間の血漿中濃度（ C_{1hr} ）、投与後24時間の血漿中濃度（ C_{24hr} ）及びカスポファンギンの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、用量比例性を示した。当該用量範囲における血漿クリアランス（ CL_p ）は、8.72～9.24mL/minであり、ほぼ一定であった。

注）本剤の承認された用量は、通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日は70mg又は50mgを1日1回、投与2日目以降は50mgを1日1回である。

(2) 反復投与²⁾

1) 日本人健康成人男性にカスポファンギン50及び100mgを1日1回14日間又は投与初日に70mg、第2日～第14日に50mgを1日1回反復静脈内投与したときの平均薬物動態パラメータを表1に、また平均血漿中濃度推移を図1に示す。

表1 日本人健康成人にカスポファンギンを1日1回14日間反復静脈内投与したときの平均薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量	例数	第1日	第14日	第14日／第1日
			幾何平均 (90%信頼区間)	幾何平均 (90%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
AUC_{0-24hr} ($\mu g \cdot hr / mL$)	50mg	6	71.09 (64.46, 78.41)	120.03 (109.01, 132.16)	1.69 (1.62, 1.76)
	70/50mg [‡]	6	106.61 (94.73, 119.98)	123.58 (111.60, 136.84)	1.16 (1.13, 1.19)
	100mg	6	141.19 (132.64, 150.30)	268.60 (243.45, 296.34)	1.90 (1.80, 2.00)
C_{1hr} ($\mu g / mL$)	50mg	6	8.93 (7.97, 10.01)	11.90 (10.68, 13.27)	1.33 (1.28, 1.39)
	70/50mg [‡]	6	14.44 (13.49, 15.45)	12.41 (11.25, 13.69)	0.86 (0.81, 0.91)
	100mg	6	17.21 (15.46, 19.15)	23.29 (21.73, 24.96)	1.35 (1.29, 1.43)
C_{24hr} ($\mu g / mL$)	50mg	6	1.14 (0.94, 1.38)	2.48 (2.22, 2.78)	2.17 (1.99, 2.38)
	70/50mg [‡]	6	1.53 (1.21, 1.94)	2.51 (2.08, 3.02)	1.64 (1.49, 1.81)
	100mg	6	2.28 (1.90, 2.73)	6.20 (5.25, 7.33)	2.72 (2.46, 3.01)
$t_{1/2\beta}$ (hr) [‡]	50mg	6	—	13.90 (1.56)	—
	70/50mg [‡]	6	—	13.77 (1.99)	—
	100mg	6	—	16.01 (2.87)	—

[‡] $t_{1/2\beta}$ は調和平均（ジャックナイフ標準偏差）

[‡] 第1日：70mg、第2日～第14日：50mg／日

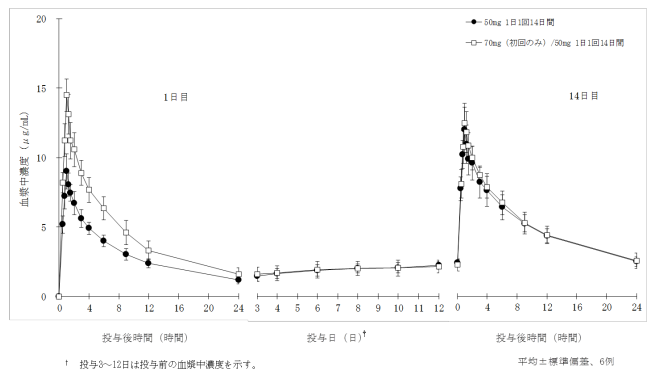


図1 日本人健康成人にカスポファンギンを1日1回14日間反復静脈内投与したときの平均血漿中濃度推移

2) 日本人健康成人男性に投与初日にカスポファンギン70mg、第2日～第14日に40又は50mgを1日1回14日間反復静脈内投与したとき、50mg投与では第2日までに定常状態に達した。

注）本剤の承認された用量は、通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日は70mg又は50mgを1日1回、投与2日目以降は50mgを1日1回である。

＜小児³⁾＞

日本人及び外国人小児患者にカスポファンギンを投与初日に70mg/m²（体表面積³⁾）、投与2日目以降50mg/m²（ただし1日用量として70mgを超えない）、1日1回約60分間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。なお、3カ月未満の小児患者の本薬の投与量は1日1回25mg/m²で、アムホテリシンB製剤と併用投与した。

表2 日本人及び外国人小児患者にカスポファンギンを1日1回反復静脈内投与したときの定常状態における平均薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人小児患者		外国人小児患者	
	例数	幾何平均 (95%信頼区間)	例数	幾何平均 (95%信頼区間)
0～2ヵ月 ¹				
AUC_{0-24hr} ($\mu g \cdot hr/mL$)	-	-	-	-
C_{1hr} ($\mu g/mL$)	-	-	12	11.1 ¹ (8.8, 13.9)
C_{24hr} ($\mu g/mL$)	-	-	11	2.4 ² (1.8, 3.4)
3ヵ月～1歳				
AUC_{0-24hr} ($\mu g \cdot hr/mL$)	-	-	10	142.60 (116.68, 174.29)
C_{1hr} ($\mu g/mL$)	-	-	10	18.39 ¹ (15.13, 22.35)
C_{24hr} ($\mu g/mL$)	-	-	10	1.90 ² (1.42, 2.54)
2～11歳				
AUC_{0-24hr} ($\mu g \cdot hr/mL$)	8	202.43 (159.74, 256.53)	35	145.99 (131.14, 162.52)
C_{1hr} ($\mu g/mL$)	9	25.96 ³ (20.20, 33.36)	55	17.17 ¹ (15.80, 18.66)
C_{24hr} ($\mu g/mL$)	10	3.62 ³ (2.38, 5.50)	57	2.41 ² (2.13, 2.72)
12～17歳				
AUC_{0-24hr} ($\mu g \cdot hr/mL$)	7	148.26 (93.86, 234.18)	22	142.64 (124.59, 163.30)
C_{1hr} ($\mu g/mL$)	8	15.88 ³ (10.25, 24.60)	29	15.12 ¹ (13.48, 16.95)
C_{24hr} ($\mu g/mL$)	8	3.01 ³ (1.87, 4.85)	30	2.96 ² (2.50, 3.50)

¹ 侵襲性カンジダ症と診断された又は強く疑われた3ヵ月未満の小児患者に対して本剤25 mg/m²を約1時間かけて1日1回投与した。すべての小児患者でアムホテリシンB製剤が併用投与された。

² 投与4日に得られた投与開始後1時間又は24時間の血漿中濃度

³ 投与4～14日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

⁴ 投与3～14日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

-: データなし

注) 患者の体表面積 (BSA) は以下に示すMosteller式により算出した。

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3,600}}$$

2. 分布⁴⁾

- (1) カスポファンギンはヒト血漿蛋白と高度に結合した (約97%)。また、ヒトで赤血球移行性は低かった。
- (2) 健康成人男性 (外国人) に [³H] -カスポファンギンを単回静脈内投与したとき、マスバランスの結果から、組織中放射能は投与後36～48時間で投与量の約92%であった。

3. 代謝⁴⁾

カスポファンギンは加水分解及び 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開環ペプチド体が非酵素的に生成されるほか、環状ペプチドを構成するアミノ酸への加水分解及びその誘導体への代謝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。

4. 排泄 (外国人データ) ⁴⁾

健康成人男性に [³H] -カスポファンギンを単回静脈内投与したとき、投与後27日で、投与放射能の約41%が尿中、

約34%が糞中に排泄された。未変化体の尿中排泄量はわずかであった (投与量の約1.4%)。

5. 肝機能障害患者 (外国人データ) ⁵⁾

- (1) 軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア5～6) にカスポファンギン70mg を単回静脈内投与したとき、健康成人と比べてカスポファンギンの AUC は約55%増加した。投与初日にカスポファンギン70mg、第2日～第14日に50mg を反復静脈内投与したとき、健康成人と比べて、第7日及び第14日のカスポファンギンの AUC の増加はわずかであった (21～26%)。
- (2) 中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア7～9) に投与初日にカスポファンギン70mg、第2日～第14日に35mg を反復静脈内投与したとき、第7日及び第14日のカスポファンギンの AUC は健康成人 (第1日: 70mg、第2日～第14日: 50mg を投与) と同程度であった。

6. 高齢者 (外国人データ)

- (1) 健康高齢者 (65歳以上) にカスポファンギン70mg を単回静脈内投与したとき、カスポファンギンの AUC は、健康若年成人と比較してわずかに増加した (約28%)。
- (2) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者又は侵襲性カンジダ症患者でも同様に、若年成人患者と比較して高齢患者でわずかな年齢の影響が認められた。

7. 薬物相互作用

In vitro 試験の結果からカスポファンギンは、肝取り込みトランスポーター (OATP1B1) の低親和性の基質であることが明らかとなった。また、チトクローム P450 (CYP) 系薬物代謝酵素の阻害剤では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の薬剤の CYP3A4代謝を誘導しなかった。カスポファンギンは P-gp の基質ではなく、また CYP によりほとんど代謝されなかった。

(1) シクロスポリンとの併用 (外国人データ) ⁶⁾

健康成人にカスポファンギン70mg を1日1回反復静脈内投与時にシクロスポリン4 mg/kg を単回又は3 mg/kg を12時間間隔で2回経口投与したとき、カスポファンギンの AUC は約35%増加した。カスポファンギンはシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) タクロリムスとの併用 (外国人データ) ⁷⁾

健康成人にカスポファンギン70mg を1日1回反復静脈内投与時にタクロリムス0.1mg/kg を12時間間隔で2回経口投与したとき、タクロリムスの投与後12時間の血中濃度は26%減少した。一方、タクロリムスはカスポファンギンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) リファンピシンとの併用 (外国人データ) ⁸⁾

健康成人にカスポファンギン50mg (静脈内投与) 及びリファンピシン600mg (経口投与) を1日1回14日間反復併用投与したとき、第1日にカスポファンギンの AUC は約60%増加した。リファンピシンの定常状態でカスポファンギンと併用した際は、カスポファンギンの C_{24hr} は約30%減少したものの、AUC 及び C_{1hr} はほとんど変化しなかった。一方、カスポファンギンはリファンピシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) 薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤との併用⁹⁾¹⁰⁾

母集団薬物動態解析の結果から、成人患者では薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤 (エファビレンツ、

ネビラピン、デキサメタゾン、フェニトイン及びカルバマゼピン）とカスポファンギンとの併用により、カスポファンギンの血中濃度は臨床的に有意に低下する可能性が示唆された。また、小児患者でも薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤（デキサメタゾン）との併用により、成人患者と同様、カスポファンギンの血中濃度は臨床的に有意に低下する可能性が示唆された。

(5) その他の薬剤との併用（外国人データ）^{11)~14)}

健康成人でイトラコナゾール、アムホテリシン B、ミコフェノール酸モフェチル又はネルフィナビルとカスポファンギンを併用した際、カスポファンギンの薬物動態はこれらの薬剤の影響を受けなかった。また、カスポファンギンはイトラコナゾール、アムホテリシン B 及びミコフェノール酸（ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物）の活性代謝物の薬物動態に影響しなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績

<成人¹⁵⁾>

カンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験を実施した。食道カンジダ症に対しては本剤50mgを、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症に対しては本剤50mg（投与初日のみ70mg）を1日1回投与した。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、食道カンジダ症では14日間（7～28日）、侵襲性カンジダ症では14日間（2～36日）、アスペルギルス症では29日間（8～84日）であり、臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

疾患別臨床総合効果[†]（Per Protocol Set）

真菌感染症疾患名		本剤 50mg又は70/ 50mg [‡] n/m [§] (%)	ミカファンギン 150mg n/m [§] (%)
カンジダ症	食道カンジダ症	6/6例	5/6例
	カンジダ血症	1/1例	—
	カンジダ腹膜炎	2/2例	1/1例
	合計	9/9例 (100%)	6/7例 (85.7%)
アスペルギルス症	慢性壊死性肺アスペルギルス症	9/20例	14/30例
	肺アスペルギローマ	5/10例	0/3例
	合計	14/30例 (46.7%)	14/33例 (42.4%)

[†] 群間の差異を統計的に検証することを目的とした試験ではない。
[‡] 食道カンジダ症患者に50mg、その他の感染症患者については投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与した。
[§] 総合効果の有効例数/解析対象例数

<小児³⁾>

カンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症の小児患者（3ヵ月～17歳）を対象とした第Ⅱ相非盲検試験を実施した。侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症に対して本剤50mg/m²（投与初日のみ70mg/m²、ただし1日用量として70mgを超えない）を1日1回投与した。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、侵襲性カンジダ症では14日間（2～31日）、アスペルギルス症では10.5日間（3～57日）であり、臨床試験成績の概要は、以下のとおりであった。

疾患別臨床総合効果（Full Analysis Set）

真菌感染症疾患名		本剤 70/50mg/m ² n/m [‡] (%)
カンジダ症	カンジダ血症	6/8 例
	肺カンジダ症	1/2 例
	カンジダ肝膿瘍	1/1 例
	カンジダ脾膿瘍	0/1 例
	合計	8/12 例 (66.7%)
アスペルギルス症	侵襲性アスペルギルス症	5/8 例 (62.5%)

[‡] 投与初日に70mg/m²を、投与2日目以降は50mg/m²を1日1回投与した（ただし1日用量として70mgを超えない）。
[‡] 総合効果の有効例数/解析対象例数

2. 外国臨床成績

<成人>

(1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症¹⁶⁾

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本剤50mg（投与初日のみ70mg）の1日1回投与とアムホテリシン B リポソーム製剤（3.0mg/kg）の1日1回投与との二重盲検比較試験を実施した。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には本剤又はアムホテリシン B リポソーム製剤の増量を可能とした（それぞれ70mg 又は5.0mg/kg）。投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では11日間（1～90日）、アムホテリシン B リポソーム製剤では10日間（1～91日）であり、総合効果の有効率は本剤33.9%（190/556例）、アムホテリシン B リポソーム製剤33.7%（181/539例）であった。

(2) 食道カンジダ症¹⁷⁾

食道カンジダ症患者を対象とした本剤50mg の1日1回投与とフルコナゾール200mg の1日1回投与との二重盲検比較試験を実施した。投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では8日間（1～20日）、フルコナゾールでは7日間（1～26日）であり、総合効果の有効率は本剤81.5%（66/81例）、フルコナゾール85.1%（80/94例）であった。

(3) 侵襲性カンジダ症¹⁸⁾

侵襲性カンジダ症患者を対象とした本剤50mg（投与初日のみ70mg）の1日1回投与とアムホテリシン B（非好中球減少患者に0.6～0.7mg/kg、好中球減少患者に0.7～1.0mg/kg）の1日1回投与との二重盲検比較試験を実施した。投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では11日間（1～28日）、アムホテリシン B では10日間（1～28日）であり、総合効果の有効率は本剤73.4%（80/109例）、アムホテリ

シン B 61.7% (71/115例) であった。

(4) 侵襲性アスペルギルス症¹⁹⁾

他の抗真菌薬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とした本剤50mg（投与初日のみ70mg）の1日1回投与の非盲検試験を実施した。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は25日間（1～162日）であり、総合効果の有効率は、44.6%（37/83例）であった。

<小児>

(1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症²⁰⁾

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者（2～17歳）を対象とした本剤50mg/m²（投与初日のみ70mg/m²）の1日1回投与（ただし1日用量として70mgを超えない）とアムホテリシン B リポソーム製剤（3.0mg/kg）の1日1回投与との二重盲検比較試験を実施した。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には本剤又はアムホテリシン B リポソーム製剤の増量を可能とした（それぞれ70mg/m²又は5.0mg/kg）。投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では9日間（3～36日）、アムホテリシン B リポソーム製剤では9日間（1～55日）であり、総合効果の有効率は本剤46.4%（26/56例）、アムホテリシン B リポソーム製剤32.0%（8/25例）であった。

(2) 食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症²¹⁾

食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及び他の抗真菌薬治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者（3ヵ月～17歳）を対象とした本剤50mg/m²（投与初日のみ70mg/m²）の1日1回投与（ただし1日用量として70mgを超えない）の非盲検試験を実施した。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、食道カンジダ症では32日間（－）、侵襲性カンジダ症では10日間（2～42日）、アスペルギルス症では38日間（6～87日）であった。総合効果の有効率は、食道カンジダ症に対して本剤100%（1/1例）、侵襲性カンジダ症に対して本剤81.1%（30/37例）、侵襲性アスペルギルス症に対して本剤50.0%（5/10例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{22)～29)}

カスポファンギン酢酸塩は、アスペルギルス属 (*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. nidulans*、*A. niger*、*A. terreus* を含む) 及びカンジダ属 (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. guilliermondii*、*C. kefyr* (旧名 *C. pseudotropicalis*)、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* を含む) に対して幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示す。カンジダ属に対しては殺菌的に作用し、アスペルギルス属には菌糸の伸長抑制作用を示す。

In vivo では、アスペルギルス属 (*A. fumigatus*) の播種性感染又は肺感染による免疫不全モデル（マウス、ラット）への非経口投与により、生存期間の延長が認められた。また、カンジダ属の播種性感染、並びに口腔咽頭及び消化器感染による免疫正常又は免疫不全モデル（マウス）への非経口投与により、生存期間の延長 (*C. albicans*) 又は標的器官からの除菌作用 (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*) がみられた。

2. 作用機序²⁵⁾

真菌（アスペルギルス属及びカンジダ属）細胞壁の主要構成成分である1,3-β-D-グルカンの生合成を阻害する。なお、

哺乳類の細胞は、1,3-β-D-グルカンを合成しない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カスポファンギン酢酸塩 (Caspofungin Acetate)

略 号：CPFG

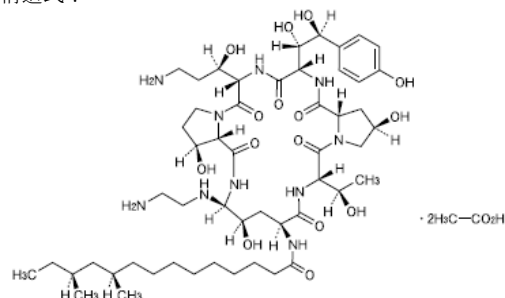
化学名：(10*R*,12*S*)-*N*-{(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14*aS*,15*S*,20*S*,23*S*,25*aS*)-12-[(2-Aminoethyl)amino]-20-[(1*R*)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,11,15-trihydroxy-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotetracosahydro-1*H*-dipyrrolo[2,1-*c*:2',1'-*f*][1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohenicosin-9-yl}-10,12-dimethyltetradecanamide diacetate

分子式：C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅・2C₂H₄O₂

分子量：1213.42

性 状：白色の粉末

構造式：



【包装】

カンサイダス®点滴静注用50mg：10バイアル

カンサイダス®点滴静注用70mg：1バイアル

【主要文献】

- 健康成人における単回投与試験（社内資料）
- 健康成人における反復投与試験（社内資料）
- 深在性真菌症（小児）を対象とした臨床試験（社内資料）
- Stone JA et al. : Antimicrob Agents Chemother., 48(3) : 815, 2004
- Mistry GC et al. : J Clin Pharmacol., 47(8) : 951, 2007
- シクロスポリンとの相互作用（社内資料）
- タクロリムスとの相互作用（社内資料）
- Stone JA et al. : Antimicrob Agents Chemother., 48 (11) : 4306, 2004
- 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、カルバマゼピンとの相互作用（社内資料）
- Li CC et al. : Antimicrob Agents Chemother., 55(5) : 2098, 2011
- イトラコナゾールとの相互作用（社内資料）
- アムホテリシン B との相互作用（社内資料）
- ネルフィナビルとの相互作用（社内資料）
- ミコフェノール酸モフェチルとの相互作用（社内資料）
- Kohno S et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 32(3) : 387, 2013
- Walsh TJ et al. : N Engl J Med., 351(14) : 1391, 2004
- Villanueva A et al. : Am J Med., 113(4) : 294, 2002
- Mora-Duarte J et al. : N Engl J Med., 347(25) : 2020, 2002
- Maertens J et al. : Clin Infect Dis., 39(11) : 1563, 2004

- 20) Maertens J et al. : *Pediatr Infect Dis J.*, 29(5) : 415, 2010
- 21) Zaoutis TE et al. : *Pediatrics.*, 123(3) : 877, 2009
- 22) *In vitro* 試験による抗真菌活性（社内資料）
- 23) *In vivo* 試験による抗真菌活性（社内資料）
- 24) Bartizal K et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 41(11):2326, 1997
- 25) Kartsonis NA et al. : *Drug Resist Updat.*, 6(4) : 197, 2003
- 26) Bowman JC et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 46(9) : 3001, 2002
- 27) Abruzzo GK et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 41(11) : 2333, 1997
- 28) Abruzzo GK et al. : *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(9) : 2310, 2000
- 29) van Vianen W et al. : *J Antimicrob Chemother.*, 57(4) : 732, 2006

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7556-x

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）	4
1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.1 用法・用量（案）	9
1.8.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	13
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	15

表一覧

	頁
表1.8: 1 日本人小児患者の疾患別臨床総合効果（074試験）（FAS）	6

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
C _{24 hr}	Plasma concentration at 24 hr postdose	投与後24時間の血漿中濃度
FAS	Full analysis set	Full analysis set
MITT	Modified Intention-To-Treat	Modified Intention-To-Treat

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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）

カスポファンギンは、「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）〕」を効能・効果とした成人患者への適応が、国内で2012年1月に製造販売承認されている。

国内の小児患者への適応拡大を目的として、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に本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する第Ⅱ相試験（074試験）を実施した。その結果、日本人小児患者の薬物動態は、日本人成人及び非日本人小児患者と類似しており、日本人小児患者の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。また本剤のカンジダ症又はアスペルギルス症の日本人小児患者に対する有効性がみられ、成人及び非日本人小児患者を対象とした臨床試験成績とおおむね類似することが示された。

これらの結果に基づいて、日本人小児患者に対して1.8.2.1に示す効能・効果（案）を設定した。以下に各適応症に対する設定根拠を示す。

食道カンジダ症

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）では、食道カンジダ症の小児患者は組み入れられなかったが、非日本人小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（043試験）では1例が組み入れられ、この症例は本剤の投与により有効性を示した。

日本人成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062試験）及び非日本人成人患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（020試験）では、食道カンジダ症に対する有効性（062試験100%：6/6例、020試験81.5%：66/81例）が示されている[2.5.4.2.1.2 項]。

以上より、日本人小児での食道カンジダ症の有効性は確認できなかったが、小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績に基づき、日本人小児患者でも食道カンジダ症に対する有効性が示されると考えることから、小児の効能・効果として「食道カンジダ症」を設定した。

侵襲性カンジダ症

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）では、最大の解析対象集団（以下、FAS）での侵襲性カンジダ症に対する有効率は、66.7%（8/12例）であり、カンジダ血症（6/8例）、肺カ

ンジダ症（1/2例）及びカンジダ肝膿瘍（1/1例）に対してカスポファンギンの有効性が認められた[表1.8: 1]。

非日本人小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（043試験）では、Modified Intention-To-Treat（以下、MITT）での侵襲性カンジダ症に対する有効率は、81.1%（30/37例）であった。組み入れられた患者の多くはカンジダ血症（28/34例）であるが、カンジダ腹膜炎を併発した1例でも有効性が確認された。

これらの小児試験の有効性成績は、成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062試験）及び外国第Ⅲ相試験（014試験）の侵襲性カンジダ症に対する有効性成績（062試験100%：3/3例、014試験73.4%：80/109例）とおおむね同様であった[2.5.4.2.1.1 項]。

以上より、小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績から、侵襲性カンジダ症に対する有効性が示されたことから、小児の効能・効果として「侵襲性カンジダ症」を設定した。

アスペルギルス症

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）では、FAS でのアスペルギルス症患者（侵襲性アスペルギルス症）に対する有効率は、62.5%（5/8例）であった[表1.8: 1]。

非日本人小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（043試験）では、MITT での侵襲性アスペルギルス症に対する有効率は50.0%（5/10例）であった。成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062試験）では、アスペルギルス症の成人患者（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）に対する有効率は、46.7%（14/30例）であり、非日本人成人患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（019試験）では、他の抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対する有効率が47.9%（46/96例）であった[2.5.4.2.2 項]。小児及び成人患者では組み入れられたアスペルギルス症の分類に違いはあるものの、カスポファンギンはいずれのアスペルギルス症に対しても有効性を示し、小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験の有効率はおおむね同様であった。

以上より、小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績から、アスペルギルス症に対する有効性が示されたことから、小児の効能・効果として「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）」を設定した。

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

非日本人小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（044試験）では、持続性発熱性好中球減少症に対する経験的治療の有効性について、カスポファンギンとアムホテリシン B リポソーム製剤を比較した。その結果、持続性発熱性好中球減少症に対する有効率は、カスポファンギン群で46.4%（26/56例）、アムホテリシン B リポソーム製剤群で32.0%（8/25例）であり、カスポファンギン群の有効率が数値的に高く、カスポファンギンの持続性発熱性好中球減少症の小児患者に対する有効性が示された。非日本人成人患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（026試験）では、持続性発熱性好中球減少症に対する有効率は、カスポファンギン群で34.2%（190/556例）、アムホテリシン B リポソーム製剤群で33.6%（181/539例）であり、持続性発熱性好中球減少症の非日本人小児患者に対するカスポファンギンの有効性成績は、非日本人成人患者とおおむね同様であった[2.5.4.2.3

項]。

カスポファンギンの標的治療効果は、既に食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の日本人成人患者、非日本人成人患者及び非日本人小児患者において確立している。また、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）では、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症に対する標的治療の有効性が示された。発熱性好中球減少症の患者で問題となる真菌感染症の原因真菌の多くはカンジダ属及びアスペルギルス属であることから、カスポファンギンは日本人小児の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対しても有効性を示すと考えられる。

以上より、小児の効能・効果として「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」を設定した。

表 1.8: 1 日本人小児患者の疾患別臨床総合効果（074 試験）（FAS）

真菌感染症疾患名		カスポファンギン 70/50 mg/m ^{2†} n/m [‡] (%)
カンジダ症	カンジダ血症	6/8 (75.0)
	肺カンジダ症	1/2 (50.0)
	カンジダ肝膿瘍	1/1 (100)
	カンジダ脾膿瘍	0/1 (0.0)
	合計	8/12 (66.7)
アスペルギルス症	侵襲性アスペルギルス症	5/8 (62.5)
† 投与初日に70 mg/m ² を、投与2日目以降は50 mg/m ² を1日1回投与した（ただし1日用量として70 mgを超えない）。		
‡ 総合効果の有効例数／解析対象例数		

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

1. 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。
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。

効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示す。

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の定義、本剤を使用する医師の要件及び起炎菌の同定は、本剤の適正使用の観点から小児でも記載する必要があると考える。このことから、成人と同様の「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定した。

侵襲性カンジダ症

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）及び非日本人小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（043試験）では、主にカンジダ血症が組み入れられ、その他の感染部位ではカンジダ腹腔内膿瘍（カンジダ肝膿瘍及びカンジダ脾膿瘍）及びカンジダ胸腔内感染（肺カンジダ症）が組み入れられた。カスポファンギンはこれらの症例に対して有効性を示すことが確認されたが、それ以外の侵襲性部位に対する有効性は検討されていないため、成人と同様の「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定した。

侵襲性アスペルギルス症

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（074試験）及び非日本人小児患者を対象とした外

国第Ⅱ相試験（043試験）で組み入れられた患者の多くは、前治療の抗真菌薬治療に対して無効又は不耐の患者であり、これらの小児患者に対してカスポファンギンは救済治療の有効性を示した。国内第Ⅱ相試験（074試験）では、一次治療に対するカスポファンギンの有効性が認められた症例が1例と限られているため、成人と同様の「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

<成人>

1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、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、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、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 $70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を、投与2日目以降は $50\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $50\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1日1回 $70\text{mg}/\text{m}^2$ （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70mg を超えないこと。

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

カスポファンギンの小児における用法・用量（案）の設定根拠を以下に示す。

カスポファンギンの小児の用法・用量は、小児患者を対象に本剤の安全性及び薬物動態を検討した外国第Ⅱ相臨床試験（2～17歳の小児患者：033試験、3～24ヵ月の小児患者：042試験）に基づき設定した[2.7.2.3.1 項]。033及び042試験の結果、小児患者（3ヵ月～17歳）にカスポファンギン $50\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回反復投与した際の血漿中薬物濃度は、成人患者に50 mg を1日1回投与した場合と類似しており、これらの小児患者での安全性及び忍容性は良好であった。このことから、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ の1日1回投与はカスポファンギンの維持用量として適切と判断した。また、深在性真菌症は重症化しやすく、死亡率が高い疾患であることから、カスポファンギンの血漿中薬物濃度が早期に有効血中濃度に達することが望ましいと考え、投与初日に負荷用量として $70\text{mg}/\text{m}^2$ を投与することとした。ただし、成人患者の承認最高用量を超えないよう、最大許容用量として1日70 mg までとした。

カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（043試験）及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療を検討した外国第Ⅱ相試験（044試験）では良好な安全性及び有効性が認められており、カスポファンギンを投与初日に負荷用量として

70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²を1日1回静脈内投与（1日用量として70 mgを超えないこと）することの適切性が確認された。

日本人小児患者でのカスポファンギンの薬物動態と安全性

国内第Ⅱ相試験（074試験）では、カスポファンギンを投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²を1日1回静脈内投与し、2～17歳の日本人小児患者から血漿中薬物濃度を測定した。その結果、2～17歳の日本人小児患者の薬物動態は、カンジダ症又はアスペルギルス症と診断された3ヵ月～17歳の非日本人小児患者（043試験）及び日本人成人患者（062試験）の薬物動態と類似していた。

国内第Ⅱ相試験（074試験）では、日本人小児患者に対するカスポファンギンの安全性及び忍容性が認められており、日本人成人患者及び非日本人小児患者とおおむね同様であった。また、日本人小児患者で認められた主な有害事象はいずれも成人及び非日本人小児で認められたものであり、日本人小児患者特有の安全性の懸念は認められていない。

食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症の用法・用量

国内第Ⅱ相試験（074試験）では、本剤を投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²を1日1回静脈内投与（1日用量として70 mgを超えないこと）した結果、侵襲性カンジダ症に対する総合効果の有効率が66.7%（8/12例）であった。074試験では食道カンジダ症の症例の組み入れはなかったが、074試験と同じ用法・用量により本剤を投与した外国第Ⅱ相試験（043試験）では、侵襲性カンジダ症に対する総合効果の有効率が81.1%（30/37例）であり、食道カンジダ症の1例は総合効果が有効であった。

一方、成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062試験）では、既承認の成人用量により、侵襲性カンジダ症の3例全例及び食道カンジダ症の6例全例で総合効果が有効であった。また、062試験と同じ用法・用量により本剤を投与した外国第Ⅲ相試験（014及び020試験）では、侵襲性カンジダ症に対する総合効果の有効率が73.4%（80/109例）、食道カンジダ症に対する総合効果の有効率が81.5%（66/81例）であった。

これらの小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績より、食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症の日本人小児患者への治療において、投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²を1日1回静脈内投与する用法・用量により、成人と同様の有効性が得られると考えられた。

したがって、カンジダ症の日本人小児患者に対するカスポファンギンの用法・用量は、投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m²（1日用量として70 mgを超えないこと）の1日1回投与とすることが適切と考え、添付文書（案）の用法・用量に記載した。

アスペルギルス症の用法・用量

国内第Ⅱ相試験（074試験）では、本剤を投与初日に負荷用量として70 mg/m²、投与2日目以降

は維持用量として、 50 mg/m^2 を1日1回静脈内投与（1日用量として 70 mg を超えないこと）した結果、アスペルギルス症に対する総合効果の有効率が62.5%（5/8例）であった。また、074試験と同じ用法・用量により本剤を投与した外国第Ⅱ相試験（043試験）では、アスペルギルス症に対する総合効果の有効率が50.0%（5/10例）であった。

成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062試験）及び外国第Ⅱ相試験（019試験）では、既承認の成人用量により、アスペルギルス症に対する総合効果の有効率はそれぞれ46.7%（14/30例）及び47.9%（46/96例）であった。

これらの小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績より、アスペルギルス症の日本人小児患者への治療において、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1日1回静脈内投与する用法・用量により、成人と同様の有効性が得られると考えられた。

したがって、アスペルギルス症の日本人小児患者に対するカスポファンギンの用法・用量は、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 （1日用量として 70 mg を超えないこと）の1日1回投与とすることが適切と考え、添付文書（案）の用法・用量に記載した。

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の用法・用量

上述のように、小児及び成人患者を対象とした国内及び外国試験成績から、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の日本人小児患者への本剤投与による標的治療の効果が示された。また、持続性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、標的治療の用法・用量を経験的治療の用法・用量として用いた場合、標的治療効果と同様に真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症への本剤の有効性が期待できると考える。実際に外国第Ⅱ相試験（044試験）では、本剤を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1日1回静脈内投与（1日用量として 70 mg を超えないこと）した結果、持続性発熱性好中球減少症に対する総合効果の有効率が46.4%（26/56例）であった。また、成人患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（026試験）では、既承認の成人用量により、持続性発熱性好中球減少症に対する総合効果の有効率は34.2%（190/556例）であった。

これらの小児及び成人患者を対象とした外国試験成績から、持続性発熱性好中球減少症の日本人小児患者への治療において、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1日1回静脈内投与する用法・用量により、成人と同様の有効性が得られると考えられた。

したがって、持続性発熱性好中球減少症の日本人小児患者に対するカスポファンギンの用法・用量は、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 （1日用量として 70 mg を超えないこと）の1日1回投与とすることが適切と考え、添付文書（案）の用法・用量に記載した。

カスポファンギンの増量

国内第Ⅱ相試験（074試験）では、カンジダ症及びアスペルギルス症の小児患者において、 50 mg/m^2 （体表面積）の投与により、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に、1日用量を 70 mg/m^2 （体表面積）まで増量することを可能とした。その結果、20例中3例で1日用量 70 mg/m^2 （体表面積）へ増量された。3例（侵襲性カンジダ症2例、侵襲性アスペルギルス症1例）は、いずれも総合効果が無効又は判定不能であったため、増量による有効性への影響はみられなかったが、良好な忍容性が示された。また、外国第Ⅱ相試験（043及び044試験）でも同様に、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の小児患者において、 50 mg/m^2 （体表面積）の投与により、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に、1日用量を 70 mg/m^2 （体表面積）まで増量することを可能とした。その結果、043試験では侵襲性カンジダ症で増量された4例中3例が有効であり、侵襲性アスペルギルス症で増量された1例は無効であった。044試験では持続性発熱性好中球減少症の小児患者で増量された2例とも無効であった。増量した6例中4例で増量後に1件以上の副作用が認められたが、いずれも投与を中止することなく回復し試験を完了した。

以上の結果から、「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1回 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」を添付文書（案）の小児の用法・用量に記載した。

1.8.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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. 成人に対しては、下記の点に注意すること。

- (1) 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〕

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

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。

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。

- (2) 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〕

3. 小児に対しては、下記の点に注意すること。

- (1) 3ヵ月未満の患者では血中濃度が高くなる可能性があるため、3ヵ月未満の患者に投与する際は減量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 小児の肝機能障害患者に対する検討は行われていない。
- (3) 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/m²の1日1回投与を検討すること。なお、1日用量として70mg を超えないこと。〔「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同時に点滴静注を行わないこと。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを生理食塩水又は乳酸リンゲル液でフラッシュすること。〔他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで同時に点滴静注を行った場合のデータはない。〕

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

以下の根拠から、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、「3. 小児に

対しては、下記の点に注意すること」を設定した。

- (1) 3ヵ月未満の非日本人小児患者を対象とした薬物動態試験（058試験）では、通常の小児用量の半量となる 25 mg/m^2 でカスポファンギンが1日1回投与された。3ヵ月未満の非日本人小児患者に対してカスポファンギン 25 mg/m^2 を1日1回投与したときの $C_{24 \text{ hr}}$ は、3ヵ月～17歳の非日本人小児患者にカスポファンギン 50 mg/m^2 を1日1回投与したときの $C_{24 \text{ hr}}$ と類似していた。このデータから、3ヵ月未満の小児患者ではカスポファンギンの血漿クリアランスが3ヵ月以上の小児患者より低いことが考えられる。この結果に基づき、3ヵ月未満の日本人小児患者に対する 50 mg/m^2 の1日1回投与ではカスポファンギンの血漿中濃度が高くなる可能性があるため、3ヵ月未満の日本人小児患者に本剤を投与する際には減量を考慮することを添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の小児の項に記載し、「薬物動態」の項に3ヵ月未満の非日本人小児患者の薬物動態パラメータを記載した。
- (2) 国内第Ⅱ相試験（074試験）では、肝機能障害を合併した小児患者が2例組み入れられたが、肝機能障害を有する小児患者に対して本剤の用量調節に関連した情報は明らかでない。小児の肝機能障害患者に対する検討は行われていないことを添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の小児の項に記載した。
- (3) 国内第Ⅱ相試験（074試験）では、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、カルバマゼピンを併用した患者はいなかった。非日本人小児患者で得られたデータを用いて薬物相互作用を検討した結果、カスポファンギンの非日本人小児患者での薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用はみられないことが示唆されたが、クリアランスの誘導作用を有するデキサメタゾンを併用した4例で、カスポファンギンの平均 $C_{24 \text{ hr}}$ の低下（44%）がみられた。小児患者でのカスポファンギン $C_{24 \text{ hr}}$ の低下を明確に結論付けることはできないが、クリアランスの誘導作用を有する薬剤の併用に関連した低下である可能性がある[2.7.4.5.3 項]。成人患者でカスポファンギンの薬物動態に関与している取込みトランスポーターは小児患者でも薬物動態へ関与する可能性が高いことから、成人患者でカスポファンギンの血漿中濃度の低下に関与する誘導作用を有する薬剤（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）は、小児患者でも同様な影響を示す可能性が高いと考えられることから、成人と同様に、「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、カルバマゼピンとカスポファンギンを併用する場合、カスポファンギン 70 mg/m^2 の1日1回投与を検討すること。なお、1日用量として 70 mg を超えないこと」を添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の小児の項に記載し、注意喚起した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請で追加改訂する箇所を下線で示す。

使用上の注意（案）			設定根拠
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。特に他のキ ャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴 のある患者には注意すること。			変更なし
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〕			変更なし
3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）			小児患者を対象とした外国臨床試験（033、 042、043及び044試験）の母集団薬物動態解 析の結果に基づき設定した。 ・ 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、カルバマゼ ピン
薬剤名等	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 化はみられなかつ 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〕	<u>併用による本 剤の AUC の増 加には、トラン スポーター （OATP1B1） を介した本剤 の肝取り込み の阻害が関与 していると考え られる。</u>	
タクロリム ス	本剤をタクロリム スと併用した際、 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 変化はみられなかつ た。〔「薬物動態」 の項参照〕本剤と タクロリムスを併	機序不明	

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）			設定根拠
	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	<p>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]</p> <p>リファンピシンと本剤を併用する場合、<u>成人では本剤70mgの1日1回投与を、小児では本剤70mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mgを超えないこと。</u></p>	<p>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肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）を介した輸送過程が影響すると思われる。</p>	
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	<p>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]</p> <p>これらの薬剤と本剤を併用する場合、<u>成人では本剤70mgの1日1回投与を、小児では本剤70mg/m²（体表面積）の1日1回投与を検討すること。ただし、小児の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mgを超えないこと。</u></p>	<p>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思われる。</p>	
<p>4. 副作用 臨床試験（治験） ＜成人＞</p>			<p>成人及び小児を対象としたそれぞれの国内臨床試験の成績（副作用）であることが分かるように記載した。また、小児の国内臨</p>

使用上の注意（案）	設定根拠												
<p>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）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。</p> <p>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。</p> <p>＜小児＞</p> <p><u>国内第Ⅱ相非盲検試験では、本剤を投与された20例中10例（50.0％）に副作用が認められた。その主なものはALT（GPT）増加5例（25.0％）、AST（GOT）増加4例（20.0％）、肝機能異常3例（15.0％）、LDH増加2例（10.0％）、γ-GTP増加2例（10.0％）であった。</u></p> <p><u>外国第Ⅱ相試験では、本剤を投与された171例中65例（38.0％）に副作用が認められた。</u></p>	<p>床試験成績（副作用）を記載した。</p>												
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー（頻度不明）^{注1)}：</p> <p>アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分行い、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。</p> <p>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。</p> <p>注1) 自発報告あるいは海外において認められている副作用であり頻度不明</p>	<p>変更なし</p>												
<p>(2) その他の副作用</p> <p><u>国内第Ⅲ相実薬対象二重盲検比較試験（成人）及び国内第Ⅱ相非盲検試験（小児）で認められた副作用</u></p> <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼そう痒症</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、腹部圧痛、下痢、<u>血便排泄、下部消化管出血、</u> <u>口の感覚鈍麻</u></td></tr><tr><td>全身障害及び</td><td></td><td>悪寒、発熱、<u>血管穿刺部位</u> 炎症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	眼障害		眼そう痒症	胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、 <u>血便排泄、下部消化管出血、</u> <u>口の感覚鈍麻</u>	全身障害及び		悪寒、発熱、 <u>血管穿刺部位</u> 炎症	<p>〔国内第Ⅲ相実薬対象二重盲検比較試験（成人）及び国内第Ⅱ相非盲検試験（小児）で認められた副作用〕</p> <p>成人及び小児のカンジダ症又はアスペルギルス症患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。成人適応の承認申請に際し得られた成人の臨床試験成績（副作用）と合わせて集計して記載した。</p>
	5%以上	1～5%未満											
眼障害		眼そう痒症											
胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、 <u>血便排泄、下部消化管出血、</u> <u>口の感覚鈍麻</u>											
全身障害及び		悪寒、発熱、 <u>血管穿刺部位</u> 炎症											

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）			設定根拠
投与局所 様態			（＜小児＞外国第Ⅱ相試験で認められた副作用） 外国で実施した第Ⅱ相臨床試験（033、042、058、043及び044試験）の成績を合算集計した結果に基づき記載した。
肝胆道系 障害	肝機能異 常		
臨床検査	ALT （GPT） 増 加、 AST （GOT） 増加、 <u>γ-GTP 増 加</u>	血中 Al-P 増加、血中カリウ ム減少、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、 <u>好酸球数増加、 LDH 増加</u>	
代謝及び 栄養障害		糖尿病	
神経系障 害		浮動性めまい、頭痛、失神	
皮膚及び 皮下 組織障害		発疹	
血管障害		静脈炎、高血圧、血管障害	
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		肺水腫	
血液及び リンパ系 障害		貧血	
腎及び尿 路障害		腎機能障害	
（参考） <u>成人及び小児における外国第Ⅱ／Ⅲ相試験及び市 販後に認められた副作用</u>			
	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注2)}
胃腸障害		下痢、悪心、 嘔吐	
全身障害 及び投与 局所様態	悪寒、発 熱		腫脹、末梢 性浮腫
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	

使用上の注意（案）				設定根拠
	加、血中カリウム減少	加、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、 <u>血中マグネシウム減少</u>		
代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カルシウム血症	
神経系障害		頭痛		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、多汗症		
血管障害		潮紅、静脈炎		
注2）外国の市販後に認められた副作用				
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ので、注意すること。				変更なし
6. 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（5 mg/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。〕 (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。〕				変更なし
7. 小児等への投与 <u>小児の臨床試験では、成人と比べ ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、肝機能異常の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。また、国内の臨床試験では低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する投与経験はなく、2歳未満の小児患者に対する投与経験は少ない。</u>				国内の小児患者を対象とした臨床試験において、低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する投与経験がなく、2歳未満の小児患者に対する投与経験は少ないため、安全性が確立していないことから設定した。 国内第Ⅱ相非盲検試験成績（074試験）に基づき記載した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 適用上の注意</p> <p>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。</p>	<p>変更なし</p>

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

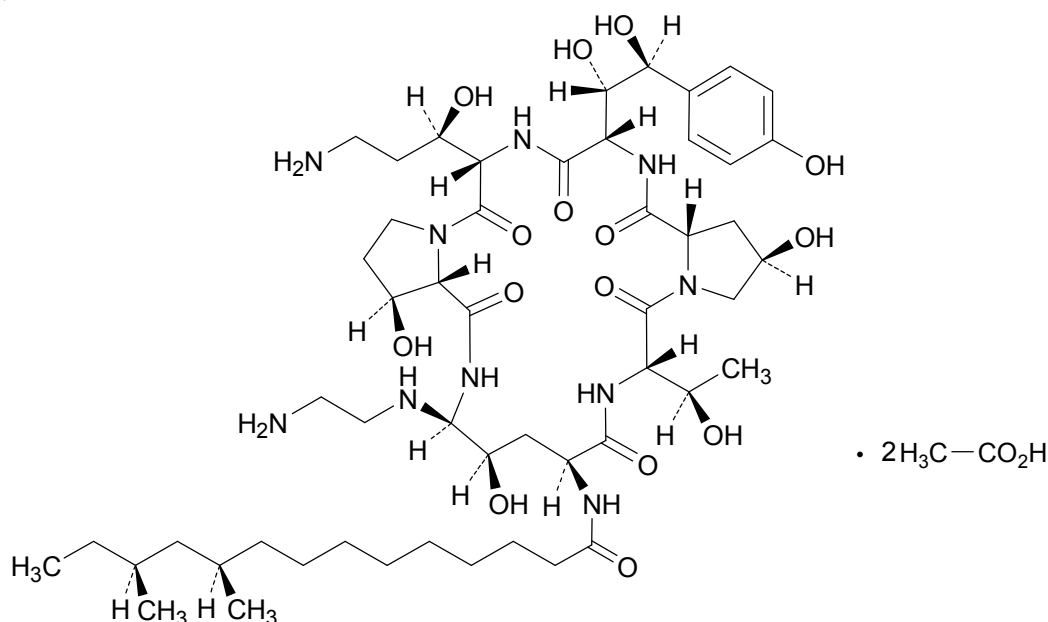
	頁
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 国際一般名 (INN)	2

1.9.1 一般的名称 (JAN)

日本における一般的名称 (JAN) は、平成 20 年 (2008 年) 11 月 14 日開催の医薬品名称専門協議において以下のように決定された。JAN 及び化学構造式は、医薬品の一般的名称について (薬食審査発0527第9号、平成22年5月27日) により以下のように通知された。

JAN	：	(日本名)	カスポファンギン酢酸塩
		(英 名)	Caspofungin Acetate
化学名	：	(日本名)	(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-アミノエチル)アミノ]-20-[(1 <i>R</i>)-3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル]-23-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1 <i>R</i>)-1-ヒドロキシエチル]-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1 <i>H</i> -ジピロロ[2,1- <i>c</i> :2',1'- <i>l</i>][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-9-イル}-10,12-ジメチルテトラデカンアミド 二酢酸塩
		(英 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

化学構造式：



1.9.2 国際一般名 (INN)

国際一般名 (INN) は、caspofungin として、r-INN List 42 (WHO Drug Information, 1999, Vol.13, No.3) に収載された。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

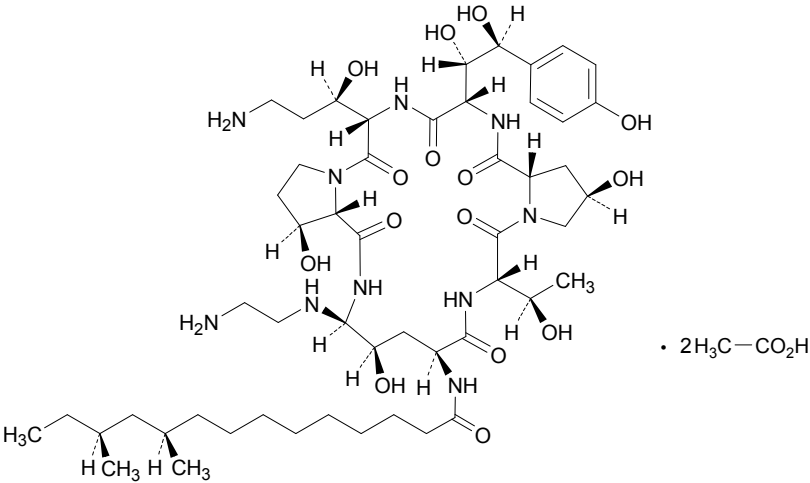
MSD 株式会社

目次

	頁
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	(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-アミノエチル)アミノ]-20-[(1 <i>R</i>)-3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル]-23-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1 <i>R</i>)-1-ヒドロキシエチル]-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1 <i>H</i> -ジピロロ[2,1- <i>c</i> :2',1'- <i>f</i>][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-9-イル}-10,12-ジメチルテトラデカンアミド (別名、カスポファンギン)、その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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)
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。
劇薬等の指定	劇薬：原体及び製剤
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：カスポファンギン酢酸塩</p> <p>製剤：カンサイダス点滴静注用50mg (1バイアル中カスポファンギン50 mg 含有) カンサイダス点滴静注用70mg (1バイアル中カスポファンギン70 mg 含有)</p>

毒性

急性 概略の50%致死量						
動物種	性	皮下 (mg/kg)		静脈内 (mg/kg)		
マウス	♀	200		19		
ラット	♀	150		38		

亜急性

動物種	投与 期間	投与 経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	5週	静 脈 内	♂ ♀	0.5、2、5	2	・ヒスタミンの遊離に起因 する症状(四肢の充血及び 腫脹、活動性低下、歩行失 調、横臥位) ・注射部位の刺激性変化(変 色、発赤、血管変性、表皮 壊死、血栓、皮下細胞浸潤、 皮下線維増加、皮下出血)
ラット	14週	静 脈 内	♂ ♀	0.5、2、5	2	・ヒスタミンの遊離に起因 する症状(四肢の充血及び 腫脹、活動性低下、歩行失 調、横臥位) ・注射部位の刺激性変化(静 脈拡張性消失、血栓、皮下 細胞浸潤、皮下線維増加、 皮下出血)
サル	5週	静 脈 内	♂ ♀	2、5、8	2	・注射部位の刺激性変化(静 脈拡張性消失、静脈の硬 化、皮膚壊死、血栓、皮下 線維増加、皮下出血) ・ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加 ・肝被膜下壊死
サル	5週	静 脈 内	♂ ♀	0.5、2、5	2	・ALT (GPT) 増加
サル	14週	静 脈 内	♂ ♀	0.5、2、5	2	・注射部位の刺激性変化(静 脈拡張性消失、静脈の硬 化、細胞浸潤、線維増加、 出血、血栓) ・ALT (GPT) 増加 ・肝被膜下癒痕

慢性

動物種	投与 期間	投与 経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	27週	静 脈 内	♂ ♀	1.8、3.6、7.2	1.8	・ヒスタミンの遊離に起因 する症状(四肢の充血及び 腫脹、活動性低下、歩行失 調) ・注射部位の刺激性変化(変 色、硬化、創傷、注射部位 下流域の腰リンパ節の変 色及び腫脹)
サル	27週	静 脈 内	♂ ♀	1.5、3、6	1.5	・注射部位の刺激性変化 ・ALT (GPT) 増加

副作用	副作用発現率 38.3% (23/60例) (臨床検査値異常を含む)		
	副作用の種類	例数	
	AST (GOT) 増加	6	(10.0%)
	ALT (GPT) 増加	5	(8.3%)
	高血圧	3	(5.0%)
	好酸球数増加	3	(15.0%)
	悪心	2	(3.3%)
	静脈炎	2	(3.3%)
	血中 AI-P 増加	2	(3.3%)
	血中カリウム減少	2	(3.3%)
	γ-GTP 増加	2	(3.3%)
	プロトロンビン時間延長	2	(3.3%) 等
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造		

追加

化学名・別名																			
構造式																			
効能・効果																			
用法・用量 (下線部：追加)	<p><成人></p> <p>1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、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。</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none">・ 食道カンジダ症 通常、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、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。 <p><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／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。</p>																		
劇薬等の指定																			
市販名及び有効成分・分量																			
毒性																			
副作用	<p>副作用発現率 50.0% (10/20例) (臨床検査値異常を含む)</p> <table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th></th></tr><tr><td>ALT (GPT) 増加</td><td>5</td><td>(25.0%)</td></tr><tr><td>AST (GOT) 増加</td><td>4</td><td>(20.0%)</td></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>3</td><td>(15.0%)</td></tr><tr><td>γ-GTP 増加</td><td>2</td><td>(10.0%)</td></tr><tr><td>LDH 増加</td><td>2</td><td>(10.0%) 等</td></tr></table>	副作用の種類	例数		ALT (GPT) 増加	5	(25.0%)	AST (GOT) 増加	4	(20.0%)	肝機能異常	3	(15.0%)	γ-GTP 増加	2	(10.0%)	LDH 増加	2	(10.0%) 等
副作用の種類	例数																		
ALT (GPT) 増加	5	(25.0%)																	
AST (GOT) 増加	4	(20.0%)																	
肝機能異常	3	(15.0%)																	
γ-GTP 増加	2	(10.0%)																	
LDH 増加	2	(10.0%) 等																	
会社																			

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

該当資料なし

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.1:PD001]	Nonclinical study to assess caspofungin pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy in a juvenile rodent model of disseminated candidiasis.	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2 吸収

該当資料なし

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3:1]	小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて	厚生省医薬安全局 審査管理課	平成12年12月15日医薬 審第1334号
[資料4.3:2]	Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections.	Katragkou A, Roilides E.	Curr Opin Infect Dis. 2011;24:225-9.
[資料4.3:3]	Mycoses in pediatric patients.	Steinbach WJ, Walsh TJ.	Infect Dis Clin North Am. 2006;20:663-78.
[資料4.3:4]	Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months.	Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al.	Pediatrics. 2006;117:84-92.
[資料4.3:5]	Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome.	Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K.	Pediatr Infect Dis J. 2000;19:499-504.
[資料4.3:6]	平成22年乳幼児身体発育調査 調査結果の概要	厚生労働省	[Internet] 厚生労働省, 2010 [cited 2013 Nov 8]. Available from http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html
[資料4.3:7]	平成23年度学校保健統計調査 2 調査結果の概要	文部科学省	[Internet] 文部科学 省,2011 [cited 2013 Nov 8]. Available from

			http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/kekka/k_detail/1319050.htm
[資料4.3:8]	Echinocandin antifungal drugs.	Denning DW.	Lancet. 2003;362:1142-51.

5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro -In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.2.1:P033]	MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A Multicenter, Open, Sequential Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 2 Separate Doses of	Merck & Co., Inc.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
	MK-0991 in Children With New Onset Fever and Neutropenia (Protocol 033).		
[資料5.3.3.2.2:P042]	MRL Clinical Study Report: A Multicenter, Open, Sequential Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 2 Separate Doses of Caspofungin Acetate in Children Between the Ages of 3 to 24 Months With New Onset Fever and Neutropenia (Protocol 042).	Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.3.2.3:P058]	MRL Clinical Study Report: A Multicenter, Sequential-Panel, Open-Label, Noncomparative Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Caspofungin Acetate in Neonates and Infants Less Than 3 Months of Age (Protocol 058).	Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.2:1]	Memo to Stone JA from Li C-C: Caspofungin Concentrations in Cerebrospinal Fluid (CSF): Data in Pediatric Patients from Merck Studies (Protocol 043, 044, 058) and an Outside	Merck & Co., Inc.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
	Investigator Study.		
[資料5.3.4.2:2]	MRL Drug Metablism & Pharmacokinetics Population Pharmacokinetics Report: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients (Protocols 033, 042, 043 and 044)	Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1:P044]	MRL Clinical Study Report: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparative Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Caspofungin Versus (Amphotericin B) Liposome for Injection as Empirical Therapy in Pediatric Patients With Persistent Fever and Neutropenia (Protocol 044).	Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.2.1:P074]	治験総括報告書：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カスポファンギンの安全性、有効性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、非対照試験	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.2.2:P043]	MRL Clinical Study Report: A Multicenter, Open-Label, Noncomparative Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Caspofungin Acetate in Children With Documented Candida or Aspergillus Infections (Protocol 043).	Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.6.1:PSUR01]	Pediodic Safety update report (PSUR) Reporting Interval: 14-Dec-2010 to 13-Dec-2012	Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料 5.3.6.2:PSUR02]	Pediodic Safety update report (PSUR) Addendum Report (AR) Reporting Interval: 14-Dec-2012 to 13-Jun-2013	Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料 5.3.6.3:PSUR03]	Pediodic Safety update report (PSUR) Supplemental Components Reporting Interval: 14-Dec-2012 to 13-Jun-2013	Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4:1]	小児感染症のすべて：Ⅲ 小児感 染症に対する抗微生物薬の使い方 を考える： 2. 抗真菌薬	森 雅亮	化学療法の領域 2009;25 S-1:1121-7.
[資料5.4:2]	IX. 感染症 160 真菌感染症	森 雅亮	小児内科 2006;38 増刊号:362-363.
[資料5.4:3]	第1章 深在性真菌症の診断と治 療のフローチャート：G 小児科領 域フローチャート	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 2007.協和企 画.2007:24-5.
[資料5.4:4]	The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults	Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA,	Clin. Infect. Dis. 2005;41:1232-9.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
	and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis	Walsh TJ, Feudtner C	
[資料5.4:5]	Epidemiology, Outcomes, and Costs of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children in the United States, 2000	Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ	Pediatrics 2006;117:e711-6.
[資料5.4:6]	小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討	森口 直彦、石田 也寸志、加藤 剛二、鬼頭 敏幸、篠田 邦大、水江 伸夫、他	日本小児血液学会雑誌 2007;21:19-24.
[資料5.4:7]	第3章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート解説:G 小児科領域	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 2007.協和企画.2007:109-11.
[資料5.4:8]	Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group.	Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.	Clin Infect Dis. 2002 ;34:7-14.
[資料5.4:9]	Antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals.	Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, et al.	Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:295-8.
[資料5.4:10]	Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates	Somer A, Torun SH, Salman N	Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011;9:347-55.
[資料5.4:11]	Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis.	Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, Kong L, Smith JG, Pikounis VB, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2333-8.
[資料5.4:12]	A Prospective, Multicenter Study of	Zaoutis TE, Jafri HS,	Pediatrics

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
	Caspofungin for the Treatment of Documented Candida or Aspergillus Infection in Pediatric Patients	Huang L-M, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al.	2009;123:877-84.
[資料5.4:13]	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Caspofungin Versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Therapy in Pediatric Patients With Persistent Fever and Neutropenia	Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al.	Pediatr Infect Dis J 2010;29:415-20.
[資料5.4:14]	Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis.	Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al.	Pediatr Infect Dis J 2004;23(12):1093-7.
[資料5.4:15]	Caspofungin (CAS) therapy (Tx) for neonates (Ns) with invasive candidiasis (IC) cared for at intensive care units (ICU) (abstract).	Odio CM, Castro CE, Vasquez S, Lazo J, Herrera ML	47th Annual ICAAC Meeting; 2007 Sep 17-20. Chicago, IL, 2007.
[資料5.4:16]	Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children	Steinbach WJ	Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1321-7.
[資料5.4:17]	Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents.	Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2005;49(11):4536-45.
[資料5.4:18]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Single-Center, Randomized, Open, 3-Parallel-Panel Study to Investigate the Effects of Rifampin or Nelfinavir on the Pharmacokinetics of Multiple Intravenous Doses of MK-0991 in Healthy Male Volunteers (Protocol 032).	Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4:19]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): An Open-Label, Randomized, 2-Parallel-Panel Study to Investigate the Effects of Rifampin	Merck & Co., Inc.	社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
	on the Pharmacokinetics of Multiple Intravenous Doses of MK-0991 in Healthy Male Subjects (Protocol 035).		
[資料5.4:20]	Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin.	Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al.	Antimicrob Agents Chemother 2004;48(11):4306-14.
[資料5.4:21]	MRL Population Pharmacokinetics Report: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-0991 in phase II patients with aspergillosis (summary only) (Protocol 019).	Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4:22]	MRL Population Pharmacokinetics Report (Summary): Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-0991 in patients with oropharyngeal and esophageal candidiasis (Protocols 003, 004, 007, and 020).	Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4:23]	Population Pharmacokinetics Report (Summary): Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in patients with invasive candidiasis (Protocol 014).	Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4:24]	MRL Population pharmacokinetics report (summary only) Drug Metabolism/CBARDs: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in empirical therapy patients (Protocol 026).	Merck & Co., Inc.	社内資料
[資料5.4:25]	Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: Importance of persistence	Louie A, Deziel M, Liu W, Drusano MF, Gumbo T, Drusano GL.	Antimicrob Agents Chemother 2005;49(12):5058-68.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
	of caspofungin in tissues to understanding drug activity.		
[資料5.4:26]	Pharmacokinetics (PK) of caspofungin (CAS) in six premature neonates (PNN) with invasive candidiasis (IC) at a neonatal intensive care unit (NNICU) [Abstract].	Odio CM, Pinto LE, Alfaro B, Vasquez S, Castro CE, Hernandez M, et al.	Presented at the 45 th annual ICAAC Meeting, December 16-19, 2005. Washington, (DC), 2005:LB-16.
[資料5.4:27]	Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin.	Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamazaki M, Stone JA, et al.	Drug Metab Dispos 2005;33(5):676-82.
[資料5.4:28]	Ontogeny of various solute carrier family (SLC) transporter expression in human pediatric liver biopsies [Abstract].	Tang L, Gupta M, Zamber C, Schuetz E, Meibohm B.	Clin Pharmacol Ther 2005;77(2):P95.
[資料5.4:29]	Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus.	Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al.	Clin Infect Dis. 2002 ;34:7-14.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.2 吸収

4.2.2.3 分布

4.2.2.4 代謝

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 In Vitro -In Vivo の関連を検討した試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.4 その他の試験報告書