

再審査報告書

平成 25 年 4 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ファンガード点滴用 50mg ②ファンガード点滴用 75mg ③ファンガード点滴用 25mg
有 効 成 分 名	ミカファンギンナトリウム
申 請 者 名 *	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症</u> <u>真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症</u> 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><u>1.成人</u> <u>アスペルギルス症：</u> 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして <u>50～150mg（力価）</u> 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 <u>300mg（力価）</u> を上限とする。</p> <p><u>カンジダ症：</u> 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして <u>50mg（力価）</u> を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 <u>300mg（力価）</u> 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 <u>50mg（力価）</u> を 1 日 1 回点滴静注する。 <u>点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg（力価）以下では 30 分以上、75mg（力価）を超えて投与する場合は 1 時間以上かけて行う。</u> <u>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。]</u></p> <p><u>2.小児</u> <u>アスペルギルス症：</u> 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして <u>1～3mg（力価）/kg</u> 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 <u>6mg（力価）/kg</u> を上限とする。</p> <p><u>カンジダ症：</u> 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして <u>1mg（力価）/kg</u> を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 <u>6mg（力価）/kg</u> 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： 小児にはミカファンギンナトリウムとして <u>1mg（力価）</u> を 1 日 1 回点滴静注する。 点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、1 時間以上かけて行う。 <u>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。]</u></p>
承 認 年 月 日 承認事項の一部 変更年月日 及びその事項	平成 14 年 10 月 8 日：①②製造販売承認取得 平成 18 年 4 月 20 日：③製造販売承認取得、①②小児に対する用法・用量の追加 平成 19 年 1 月 26 日：①②③造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防の効能・効果及び用法・用量の追加
再 審 査 期 間 **	成人 ①②：8 年、 ③：①②の残余期間（平成 18 年 4 月 20 日～平成 22 年 10 月 7 日） 小児 4 年（平成 18 年 4 月 20 日～平成 22 年 10 月 7 日） 予防 4 年（平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 1 月 25 日）

備考	<p>*平成 15 年 10 月 1 日に藤沢薬品工業株式会社から富山フジサワ株式会社へ製造承認を承継し、平成 17 年 4 月 1 日に製造承認をアステラス製薬株式会社が承継した。</p> <p>**平成 19 年 4 月 1 日付「薬食発第 0401001 号 新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に従い、成人の再審査期間が延長された。このことに伴い、小児用法・用量の再審査期間が成人と同様の再審査終了日（平成 22 年 10 月 7 日）まで延長された。</p>
----	---

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

ファンガード点滴用 50mg、ファンガード点滴用 75mg、ファンガード点滴用 25mg（以下、「本剤」という。）について、使用成績調査 1 件、特定使用成績調査 6 件が実施された。承認条件*及び指導事項**については、使用成績調査において検討された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

使用成績調査					
目的	使用実態下における本剤の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握。				
調査方法	連続調査方式	調査期間	平成 14 年 12 月～平成 17 年 11 月		
予定症例数	1,000 例	収集症例数	1142 例	調査施設	222 施設
特定使用成績調査					
(1) 呼吸器科領域におけるアスペルギルス症患者を対象とする調査					
目的	呼吸器科領域におけるアスペルギルス症患者の有効性と安全性を調査する。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	平成 15 年 4 月～平成 17 年 3 月		
予定症例数	50 例	収集症例数	116 例	調査施設	36 施設
(2) 血液疾患に合併した深在性真菌症患者を対象とする調査					
目的	血液疾患に合併した深在性真菌症患者の有効性と安全性を調査する。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	平成 15 年 4 月～平成 17 年 3 月		
予定症例数	100 例	収集症例数	186 例	調査施設	49 施設
(3) 造血幹細胞移植後の深在性真菌症患者を対象とする調査					
目的	造血幹細胞移植後の深在性真菌症患者の有効性と安全性を調査する。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	平成 15 年 4 月～平成 17 年 3 月		
予定症例数	50 例	収集症例数	91 例	調査施設	28 施設
(4) 外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症患者を対象とする調査					
目的	外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症患者の有効性と安全性を調査する。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	平成 15 年 4 月～平成 17 年 3 月		
予定症例数	100 例	収集症例数	180 例	調査施設	44 施設
(5) 臨床分離株の感受性分布調査					
目的	本剤の適応菌種での臨床分離株の薬剤感受性を測定し、耐性化の進行度を把握する。				
菌株収集期間	第 1 回：平成 15 年 1 月～平成 16 年 12 月、第 2 回：平成 17 年 1 月～平成 18 年 12 月				
調査予定菌種	<i>Candida</i> 属 (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i>) <i>Aspergillus</i> 属 (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. terreus</i>)				
(6) 血液疾患に合併した深在性真菌症で好中球が減少している患者を対象とする調査					
目的	血液疾患に合併した深在性真菌症で好中球が減少している患者の有効性と安全性を調査する。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	平成 17 年 4 月～平成 18 年 9 月		
予定症例数	300 例	収集症例数	541 例	調査施設	146 施設

*承認条件

本剤の安全性（特に 150mg/日を超える用量投与時の安全性）について、十分な市販後調査を実施すること。

**指導事項

本剤は新規の作用機序及び骨格を有する化合物であること、また、国内臨床試験において検討されている症例が少ないことから、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的として、適切

な使用成績調査を行うこと。また、市販後調査において以下の事項について特に留意すること。

- ・ 150mg を超える用量における有効性及び安全性
- ・ 80 歳以上の高齢者における安全性
- ・ 長期使用における安全性
- ・ 他剤との相互作用

2. 使用成績調査

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,142 例から契約期間外 33 例、担当医の協力が得られず有害事象の有無が不明であった 27 例、同一症例 5 例、連続性が確認できない 4 例、契約例数超過 1 例（重複あり）の理由で 68 例が除外され、1,074 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 1,074 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 28.5%（306/1,074 例、562 件）であり、承認時までの試験における副作用発現率 31.3%（21/67 例）と比較し高い傾向は認められなかった。主な器官別大分類別の副作用は、臨床検査 17.6%（189/1,074 例）、肝胆道系障害 7.3%（78/1,074 例）、血液およびリンパ系障害 3.1%（33/1,074 例）、代謝および栄養障害 2.9%（31/1,074 例）、腎および尿路障害 2.2%（24/1,074 例）であり、発現した主な副作用は、肝機能異常（54 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（47 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（43 件）、血中アルカリホスファターゼ（Al-P）増加（32 件）であった。発現した副作用の重篤性は、重篤 83 件、重篤でなく軽微でない（中等度）85 件、軽微 394 件であった。主な重篤な副作用は、肝機能異常 7 件、血小板数減少 5 件、黄疸、腎障害、腎機能障害、Al-P 増加が各 4 件、急性腎不全、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加が各 3 件認められ、このうち、転帰死亡の副作用は血小板数減少 1 件、黄疸 1 件、急性腎不全 2 件であった。これらの副作用は承認時に認められなかったが、市販後に当該事象が集積されたため、使用上の注意「重大な副作用」の項で既に注意喚起を行っており、現時点で新たな対応は不要と考えた。承認時に認められなかった副作用とその頻度は、肝胆道系障害 7.3%（78/1,074 例）、血液およびリンパ系障害 3.1%（33/1,074 例）、代謝および栄養障害 2.9%（31/1,074 例）、腎および尿路障害 2.2%（24/1,074 例）、感染症および寄生虫症 0.4%（4/1,074 例）、免疫系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害各 0.2%（2/1,074 例）、内分泌障害、眼障害、傷害、中毒および処置合併症各 0.1%（1/1,074 例）であった。これらについて申請者は以下のように説明した。血液障害については承認時、肝機能障害・黄疸及び急性腎不全については、それぞれ平成 15 年、平成 16 年に使用上の注意の「重大な副作用」の項において「定期的に検査を行うなど観察を十分行い、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」と注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える（その他の承認時に認められなかった副作用の検討については「5. 副作用及び感染症」の項参照）。

また、安全性解析除外症例における副作用発現率は、23.5%（16/68 例）であった。2 件以上認められた副作用は、肝機能異常 6 件、血中クロール減少 3 件、腎機能障害 2 件であり、これらは安全性解析対象症例においても認められた副作用であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、患者背景¹、投与状況²、併用薬剤の有無について検討され、

¹ 使用理由（診断名、菌種、病型）、真菌症の重症度、性、年齢、本剤投与開始時の受診区分、体重、基礎疾患/合併症の有無、本剤投与開始時の肝機能・腎機能、アレルギー歴の有無

その結果、副作用発現率に差が認められた要因は、使用理由（菌種）、真菌症の重症度、性、年齢、基礎疾患/合併症の有無、本剤投与開始時の肝機能、最大1日投与量、平均1日投与量、併用薬剤の有無であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

使用理由（菌種）別の副作用発現率は、アスペルギルス症 42.9%（70/163 例）、カンジダ症 22.5%（130/578 例）と、アスペルギルス症で高かったが、副作用発現率に差が認められた要因は見出せなかった。

真菌症の重症度別の副作用発現率は、重症 32.6%（84/258 例）、中等症 30.8%（178/578 例）、軽症 18.1%（43/237 例）で、重症患者ほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。真菌症を罹患する患者はコンプロマイズドホストであり、真菌症の重症患者ほど患者状態が悪いことが多いため、中等症、重症例における副作用発現率が高くなったと考えられた。

性別では、男性 31.3%（223/713 例）で女性 23.0%（83/361 例）よりも副作用発現率が高い傾向が認められた。因果関係が確実、可能性大、可能性有の副作用については、性別による副作用発現率に大きな差はなかった。因果関係が不明又は可能性小の副作用が女性に比べて男性に多かったことに関する要因は見出せなかった。

年齢では、50 歳以上 60 歳未満群の副作用発現率が 38.3%（49/128 例）であり、50 歳代以外の群 [19 歳以下 33.3%（2/6 例）、20 歳以上 30 歳未満 25.0%（7/28 例）、30 歳以上 40 歳未満 29.7%（11/37 例）、40 歳以上 50 歳未満 23.3%（10/43 例）、60 歳以上 70 歳未満 25.8%（66/256 例）、70 歳以上 80 歳未満 30.1%（104/346 例）、80 歳以上 24.8%（57/230 例）] に比べて副作用発現率が高かったが、年齢の増加と副作用発現率に関連性は認められなかった。

基礎疾患/合併症では、合併有 29.0%（305/1,050 例）が合併無 4.2%（1/24 例）に比べて副作用発現率が高かった。真菌症を罹患する患者の多くはコンプロマイズドホストで、重篤な基礎疾患/合併症を有している場合があり、患者状態が悪いため副作用発現率が高くなったと考えられた。

肝機能障害患者の副作用発現率は高度障害 23.8%（5/21 例）、中等度障害 28.9%（24/83 例）、軽度障害 32.5%（128/394 例）、正常 25.8%（147/570 例）であり、肝機能障害の程度により副作用発現が増加することはなかった。

最大1日投与量については、100mg/日超 150mg/日以下の投与量群で副作用発現率が 32.6%（114/350 例）と高かった。また、最大1日投与量及び平均1日投与量ともに投与量が多い症例ほど副作用発現率が高い傾向が認められた。カンジダ症とアスペルギルス症では本剤の用法・用量が異なることから、最大1日投与量及び平均1日投与量について、菌種別に検討を行ったところ、菌種別に見ると投与量別の副作用発現率に顕著な差はなかった。副作用発現率が高かったアスペルギルス症は 100mg/日超 150mg/日以下群に多く、カンジダ症は 50mg/日以下群、50mg/日超 100mg/日以下群に多かったことが、投与量が多いほど副作用発現率が高くなった要因と考えられた。併用薬剤の有無については「2-7 他剤との相互作用」の項参照。

2-2 重点調査項目

本調査の安全性の重点調査項目として、血液障害、肝機能障害、アナフィラキシー様症状の副作用発現状況が設定された。

² 投与期間、総投与量、最大1日投与量、平均1日投与量

血液障害、肝機能障害、アナフィラキシー様症状の副作用発現率は、それぞれ9.5% (102/1,074例)、16.8% (180/1,074例)、0.1% (1/1074例)であり、承認時までの副作用発現率はそれぞれ3.0% (2/67例)、6.0% (4/67例)、0% (0/67例)でいずれも本調査で副作用発現率が高い傾向が認められた。本調査で報告された重篤副作用は、肝機能異常7件、血小板数減少5件、黄疸、Al-P増加各4件、白血球数減少、 γ -GTP増加各3件、貧血、好中球数減少、肝障害、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加各2件等の計50件であった。これらの転帰は、回復13件、軽快14件、死亡4件、未回復19件であった。死亡4件については、血小板数減少、白血球数増加、肝不全、黄疸各1件であった。

これらについて申請者は以下のように説明した。

本調査の患者背景と承認時までの臨床試験において組入れられた患者背景を比較したが、本調査において副作用発現率が高くなるような特徴的な患者背景は認められず、血液障害、肝機能障害、アナフィラキシー様症状に関する副作用が本調査において承認時までよりも高い頻度で認められた原因は不明であった。これらの事象については既に使用上の注意の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、添付文書の副作用の項に副作用発現頻度の改訂以外には更なる安全対策は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、発現状況に特段の問題はないと判断したことから、安全性について現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

2-3 有効性

有効性の評価は、真菌症は細菌感染を併発しやすい等、薬効評価が難しい疾患であり、患者個々の病態に応じ検査も異なることから、統一した有効性評価基準はない。従って本調査においては各担当医が判定した総合臨床効果（有効、無効、判定不能）が有効性の評価とされた。安全性解析対象症例1,074例のうち、適応外使用50例（尿路の真菌感染11例、口腔内・咽頭部の真菌感染10例、予防的投与10例、その他19例）を除外した1,024例が有効性解析対象症例とされ、このうち判定不能の259例を除く765例における有効率（＝有効症例数/（有効性対象症例数－判定不能症例数） \times 100）は83.0%（635/765例）であり、承認時までの有効率³62.5%（35/56例）と比べて低い傾向は認められなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

承認時までの試験で対象とした患者は深在性真菌症の確定診断例及び臨床診断例であったが、日常診療下で実施した本調査では、確定診断例及び臨床診断例に限らず抗細菌薬不応性の発熱例等真菌症疑い例が含まれる。一般に、血液疾患に合併した深在性真菌症は確定診断後の標的治療では予後が不良となる場合が多く、深在性真菌症の診断治療のガイドラインにおいて、抗細菌薬不応性の発熱例等の真菌症疑い例に対して抗真菌薬治療を開始する経験的治療が推奨される。承認時までの試験に比べて、日常診療下で行った本調査においては、より早期に治療を開始した経験的治療例も調査対象症例としたため、有効率が高かったものとする。なお、真菌症疑い例で

³ 効果・安全性検討委員会にて統一的な観点から担当医による有効性判定の妥当性を検討し、担当医と委員会判定の見解が一致した判定を最終判定として採用した。

は真菌感染ではなかった症例も含まれると考えられるが、臨床現場では患者の病態を考慮し確定診断前の治療を優先する必要があることから、真菌感染ではなかった症例の影響を除外して有効性を算出することは不可能であった。また、有効性が判定不能であった 259 例のうち担当医コメントが記載された 73 例の有効性評価が判定不能の理由として、細菌感染等の合併や他治療の影響等で有効性評価が困難、治療途中での死亡、転院や短期投与等が挙げられた。真菌感染はコンブロマイズド宿主等の状態の悪い患者において発症する疾患であり、真菌症以外に多くの疾患・症状を合併し、併用薬剤、併用療法も多く施行されており、他の疾患領域に比べて有効性を判定することが難しい疾患の一つであることが判定不能例数が多くなった要因と考えられた。

有効性に影響を及ぼす要因について、安全性に影響を及ぼす要因と同じ項目について検討され、その結果、使用理由（診断名、菌種、病型）、真菌症の重症度、年齢、体重及び本剤投与開始時の肝機能、最大 1 日投与量、平均 1 日投与量、総投与量において有効性に差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

使用理由の診断名別の有効率は、カンジダ血症 88.5% (200/226 例) が最も高く、次いで肺カンジダ症 85.5% (171/200 例) であり、慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) 64.3% (18/28 例) が最も低かった。承認時までの有効率は例数が少ないもののそれぞれ 100% (3/3 例)、75.0% (6/8 例)、62.5% (10/16 例) であり、本調査と承認時までの有効性に顕著な差はなかった。菌種別では、カンジダ症 86.3% (390/452 例)、アスペルギルス症 70.8% (92/130 例) であった。承認時までの有効率は例数が少ないもののそれぞれ 100% (8/8 例)、64.7% (22/34 例) であり、本調査と承認時までの有効性に顕著な差はなかった。病型別の有効率は、真菌血症 87.8% (253/288 例) が高い傾向が認められたが、呼吸器真菌症 80.2% (291/363 例)、消化管真菌症 81.8% (18/22 例) といずれも 80%を超える有効率を示した。真菌症の重症度別では、軽症 88.0% (147/167 例)、中等症 84.9% (366/431 例)、重症 73.5% (122/166 例) と重症例の有効率が低い傾向が認められたが、承認までの有効率 62.5% (35/56 例) とほぼ同等の有効性が確認されたものと考えた。年齢については、19 歳以下 75.0% (3/4 例)、20 歳以上 30 歳未満 100% (16/16 例)、30 歳以上 40 歳未満 92.9% (26/28 例)、40 歳以上 50 歳未満 100% (26/26 例)、50 歳以上 60 歳未満 86.0% (80/93 例)、60 歳以上 70 歳未満 81.1% (146/180 例)、70 歳以上 80 歳未満 78.0% (195/250 例)、80 歳以上 85.1% (143/168 例) であった。70 歳以上 80 歳未満の群は他の年齢層に比べて有効率が低かったが、各群ともに約 80%の有効率が認められた。また、高齢者 (65 歳以上) の有効率は 80.4% (419/521 例) と非高齢者 (65 歳未満) 88.5% (216/244 例) よりも低い傾向が認められたが、いずれも 80%以上の有効率であった。体重については、40kg 未満 77.5% (55/71 例)、40kg 以上 50kg 未満 82.7% (139/168 例)、50kg 以上 60kg 未満 82.5% (146/177 例)、60kg 以上 90.1% (136/151 例) であり、60kg 以上群の有効率が他の体重群よりも高かった。60kg 以上群は、アスペルギルス症の患者が 9.9% (15/151 例) と 40kg 未満群の 31.0% (22/71 例) に比べて少なかったことが要因と考えられた。本剤投与開始時の肝機能では、正常 79.9% (334/418 例)、軽度障害 84.8% (239/282 例)、中等度障害 93.9% (46/49 例)、高度障害 100% (13/13 例)、不明 100% (3/3 例) であり、肝機能障害の程度が高い群で、有効率が低い傾向は認められなかった。肝機能正常では重度のアスペルギルス症患者の割合が 22.2% (93/418 例) であり、肝機能障害有の 10.8% (37/344 例) に比べて高かったことが要因と考えられた。投与量に関する項目 (最大 1 日投与量、平均 1 日投与量、総投与量) について、

投与量が多い程、有効率が低い傾向が認められた。本剤は通常用量としてアスペルギルス症には 50～150mg/日、カンジダ症には 50mg/日を投与し、重症又は難治性の場合には 300mg/日まで増量できるため、150mg/日以下で効果不十分の場合に増量される場合があり、高用量群には真菌症の重症例が多く含まれていることが有効率が低くなった要因である可能性が考えられた。

上記のとおり、日常診療下で実施した使用成績調査においても承認時までの臨床試験とほぼ同等の有効性が確認されており、特段の対応は必要ないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 150mg を超える用量における有効性及び安全性

安全性解析対象症例 1,074 例において、最大 1 日投与量が 150mg/日以下群の副作用発現率は 27.3% (267/979 例)、150mg/日を超えて投与された群の副作用発現率は 41.1% (39/95 例) であり、150mg/日を超えて投与された群の副作用発現率が高かった。150mg/日を超えて投与された症例に認められた主な副作用は、肝機能異常 10 件、AST 増加 8 件、ALT 増加 7 件等であった。なお、本剤の用法・用量において上限と定められている 300mg/日を超えて投与された症例はなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

150mg/日を超えて投与された群に認められた副作用は 150mg/日以下群においても発現が認められた副作用であり、また、発現した副作用に偏りはなかった。発現した副作用の重篤度や転帰について、中等度・重篤及び予後不良（未回復、後遺症有り、死亡）例が、150mg/日を超えて投与された群の副作用において高い傾向は認められなかった。150mg/日を超えて投与される治療に関しては、使用上の注意の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で「重症又は難治性の患者に対して 1 日 300mg（力価）まで増量した場合の安全性は十分に確立されていないので、観察を十分に行うなど慎重に行うこと、[国内では 1 日 150mg（力価）をこえる用量での使用経験がなく、また、海外でも 1 日 300mg（力価）の用量での使用経験が少ない。]」と注意喚起を行っているが、本調査の結果、150mg/日を超えて投与された症例における安全性について特段の問題はないと考えた。

有効性解析対象症例 1,024 例のうち判定不能症例を除く 765 例について、最大 1 日投与量が 150mg/日を超えて投与された 75 例の有効率は 69.3% (52/75 例)、150mg/日以下の投与症例 690 例の有効率は 84.5% (583/690 例) であった。使用理由（菌種）別に 150mg/日超で治療された症例は、カンジダ症では 6.4% (29/452 例) であり、アスペルギルス症では 20.8% (27/130 例) であった。また、150mg/日超には、使用理由（菌種）にかかわらず、真菌症の重症例が多く、150mg/日以下における重症例はカンジダ症で 18.9% (80/423 例)、アスペルギルス症 21.4% (22/103 例)、150mg/日超における重症例は、カンジダ症で 37.9% (11/29 例)、アスペルギルス症 25.9% (7/27 例) であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

150mg/日超では比較的アスペルギルス症が多く、また、真菌症の重症例が多く含まれていたことが、150mg/日超の有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。また、150mg/日超のうち、150mg/日以下から 150mg/日超に増量された 37 例の有効率は 54.1% (20/37 例)、150mg/日超で投与開始

された 38 例の有効率は 84.2% (32/38 例) であったことから、真菌症の重症例において初回投与時より 150mg/日超で治療することがより高い治療効果につながる可能性も示唆された。

機構は、申請者の説明を了承し、150mg/日を超えて 300mg/日までの用量における有効性及び安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-5 80 歳以上の高齢者における安全性

安全性解析対象症例 1,074 例について、80 歳以上の 230 例における副作用発現率は 24.8% (57/230 例) であり、80 歳未満の 29.5% (249/844 例) とほぼ同程度であった。80 歳以上の症例において認められた主な器官別大分類別の副作用発現率は臨床検査 14.8% (34/230 例)、肝胆道系障害 6.5% (15/230 例) であり、80 歳未満のそれぞれの副作用発現率 18.4% (155/844 例)、7.5% (63/844 例) との間に差は認められなかった。一方、腎および尿路障害の副作用発現率は 80 歳以上で 3.9% (9/230 例)、80 歳未満で 1.8% (15/844 例) であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

80 歳以上の症例では 80 歳未満に比べて、本剤投与開始時に腎機能障害を有する患者の割合は、80 歳以上の症例で 34.3% (79/230 例) と、80 歳未満の 25.1% (212/844 例) よりも多かった。本剤投与開始時の腎機能別の腎および尿路障害の副作用発現率では年齢間で顕著な差は認められなかった。本剤投与開始時の腎機能に障害のある患者で腎および尿路障害の副作用発現が多く認められたが、腎機能障害を有する患者に認められた腎および尿路障害 14 件のうち、本剤との因果関係が明確（可能性大）と担当医が判断した事象は腎障害 1 件であり、他は本剤との因果関係が小さい事象であった。使用上の注意の「高齢者への投与」の項において、「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」との注意喚起を行っており、現時点では本調査の結果を踏まえたさらなる対応は不要と考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、80 歳以上の高齢者における安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-6 長期使用における安全性

承認時までに投与された国内臨床試験における投与期間は 56 日であったこと、また、ラットの反復投与毒性試験で認められた肝毒性（13 及び 26 週間投与試験の 32mg/kg 投与群における肝変異細胞数の増加）については長期投与による影響が懸念されることから、57 日以上投与された症例を長期投与症例として安全性が検討された。

安全性解析対象症例 1,074 例において、57 日以上投与症例 34 例における平均投与日数は 89.3 日 ± 27.5 日（範囲：57～171 日）であった。57 日以上投与症例の副作用発現率は 50.0% (17/34 例)、57 日未満の副作用発現率は 27.8% (289/1,040 例) であったが、57 日以上投与症例において投与 57 日以降に発現した副作用は 3 例 3 件であり、副作用発現率は 8.8% (3/34 例) であった。投与開始 57 日以降に発現した副作用は、腎障害、脊椎圧迫骨折、肝機能検査異常各 1 件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

腎障害、肝機能検査異常は投与 57 日未満でも認められた副作用であり、脊椎圧迫骨折は、本剤以外の要因として長期座位にて負担が一点に集中したことがあげられた。以上より、本剤を長期

使用したことによる特有の副作用は認められておらず、本調査の結果を踏まえた更なる対応は不要と考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、長期使用における安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-7 他剤との相互作用

本剤は *in vitro* においてイトラコナゾールとの併用により拮抗作用（併用によりイトラコナゾールの *Cryptococcus neoformans* に対する抗真菌作用を減弱させた）が示されていたことから、市販後において他剤との併用に関する情報が収集された。

安全性解析対象症例 1,074 例について、併用薬剤有無別の副作用発現率は、併用薬剤有 29.3% (302/1,030 例) は、無 9.1% (4/44 例) に比べ高かった。薬剤別には 10%以上の割合で併用された薬剤での副作用発現率は、メロペネム三水和物 38.3% (75/196 例)、塩酸バンコマイシン 27.7% (36/130 例)、イミペネム・シラスタチンナトリウム 27.7% (33/119 例)、パニペネム・ベタミプロロン 25.7% (28/109 例) であり、メロペネム三水和物併用が高かった。これらについて申請者は以下のように説明した。

メロペネム三水和物併用により発現した副作用 115 件のうち、本剤との因果関係が確実及び可能性大と判定された副作用は 9 件であり、その内訳は肝障害、AST 増加各 2 件、汎血球減少症、肝機能異常、ALT 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加各 1 件であり、メロペネム三水和物非併用症例においても発現した副作用であった。可能性大と判定された以外の副作用 106 件のうち、98 件は本剤以外の要因（併用薬剤 46 件、基礎疾患・合併症 40 件等）が考えられるとされた。106 件の副作用の重篤度について、重篤、中等度、軽微な副作用はそれぞれ 16 件、15 件、75 件であり、主な重篤な副作用は、血液障害 6 件、肝機能障害 6 件であった。なお、使用上の注意から予測できない（未知）・重篤な副作用として、貧血、脳梗塞、出血性胃潰瘍、好中球数減少、白血球数減少、白血球数増加が各 1 件認められたが、メロペネム三水和物との相互作用が疑われる症例はなかった。また、メロペネム三水和物併用症例では、骨髄性白血病 19.9% (39/196 例) [非併用例 11.2% (98/878 例)]、悪性リンパ腫 9.7% (19/196 例) [非併用例 5.0% (44/878 例)]、骨髄腫 8.7% (17/196 例) [非併用例 2.6% (23/878 例)] 等の血液疾患を高率に合併していたことも要因として考えられた。

有効性解析対象症例 1,024 例のうち判定不能症例を除く 765 例について、本剤との併用の有無別の有効率は、併用薬無 86.1% (31/36 例)、併用薬有 82.9% (604/729 例) であり、顕著な差は認められなかった。また抗真菌薬を併用した症例の有効率は 72.7% (8/11 例)、抗細菌薬を併用した症例では 82.6% (470/569 例)、抗真菌薬及び抗細菌薬を併用した症例では 86.2% (50/58 例) であり、いずれも同程度であった。抗真菌薬の中で併用症例数が多かった薬剤の有効率は、アムホテリシン B 81.3% (26/32 例)、イトラコナゾール 81.5% (22/27 例)、フルコナゾール 92.3% (12/13 例) であり、他の抗真菌薬を併用した症例においても有効性はいずれも 80%以上であった。

申請者は、他剤併用時の安全性及び有効性に関して、本調査の結果に基づく新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要と判断するほどのエビデンスは得

られなかったが、今後も本剤との相互作用について情報収集し、適切に評価すべきと考える。

3. 特定使用成績調査

3-1 呼吸器科領域におけるアスペルギルス症患者を対象とする調査

3-1-1 安全性

安全性については、収集された 116 例から同一症例 1 例を除いた 115 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 33.0% (38/115 例) であった。主な器官別大分類別の副作用は、臨床検査 12.2% (14/115 例)、肝胆道系障害 9.6% (11/115 例) であった。3 件以上に認められた副作用の種類は、肝機能異常 10 件、Al-P 増加 7 件、発疹 4 件、AST 増加、リンパ球数減少各 3 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

リンパ球数減少は未知副作用であったが、いずれも軽微であった。肝機能障害関連の副作用については、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項において、「AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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」と注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える。

副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景⁴、投与状況²、併用状況⁵について検討されたが、いずれにおいても顕著な差は認められなかった。

3-1-2 有効性

有効性の評価は、アスペルギローマと CNPA、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) は病態が異なることから、総合臨床効果判定基準は、診断名別に判定された。

安全性解析対象症例 115 例のうち、調査対象外⁶ 22 例を除く 93 例が有効性解析対象症例とされた。93 例のうち、判定不能 11 例を除く 82 例における有効率は 62.2% (51/82 例) であった。診断名別の有効率は、アスペルギローマ 66.7% (20/30 例)、CNPA 62.0% (31/50 例)、IPA 0% (0/2 例) であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景⁷、投与状況²、併用状況⁵について検討されたが、いずれにおいても顕著な差は認められなかった。

以上の結果について、申請者は次のように説明した。

IPA は症例数が 2 例と少なく、アスペルギローマや CNPA と十分な比較はできなかった。本剤はアスペルギルス症に対し、安全性及び有効性に問題は認められず、呼吸器領域におけるアスペ

⁴ 診断名、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、アレルギー歴の有無

⁵ 前治療薬の有無、併用療法の有無、併用薬剤の有無

⁶ 1) ~4) の調査の対象でない症例

1) 本剤投与開始時にアスペルギルス症に起因する咳嗽、喀痰、血痰、咯血、腋下 37°C 以上の発熱のいずれの臨床症状も有さない症例

2) 本剤投与開始時に CRP 高値、白血球数増多、赤沈亢進のいずれの炎症所見も有さない症例

3) G-CSF 製剤、M-CSF 製剤、 γ -グロブリン製剤、及び副腎皮質ステロイド剤 (全身投与) を本剤と同日に投与開始した症例

4) 本剤投与開始時に以下のいずれの項目も満たしていない症例

・病巣局所の真菌学的検査又は病理組織学的検査によりアスペルギルス属が証明されている。

・胸部 X 線・CT 等により新たな陰影の出現や既存の陰影の増悪が確認され、かつ真菌の血清学的検査あるいは真菌学的検査からアスペルギルス症と疑われている。

・胸部 X 線・CT 等によりアスペルギローマを疑われる所見が認められている。

⁷ 診断根拠、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能

ルギルス症に対して有効な薬剤であることが確認された。

機構は、申請者の説明を了承し、呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対して安全性及び有効性に特段の問題はないと判断した。

3-2 血液疾患に合併した深在性真菌症患者を対象とする調査

3-2-1 安全性

安全性については、収集された 186 例が安全性解析対象症例とされ、副作用発現率は 28.0% (52/186 例、90 件) であった。主な副作用の種類は、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加各 11 件、LDH 増加、 γ -GTP 増加各 7 件、肝障害、Al-P 増加各 5 件であり、いずれも既知の副作用であり、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える、と申請者は説明した。

副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景⁸、投与状況²、併用状況⁹について検討され、その結果、診断名、年齢、その他の基礎疾患/合併症の有無において差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

診断名については、アスペルギルス症の副作用発現率が 50.0% (9/18 例) であり、アスペルギルス症以外 25.6% (43/168 例) に比べ高かった。アスペルギルス症 18 例中に副作用が発現した 9 例はいずれも IPA の症例であった。一般に IPA は肺アスペルギルス症の中でも最も急激な経過をたどる予後不良な疾患^{10,11}といわれており、このことが副作用の発現に影響した可能性が考えられた。年齢別の副作用発現率は、19 歳以下 50.0% (1/2 例)、20 歳以上 30 歳未満 42.9% (3/7 例)、30 歳以上 40 歳未満 0% (0/14 例)、40 歳以上 50 歳未満 60.0% (9/15 例)、50 歳以上 60 歳未満 26.8% (11/41 例)、60 歳以上 70 歳未満 14.6% (6/41 例)、70 歳以上 80 歳未満 31.3% (15/48 例)、80 歳以上 38.9% (7/18 例) であり、30 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 50 歳未満、60 歳以上 70 歳未満の症例で差が認められた。このうち 40 歳以上 50 歳未満では他の症例に比べ副作用発現率が高かったが、年齢の上昇に伴って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、40 歳以上 50 歳未満で認められた 9 例 16 件の副作用のうち、重篤の 2 件 (肝障害、AST 増加) はいずれも本剤と因果関係は「可能性小」と判断された。その他の基礎疾患/合併症については、合併有の副作用発現率は 32.8% (45/137 例) であり、合併無の 14.3% (7/49 例) に比べ高かった。血液疾患以外にも基礎疾患/合併症を有する患者は、より病態が重く基礎疾患/合併症に起因した症状等が発現しやすいこと、また、基礎疾患/合併症の治療のため併用薬剤が用いられていることが多く、このことが高い副作用発現率につながったと考えられた。なお、主な合併症の種類別の副作用発現率は、糖尿病 13.0% (3/23 例)、肺炎、病原体不明 47.8% (11/23 例)、その他の肝障害 27.3% (6/22 例) であった。肺炎、病原体不明の 11 例に発現した副作用の内容は、1 例を除きいずれも肝機能に関する事象であった。肺炎を合併している患者は肺炎治療のために複数の抗細菌薬を併用していることが多く、本剤との因果関係は明らかではないことから、これらが肝機能に影響を及ぼした

⁸ 診断名、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、血液疾患、その他の基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、アレルギー歴の有無

⁹ 前治療薬の有無、前治療薬 (抗真菌剤) の有無、併用療法の有無、併用薬剤の有無

¹⁰ 深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007 ; 62-73

¹¹ 侵襲性肺アスペルギルス症・アスペルギローマの治療 : 内科 Vol.94, No.5:875-879, 2004

可能性があると推察された。なお、肝機能関連の副作用 10 例のうち重篤と判断された症例は 1 例のみであった。

3-2-2 有効性

安全性解析対象症例 186 例のうち、併用薬違反 30 例、組入れ基準¹²に抵触 12 例、投与期間不足 11 例、適応外使用（カリニ肺炎合併）5 例、造血幹細胞移植例 2 例（重複あり）の計 49 例を除く 137 例が有効性解析対象症例とされた。137 例のうち、総合臨床効果が判定不能とされた 3 例を除く 134 例における有効率は 66.4%（89/134 例）であった。診断名別の有効率は、IPA 36.4%（4/11 例）、カンジダ血症 71.4%（5/7 例）、食道カンジダ症 100%（1/1 例）、気管支・肺カンジダ症 20.0%（1/5 例）、真菌症の疑い 71.2%（74/104 例）、真菌性肺炎 100%（3/3 例）、肺真菌症 0%（0/1 例）、真菌性肝脾膿瘍 50.0%（1/2 例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景¹³、投与状況²、併用状況⁹について検討され、その結果、診断根拠¹⁴、年齢、その他の基礎疾患/合併症、投与前後の好中球数に差が認められた。なお、血液疾患名については、各種疾患毎の症例数が少ないため検定は実施されなかった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

診断根拠別の有効率は、確定診断例 85.7%（6/7 例）、臨床診断例 A 44.8%（13/29 例）、臨床診断例 B 40.0%（2/5 例）、真菌症疑い例 59.5%（22/37 例）、抗細菌薬不応性発熱例 82.1%（46/56 例）であった。臨床診断例 A 29 例とその他の 105 例の IPA の割合は、それぞれ 24.1%（7/29 例）、3.8%（4/105 例）で、血液疾患以外の基礎疾患/合併症の割合は、それぞれ 82.8%（24/29 例）、69.5%（73/105 例）であった。即ち、臨床診断例 A では、IPA のような難治性で重篤な病態や、血液疾患以外にも基礎疾患/合併症を有している患者が多く、このことが有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。年齢については、65 歳以上の有効率が 57.5%（42/73 例）、64 歳以下が 77.0%（47/61 例）と比べ低かった。65 歳以上と 64 歳以下のその他の基礎疾患/合併症の割合はそれぞれ 79.5%（58/73 例）、63.9%（39/61 例）であり、IPA の割合はそれぞれ 9.6%（7/73 例）、6.6%（4/61 例）といずれも 65 歳以上で高かった。高齢者は血液疾患以外にも基礎疾患/合併症を有し、また、IPA のような病態が重く治療効果が得られにくい患者が多く含まれていたことが要因と考えられた。その他の基礎疾患/合併症については、合併有の有効率が 58.8%（57/97 例）であり、合併無の 86.5%（32/37 例）と比べ有効率が低かったが、基礎疾患/合併症の内容は、肺炎等であり、より重篤な病態であったことが影響したと考えられた。投与前後の好中球数については、投与前 $\leq 500/\mu\text{L}$ で、投与後 $\leq 500/\mu\text{L}$ 、 $500/\mu\text{L} < \sim \leq 1000/\mu\text{L}$ 、 $1000/\mu\text{L} <$ 、不明の有効率は、それぞれ 45.2%（14/31 例）、83.3%（5/6 例）、84.0%（21/25 例）、100%（2/2 例）であり、投与前後ともに $\leq 500/\mu\text{L}$ で推移している症例の有効率が低かった。好中球数減少状態は、重症感染症のハイリスク要因¹⁰であり、これらの

¹² 血液疾患患者のうち、本剤投与開始時に診断根拠として以下のいずれかの項目を満たす患者を対象とする。

1) 真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌が証明された患者
2) 臨床症状・所見から感染症状を認め、かつ真菌の血清学的検査所見又は胸部 X 線・CT・内視鏡検査等の画像所見から深在性真菌症と判断された患者
3) 抗細菌薬不応性の発熱（腋下 37.5℃以上）を有し、かつその他の臨床症状・所見から深在性真菌症と疑われた患者

¹³ 診断根拠、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、血液疾患、その他の基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、投与前好中球数、投与前後の好中球数

¹⁴ 診断根拠は、「確定診断例」：無菌部位から菌が検出された症例、「臨床診断例 A」：臨床症状・所見、画像所見、血清検査所見をもとに診断された症例、「臨床診断例 B」：臨床症状・所見、画像所見、喀痰・BALF からの真菌検出をもとに診断された症例、「真菌症の疑い例」：臨床症状・所見があり画像所見又は血清検査所見のいずれかから診断された症例、「抗細菌薬不応性発熱例」：抗細菌薬による治療を 3 日以上行っても発熱が継続しており CRP の所見をもとに診断された症例と定義した。

患者は治療効果が得られ難かったものと考えられた。

他の抗真菌薬についても好中球数減少状態の患者に対する有効率は26.0～50.1%¹⁵であった。これらの論文と本調査ではプロトコルが異なるため直接比較することはできないが、好中球数減少状態の患者における有効率が本剤で特に低いのではなく、病態による要因が大きいものと考えられた。なお、投与前 500/ μ L < \sim \leq 1000/ μ L、1000/ μ L <、不明の症例では有効率に差は認められなかった。

血液疾患患者で深在性真菌症ならびに抗菌療法不応症等による深在性真菌症の疑い症例に対する使用実態下において、特筆すべき副作用や副作用に影響を及ぼす要因は認められなかった。また、総合臨床効果判定基準により有効性を統一的に評価した結果、66.4%の総合臨床効果が得られ、有効性に影響を及ぼす要因の検討結果からも特に注意すべき要因項目はないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、血液疾患に合併した深在性真菌症患者に対する安全性及び有効性に特段の問題はないと判断した。

3-3 造血幹細胞移植後の深在性真菌症患者を対象とする調査

3-3-1 安全性

安全性については、収集された91例が安全性解析対象症例とされ、副作用発現率は35.2% (32/91例、57件)であった。主な副作用の種類は、ALT増加6件、肝機能異常、LDH増加各5件、肝障害、腎機能障害、AST増加、血中カリウム減少、 γ -GTP増加各3件あり、いずれも既知の副作用であり、既に使用上の注意で注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える、と申請者は説明した。副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景¹⁶、投与状況²、併用状況⁹について検討され、その結果、移植時病期、真菌感染発症時の無菌室の使用において差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

移植時病期については、初回治療前、初回寛解導入不能、寛解期、再発期、急性転化、その他の副作用発現率は、それぞれ20.0% (2/10例)、54.5% (12/22例)、32.4% (12/37例)、31.6% (6/19例)、0% (0/1例)、0% (0/1例)であり、初回寛解導入不能の副作用発現率が他の症例に比べ高かった。移植はできるだけよい状態(第1寛解期)で行われるのがよいとされているが、一般に非寛解時の移植は患者が不安定状態にあり、造血幹細胞移植ガイドラインでは積極的に移植は進められていない^{17,18,19}。このように患者の全身状態の悪さが副作用発現率に影響を及ぼした可能性が考えられた。真菌感染発症時の無菌室の使用については、使用があった症例の副作用発現率は43.6% (24/55例)、使用がなかった症例22.2% (8/36例)に比べ高かった。無菌室内に在室している患者の52.7% (29/55例)が好中球数回復前1000/ μ L未満の病態が不安定な患者であり、無菌室外の好中球数回復前1000/ μ L未満患者36.1% (13/36例)に比べ、副作用を発現し易い状態に

¹⁵ N Engl J Med 1999;340:764-771、Ann Int Med 2001;135:412-422、N Engl J Med 2002;346:225-234、N Engl J Med 2004;351:1391-1402

¹⁶ 診断名、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、血液疾患、その他の基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、アレルギー歴の有無、移植後から本剤開始までの日数、移植回数、移植時病期、移植の種類、HLA適合度、無菌室(class10000以下)の使用、真菌感染発症時の無菌室の使用、前処置(放射線)の有無、前処置(化学療法剤)の種類、GVHD予防薬及び治療薬の有無、急性GVHDの有無、慢性GVHDの有無、生着状況

¹⁷ 造血細胞移植マニュアル；第2版改訂版：14-17, 30-31, 366-367, 2002.

¹⁸ Biggs JC et al., Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. Blood . 80: 1090-1093, 1992.

¹⁹ 医師と看護師のための造血幹細胞移植；22-23, 2003.

あった患者が多かったものと考えられた。

3-3-2 有効性

安全性解析対象症例 91 例のうち、組入れ基準²⁰に抵触 13 例、併用薬違反 12 例、投与期間不足 5 例、有効性評価が不明確 1 例（重複あり）の計 27 例を除く 64 例が有効性解析対象症例とされた。64 例のうち、総合臨床効果が判定不能とされた 1 例を除く 63 例における有効率は 71.4%(45/63 例)であった。診断名別の有効率は、IPA50.0% (1/2 例)、アスペルギルス症疑い 0% (0/1 例)、カンジダ血症 100% (1/1 例)、気管支・肺カンジダ症 100% (1/1 例)、カンジダ腸炎 100% (1/1 例)、真菌症の疑い 71.4% (40/56 例)、肺真菌症 100% (1/1 例)であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景²¹、投与状況²、併用状況⁹について検討され、その結果、体重、移植の種類、投与前の好中球数、投与前後の好中球数に差が認められた。なお、血液疾患名については、各種疾患毎の症例数が少ないため検定は実施されなかった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

体重については、40kg未満、40kg以上 50kg未満、50kg以上 60kg未満、60kg以上の有効率は、それぞれ 100% (1/1 例)、57.1% (8/14 例)、90.0% (18/20 例)、64.3% (18/28 例)であり、体重と有効率に関連性は認められなかった。移植の種類別の有効率については、骨髄 79.3% (23/29 例)、末梢血 80.0% (16/20 例)、さい帯血 42.9% (6/14 例)で、さい帯血の有効率が低かった。さい帯血は一般に血球回復が遅く生着不全や生着前死亡もみられる²²。さい帯血症例とそれ以外の症例の投与前後の好中球数は、投与前 500/ μ L以下かつ投与後 1000/ μ L以下と低い値で推移している症例がそれぞれ 28.6% (4/14 例)、6.1% (3/49 例)であり、さい帯血症例には移植後の病態が重い患者が多かったことが有効率に影響したと考えられた。投与前好中球数別では投与前 \leq 500/ μ L、500/ μ L $<$ ～ \leq 1000/ μ L、1000/ μ L $<$ 、不明の有効率は、それぞれ 77.8% (21/27 例)、25.0% (1/4 例)、85.0% (17/20 例)、50.0% (6/12 例)であり、500/ μ L $<$ ～ \leq 1000/ μ Lで有効率が低かったが、症例数が少なく十分な考察はできなかった。また、投与前後好中球数別では、投与前 \leq 500/ μ Lで、投与後 \leq 500/ μ L、500/ μ L $<$ ～ \leq 1000/ μ L、1000/ μ L $<$ 、不明の有効率は、それぞれ 25.0% (1/4 例)、33.3% (1/3 例)、94.7% (18/19 例)、100% (1/1 例)であり、投与前後ともに \leq 500/ μ Lで推移している症例の有効率が低かった。好中球数減少状態は重症感染症のハイリスク要因¹⁰であり、これらの患者は治療効果が得られ難かったものと考えられた。造血幹細胞移植後に発症した深在性真菌症ならびに真菌感染症と疑われた症例に対する使用実態下において、特筆すべき副作用や副作用に影響を及ぼす要因は認められなかった。また、総合臨床効果判定基準により有効性を統一的に評価した結果、71.4%の総合臨床効果が得られ、有効性に影響を及ぼす要因の検討結果から、本剤投与前後ともに \leq 500/ μ Lで推移している症例の有効率は 25.0% (1/4 例)と低かったが、対象となった例数が少なく信頼区間が広いことから、有効率が低いとは言い切れないと考えられた。また、好

²⁰ 造血幹細胞移植患者のうち、本剤投与開始時に診断根拠として以下のいずれかの項目を満たす患者を対象とする。

- 1) 真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌が証明された患者
- 2) 臨床症状・所見から感染症状を認め、かつ真菌の血清学的検査所見又は胸部 X 線・CT・内視鏡検査等の画像所見から深在性真菌症と判断された患者
- 3) 抗細菌薬不応性の発熱（腋下 37.5°C以上）を有し、かつその他の臨床症状・所見から深在性真菌症と疑われた患者

²¹ 診断根拠、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、血液疾患、その他の基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、移植後から本剤開始までの日数、移植回数、移植時病期、移植の種類、HLA 適合度、無菌室（class10000 以下）の使用、真菌感染発症時の無菌室の使用、前処置（放射線）の有無、前処置（化学療法剤）の種類、GVHD 予防薬及び治療薬の有無、急性 GVHD の有無、慢性 GVHD の有無、生着状況、投与前好中球数、投与前後の好中球数

²² 必携造血細胞移植 わが国のエビデンスを中心に；227-232, 2004.

中球数減少状態の患者における有効率が本剤で特に低いのではなく、病態による要因が大きいものと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、造血幹細胞移植後の深在性真菌症患者に対する安全性及び有効性に特段の問題はないと判断した。

3-4 外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症患者を対象とする調査

3-4-1 安全性

安全性については、収集された 180 例から担当医の協力が得られず有害事象の有無が不明であった 2 例を除いた 178 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 20.8% (37/178 例、69 件) であり、主な副作用の種類は、肝機能異常、 γ -GTP 増加各 6 件、Al-P 増加 5 件、ALT 増加、血中ビリルビン増加、血小板数増加各 4 件、血中クロール減少、単球数増加各 3 件であった。このうち血小板数増加、血中クロール減少、単球数増加は未知であったが、いずれも軽微であった。肝機能障害関連の副作用については、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える、と申請者は説明した。

副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景⁴、投与状況²、併用状況⁹について検討され、その結果、年齢、本剤投与開始時の腎機能、併用状況において差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、19 歳以下 0% (0/7 例)、20 歳以上 30 歳未満 60.0% (3/5 例)、30 歳以上 40 歳未満 0% (0/15 例)、40 歳以上 50 歳未満 8.3% (1/12 例)、50 歳以上 60 歳未満 29.3% (12/41 例)、60 歳以上 70 歳未満 18.9% (7/37 例)、70 歳以上 80 歳未満 23.1% (9/39 例)、80 歳以上 22.7% (5/22 例) であり、30 歳以上 40 歳未満群で副作用発現率に差が認められたが、副作用が発現した症例はなかった。本剤投与開始時の腎機能については、腎機能障害患者の副作用発現率が 28.9% (22/76 例)、腎機能正常患者 14.7% (15/102 例) に比べ高かった。腎機能障害患者は腎機能正常患者比べ、手術、輸血、中心静脈内留置カテーテルをはじめとする併用療法が施行されていた割合が大きく、このことが副作用発現率に影響を与えた可能性が考えられた。併用状況については、前治療薬 (抗真菌薬) 「有」の副作用発現率が 39.1% (9/23 例) であり、「無」18.1% (28/155 例) に比べ高かった。前治療として抗真菌薬が使用されていた症例は、真菌感染の発症予防目的に投与していたものの真菌症が発症し本剤に切替えられた症例、あるいは前治療薬無効例等である可能性が考えられ、病態が重篤で副作用を発現しやすい患者であったと考えられた。また、併用療法「有」の副作用発現率は 24.5% (35/143 例) は、「無」5.7% (2/35 例) に比べ高かった。併用療法「有」で副作用が発現した 35 例は、23 例が中心静脈留置カテーテル、手術、輸血等のうち複数の併用療法が施行されていたことから、病態がより重い患者が多く含まれていた可能性が考えられた。

3-4-2 有効性

安全性解析対象症例 178 例のうち、調査対象外²³54 例、投与期間不足 18 例、有効性評価が不

²³ 調査対象外の症例

- 1) 本剤投与開始時の体温が腋下で 37.5°C 未満の症例
- 2) 本剤投与開始時に次の a) ~c) のいずれにも該当しない症例
 - a) 真菌学的検査又は病理組織学的検査によって原因真菌が証明されている症例
 - b) ハイリスク要因を有し、監視培養で真菌が複数部位から検出されている症例

明確1例（重複あり）の計66例を除く112例が有効性解析対象症例とされた。112例のうち、総合臨床効果が判定不能とされた12例を除く100例の有効率は72.0%（72/100例）であった。診断名別の有効率は、肺カンジダ症84.6%（22/26例）、カンジダ血症疑い63.6%（14/22例）、真菌血症疑い65.0%（13/20例）、その他71.9%（23/32例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景²⁴、投与状況²、併用状況⁹について検討されたが、いずれにおいても差は認められなかった。

以上について、申請者は次のように説明した。

外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症に対する使用実態下において、本剤の安全性及び有効性に問題は認められず、有効な薬剤であることが確認された。

機構は、申請者の説明を了承し、外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症患者に対する安全性及び有効性に特段の問題はないと判断した。

3-5 臨床分離株の感受性分布調査

調査期間において各臨床材料から分離、同定された *Candida* 属及び *Aspergillus* 属ともに目標症例数が収集された。その内訳は、*C. albicans*、*A. fumigatus* 各100株、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*、*C. guilliermondii*、*A. niger*、*A. flavus*、*A. terreus* 各50株、また、これらの菌種以外の *Candida* 属（Other *Candida* species）、*Aspergillus* 属（Other *Aspergillus* species）及び fluconazole（以下、「FLCZ」という。）耐性の *C. albicans* 各30株であった。

収集された菌株に対する本剤の感受性が測定され、MIC₉₀（μg/mL）の結果は表1、2のとおりであった。

表1. *Candida* 属に対する本剤の感受性

収集期間	承認前		本調査						参考 ²⁵
	平成13/10～平成14/8		平成15/1～平成16/12			平成17/1～平成18/12			平成14～平成20
	菌株数	MIC ₉₀	菌株数	平成15 MIC ₉₀	平成16 MIC ₉₀	菌株数	平成17 MIC ₉₀	平成18 MIC ₉₀	MIC ₉₀
<i>C. albicans</i> (FLCZ 耐性)	10	0.008	30	0.015		30	0.015		0.015 ²⁶
<i>C. albicans</i> (FLCZ 感性)	30	0.008	各50	0.015	0.015	各50	0.015	0.015	
<i>C. tropicalis</i>	19	0.031	50	0.03		50	0.03		0.03
<i>C. glabrata</i>	20	0.008	50	0.015		50	0.015		0.015
<i>C. parapsilosis</i>	14	1	50	2		50	2		2
<i>C. krusei</i>	0	—	50	0.25		50	0.25		0.25
<i>C. guilliermondii</i>	0	—	50	8		50	4		4
Other <i>Candida</i> species	10	0.063	30	1		30	0.5		—

c) ハイリスク要因を有し、β-Dグルカン陽性の症例

3) 抗細菌薬、G-CSF製剤、M-CSF製剤、γ-グロブリン製剤、及び副腎皮質ステロイド剤（全身投与）を本剤と同日に投与した症例

4) 適応菌種（カンジダ属、アスペルギルス属）以外の真菌による深在性真菌症の症例

²⁴ 診断根拠、性、年齢、本剤開始時の受診区分、体重、基礎疾患/合併症の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能、監視培養の colonization 部位数、監視培養の CI、ハイリスク要因数、ハイリスク要因

²⁵ 日本化学療法学会雑誌 2010, 58(1), 1-6

²⁶ FLCZ に対する耐性の有無は不明

表 2. *Aspergillus* 属に対する本剤の感受性

収集期間	承認前		本調査					
	平成 13/10～平成 14/8		平成 15/1～平成 16/12			平成 17/1～平成 18/12		
	菌株数	MIC ₉₀	菌株数	MIC ₉₀	MIC ₉₀	菌株数	MIC ₉₀	MIC ₉₀
<i>A. fumigatus</i>	5	0.031	100	0.015		100	0.015	
<i>A. niger</i>	10	0.016	50	0.015		50	0.008	
<i>A. flavus</i>	0	—	50	0.015		50	0.015	
<i>A. terreus</i>	5	0.008	50	0.015		50	0.015	
Other <i>Aspergillus</i> species	0	—	30	0.015		30	0.03	

これらの結果について、申請者は以下のように説明した。

本調査期間において、本剤の各菌種に対する MIC₉₀ に変化はなく耐性化は認められなかった。なお、承認前に収集した菌種に対する感受性測定結果を含め、Other *Candida* species 以外は MIC に変化はなく本剤の耐性化は認められなかった。Other *Candida* species に対しては本剤の感受性の低下がみられたが、これは Other *Candida* species には種々の菌種が混合していること、承認前の Other *Candida* species が 10 株と少なかったことによると考えられた。

以上から、本剤の *Candida* 属、*Aspergillus* 属に対する感受性は本剤承認前から本調査 4 年間において耐性化を生じていないと考えられた。また参考として、平成 14 年から平成 20 年の *Candida* 属 (*C. albicans* 265 株、*C. tropicalis* 136 株、*C. glabrata* 100 株、*C. krusei* 103 株、*C. parapsilosis* 137 株、*C. guilliemondii* 107 株) に対する本剤の感受性測定結果が示された²⁵。感受性測定方法が必ずしも同一とは言えず、本調査と直接比較はできないが、MIC₉₀ に変化はなく、本調査後においても耐性化は生じていないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の *Candida* 属、*Aspergillus* 属に対する感受性に特段の問題はないと判断した。

3-6 血液疾患に合併した深在性真菌症で好中球が減少している患者を対象とする調査

3-6-1 安全性

安全性については、収集された 541 例から登録期間外 7 例、同一症例 2 例、安全性評価データ不足 1 例の計 10 例を除いた 531 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 18.5% (98/531 例、160 件) であった。主な副作用の種類は、肝機能異常 22 件、ALT 増加 15 件、発疹 14 件、AST 増加 13 件、肝障害 11 件、Al-P 増加 10 件、血中ビリルビン増加 9 件、LDH 増加 6 件であり、いずれも既知の副作用であり、使用上の注意の「重大な副作用」の項で注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える、と申請者は説明した。なお、安全性解析除外症例 10 例においては、紅斑、上腹部痛各 1 件が認められ、いずれも軽微であった。

副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景²⁷、投与状況²、併用状況²⁸について検討され、その結果、年齢において差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、19 歳以下 20.0% (1/5 例)、20 歳以上 30 歳未満 14.7% (5/34 例)、30 歳以上 40 歳未満 19.5% (8/41 例)、40 歳以上 50 歳未満 34.6% (18/52 例)、50 歳以上 60 歳未満 16.2%

²⁷ 診断名、性、年齢、体重、血液疾患名、その他の基礎疾患/合併症の有無、造血幹細胞移植実施の有無、本剤開始時の肝機能・腎機能

²⁸ 併用薬剤の有無

(16/99 例)、60 歳以上 70 歳未満 14.5% (24/166 例)、70 歳以上 80 歳未満 21.1% (23/109 例)、80 歳以上 12.0% (3/25 例) であり、40 歳以上 50 歳未満の症例で副作用発現率が高い傾向が認められたが、加齢と副作用発現率に関連性は認められなかった。

3-6-2 有効性

安全性解析対象症例 531 例のうち、調査対象外²⁹82 例、投与期間不足 (5 日未満) 31 例 (重複あり) の計 108 例を除く 423 例が有効性解析対象症例とされた。423 例のうち、総合臨床効果が判定不能とされた 4 例を除く 419 例の有効率は 60.9% (255/419 例) であった。診断症例³⁰別の有効率は、確定診断例 33.3% (2/6 例)、真菌症疑い例①35.5% (11/31 例)、真菌症疑い例②58.8% (60/102 例)、真菌症疑い例③63.0% (29/46 例)、抗細菌薬不応性の発熱例 65.4% (153/234 例) であった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景²⁷、投与状況²、併用状況³¹について検討され、その結果、診断名、体重、本剤投与開始時の腎機能に差が認められた。これらについて申請者は、以下のように説明した。

診断名については、確定診断例で 33.3% (2/6 例)、真菌症疑い例①で 35.5% (11/31 例)、真菌症疑い例②で 58.8% (60/102 例)、真菌症疑い例③で 63.0% (29/46 例)、抗細菌薬不応性の発熱例で 65.4% (153/234 例) であり、確定診断例、真菌症疑い例①で低かった。深在性真菌症においては確定診断を行ってからの標的治療では予後が不良となることが多く、より早期に経験的治療を開始することが深在性真菌症の診断・治療ガイドラインで推奨される。他の疑い例に比べて真菌症疑い例①は確定診断例に最も近い基準であり、確定診断例<①<②<③<不応熱の順に有効性に傾向が認められることは本ガイドラインから想定される結果であった。既にガイドラインで推奨されている経験的治療が実臨床で行われている結果と考えられ、現時点では問題ないと考えた。体重については、40kg 未満、40kg 以上 50kg 未満、50kg 以上 60kg 未満、60kg 以上、未測定の有効率は、それぞれ 47.4% (9/19 例)、52.6% (50/95 例)、61.7% (87/141 例)、69.3% (104/150 例)、35.7% (5/14 例) であり、体重が増加するにつれ、有効率が高くなる傾向が認められた。体重と有効率との関係に影響を及ぼす他の要因について検討を行ったが、要因は不明であった。本剤投与開始時の腎機能については、正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明の有効率は、それぞれ 64.0% (231/361 例)、47.2% (17/36 例)、38.5% (5/13 例)、16.7% (1/6 例)、33.3% (1/3 例) であり、腎機能障害の程度が重くなるにつれ、有効率が低くなる傾向が認められた。本剤投与開始時の腎機能と有効率との関係に影響を及ぼす要因については、免疫抑制剤の使用の有無があげられた。腎機能障害 (軽度障害、中等度障害、高度障害) のある患者において、免疫抑制剤使用患

²⁹ 組入れ基準 1) ~3) のいずれの項目も満たしていない症例を調査対象外とした。

1) 真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌が証明されており、かつ本剤投与開始時に好中球が減少している症例
2) 臨床症状・所見から真菌感染症状を認め、真菌の血清学的検査所見又は胸部 X 線・CT 等の画像所見から深在性真菌症と判断され、かつ本剤投与開始時に好中球が減少*している症例
3) 抗細菌薬不応性の発熱 (腋下 37.5℃以上) を有し、その他の臨床症状・所見から深在性真菌症と考えられ、かつ本剤投与開始時に好中球が減少*している症例

*本剤投与開始時に好中球が減少：本剤投与前 1 週間以内の好中球数<1,000/mm³

³⁰ 確定診断例：無菌部位から菌が検出された症例、真菌症疑い例①：無菌部位からの菌の検出はないものの、臨床症状・所見、胸部 X 線・CT 等の画像所見及び血清学的検査所見から真菌感染症と判断された症例、真菌症疑い例②：無菌部位からの菌の検出はないものの、臨床症状・所見、及び胸部 X 線・CT 等の画像所見から真菌感染症と判断された症例、真菌症疑い例③：無菌部位からの菌の検出はないものの、臨床症状・所見、及び血清学的検査所見から真菌感染症と判断された症例、抗細菌薬不応性の発熱例：抗細菌薬による治療を 3 日以上行っても 37.5℃以上の発熱が継続しており、その他の臨床症状・所見をもとに真菌感染症と考えられた症例

³¹ 前治療薬 (抗真菌薬・抗細菌薬) の有無、併用薬剤 (抗真菌薬・抗細菌薬) の有無、併用薬剤の種類

者は 25.5% (14/55 例：軽度障害 6 例、中等度障害 5 例、高度障害 3 例) であり、免疫抑制剤未使用患者の 11.4% (41/361 例：軽度障害 30 例、中等度障害 8 例、高度障害 3 例) に比べて多く認められた。免疫抑制剤を使用する患者においては、免疫抑制作用による重篤感染症が引き起こされることがあり、このことが抗真菌治療に影響を及ぼしたと考えられた。

申請者は、好中球が減少している真菌症患者に対し、特筆すべき副作用は認められず、本剤の有用性が確認されたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、血液疾患に合併した深在性真菌症で好中球が減少している患者に対する安全性及び有効性に特段の問題はないと判断した。

4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦への投与例はなかった。

これらについて申請者は以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：65 歳以上の高齢者は 720 例が収集された。安全性については、高齢者の副作用発現率は 26.8% (193/720 例)、非高齢者は 31.9% (113/354 例) であり、副作用発現率に差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用は、肝機能異常 34 件、AST 増加 32 件、ALT 増加 29 件、Al-P 増加 21 件、貧血、 γ -GTP 増加各 15 件であった。高齢者において特有の副作用は認められなかった。有効性については、高齢者の有効率は 80.4% (419/521 例)、非高齢者の 88.5% (216/244 例) に比べて差が認められたが、いずれも 80%以上の有効率を示した。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として 291 例が収集された。腎機能障害有の副作用発現率は 28.5% (83/291 例) であり、腎機能障害無の 28.6% (223/780 例) と同程度であった。腎機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、ALT 増加 13 件、AST 増加 12 件、肝機能異常 11 件、Al-P 増加 10 件であった。これらはすべて腎機能正常患者においても認められた副作用であった。有効性については、本剤投与開始時の腎機能別に正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明の有効率は、それぞれ 83.4% (481/577 例)、82.2% (106/129 例)、80.6% (25/31 例)、81.5% (22/27 例)、100% (1/1 例) であり、各症例の有効率に顕著な差は認められず、すべての症例において 80%以上の有効率を示した。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者として 498 例が収集された。肝機能障害有の副作用発現率は 31.5% (157/498 例) であり、肝機能障害無の 25.8% (147/570 例) と比較して顕著な差は認められなかった。肝機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、肝機能異常 26 件、ALT 増加 22 件、AST 増加 21 件、 γ -GTP 増加 17 件、Al-P 増加 14 件、貧血、血中尿素増加各 13 件、LDH 増加 12 件、血中ビリルビン増加 9 件、リンパ球数減少、血小板数増加各 7 件、低カリウム血症、肝障害、腎機能障害、血中クロール減少、クレアチンホスホキナーゼ減少、ヘモグロビン減少、単球数増加、血小板数減少、白血球数減少各 6 件であった。このうちクレアチンホスホキナーゼ減少以外は肝機能正常症例においても認められた副作用であった。また、肝機能関連の臨床検査値異常を含む肝胆道系の副作用発現状況において、肝機能障害患者の肝機能関連副

作用発現率は18.7% (93/498例)、肝機能正常患者の副作用発現率は15.3% (87/570例)と同程度であったが、重篤副作用は、肝機能障害有の患者19件、肝機能正常患者10件で肝機能障害有の患者でより多く認められた。有効性については、本剤投与開始時の肝機能別に正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明の有効率は、それぞれ79.9% (334/418例)、84.8% (239/282例)、93.9% (46/49例)、100% (13/13例)、100% (3/3例)であり、肝機能障害の程度が軽いほど、有効率が低かったが、すべての症例において80%以上の有効率を示した。

長期使用患者：安全性については、2-6長期使用における安全性の項参照。有効性については、57日以上投与症例の有効率は74.1% (20/27例)であり、投与期間57日未満の83.3% (615/738例)と比べて顕著な差は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者の安全性と有効性に問題はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

5-1 副作用・感染症の発現症例状況

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された副作用症例は、使用成績調査75例111件、特定使用成績調査73例104件、自発報告344例479件(当局からの報告を含む)、文献・学会報告29例33件、合計521例727件(成人、小児合計)であった。報告件数の多かった副作用は、肝機能異常66件、肝障害47件、腎機能障害33件、血小板数減少30件、急性腎不全20件であった。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後平成24年9月5日までに感染症例報告はなかった。

成人において既知重篤な副作用は329例410件(情報源：自発報告298件、調査112件)であり、主な副作用の種類は、肝機能異常60件、肝障害38件、腎機能障害31件、血小板数減少27件、急性腎不全18件、血中ビリルビン増加16件、溶血性貧血、高ビリルビン血症各13件、アナフィラキシーショック、黄疸、腎不全各11件、溶血、血小板減少症、発熱各10件であった。また、これらの転帰は、回復113件、軽快125件、未回復115件、後遺症1件、死亡24件、不明32件であった。

これらについて申請者は、以下のように説明した。

報告件数が多かった肝胆道系障害関連(肝機能異常、肝障害、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、黄疸)、腎障害関連(腎機能障害、急性腎不全、腎不全)、血小板減少(血小板数減少、血小板減少症)、溶血関連(溶血性貧血、溶血)、ショック(アナフィラキシーショック)について、報告症例数の推移から添付文書の改訂の必要性について検討した。これらの副作用は発売以降、重篤な症例等の発現が報告されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、既に注意喚起を行っている。なお、平成17年4月以降に入手した症例においては、致命的な転帰をたどるおそれがある旨を明記していない副作用の死亡症例については未知事象と評価しているため、未知の副作用として集計した。未知として集計された症例も含め、安全対策の要否を検討した。

肝胆道系障害、腎障害、血小板減少、溶血、ショックに関する副作用は、いずれも添付文書改訂以降、報告件数や死亡症例の増加傾向は認められなかった。また、添付文書改訂以降の死亡に至った症例の内容について確認したところ、いずれも原疾患や合併症の進行等、患者の全身状態の悪化も関与した結果、死亡に至ったと考えられる症例であった。現行の添付文書では致命的な

転帰をたどるおそれがある旨については明記していないものの、添付文書改訂による注意喚起を行った後、死亡件数について増加は認められていないこと及び副作用と死亡との関連性が明確でないことから、現時点では添付文書の改訂等の新たな対応は不要と判断した。また、高カリウム血症、低カリウム血症の各 1 例が死亡症例として報告されているが、高カリウム血症については情報不足により本剤との関連性を評価することが困難であり、低カリウム血症については、原疾患の進行等により死亡に至ったと考えられる症例であった。それ以外の既知・重篤副作用については、添付文書において注意喚起を行った後、報告が多発する傾向は認められず、死亡症例も見られなかったことから、現時点では添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

5-2 未知の副作用・感染症の発現状況

成人における未知・重篤な副作用は、195 例 245 件であった。主な副作用の種類は、播種性血管内凝固 12 件、貧血 10 件、白血球数減少 8 件、汎血球減少症、低カリウム血症各 7 件、肝不全、肝障害、低ナトリウム血症各 6 件であった。これらの転帰は、回復 66 件、軽快 53 件、未回復 28 件、後遺症 5 件、死亡 73 件、不明 20 件であった。

重篤以外の未知の副作用は非重篤が 351 件、重症度評価不能が 18 件であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

重篤症例で死亡に至った症例のうち、肝胆道系障害、腎障害、血小板減少、溶血、ショックに関する副作用については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載しているが、平成 17 年 4 月以降に入手した症例においては、致命的な転帰をたどるおそれがある旨を明記していないことから未知と評価しているものであり、5-1 副作用・感染症の発現症例状況の項で併せて検討した。

添付文書への追記の必要性や重要な副作用に関する添付文書の改訂の必要性について、未知非重篤な副作用と併せて検討した結果、それぞれ本剤との関連性は明確でなく原疾患の進行や感染症等の合併症、併用薬による影響が考えられる症例が多いことから、現時点において更なる安全対策は不要と判断した。

なお、播種性血管内凝固及び中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑については、それぞれ原疾患の進行や感染症等の合併症、併用薬による影響も考えられる症例が多く、本剤との関連性が明確と判断できる症例はないものの、国内外において本剤による影響も否定できない症例が集積していることから Company Core Safety Information (CCSI) に追記した。また、中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑に関しては、「重大な副作用」の項に追記を行った。播種性血管内凝固については、平成 23 年 3 月に機構と相談した結果、追記不要との結論に至った。

再審査期間終了後平成 24 年 9 月 5 日までに厚生労働省及び機構に報告された成人における重篤な副作用及び未知の副作用は以下のとおりであると申請者は説明した。

成人における重篤な副作用は 67 例 88 件であり、報告件数の多かった副作用は、トリコスポロン感染 6 件、血小板数減少 6 件、肝機能異常 5 件であった。このうち、既知重篤な副作用は 28 例 37 件であり、報告件数の多かった肝胆道系障害関連の副作用（肝機能異常、胆汁うっ滞、AST 増加、ALT 増加、肝障害、血中ビリルビン増加）12 例 15 件、腎機能関連の副作用（急性腎不全、

腎機能障害、腎障害) 6例6件、血小板数減少関連の副作用(血小板数減少) 6例6件、溶血関連の副作用(溶血、溶血性貧血) 5例5件、アナフィラキシーショック関連の副作用(アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応) 4例4件の発現時期別の報告件数及び死亡症例の報告件数を確認したが、血小板数減少以外についてはいずれも増加は認められなかった。血小板数減少は、患者背景等の情報が不明であり、評価が困難な症例が多く含まれていた。また、肝機能異常及び急性腎不全を発現した死亡症例の内容を確認したところ、本剤との関連性は否定できないものの、いずれも併用薬や原疾患の悪化等が影響した可能性が考えられた症例であった。以上より、現時点において使用上の注意の改訂等の対応を要する副作用はないと判断した。

未知の副作用(非重篤を含む)は79例110件であり、報告件数が多かった副作用は、注射部位関連事象として15件(注射部位紅斑、注射部位腫脹 各4件、注射部位反応、注射部位皮膚炎 各2件、注射部位硬結、注射部位疼痛、滴下投与部位反応 各1件)トリコスポロン感染6件、各種物質毒性5件であった。注射部位関連事象については、新たに収集された注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位反応、注射部位皮膚炎、注射部位硬結、注射部位疼痛、滴下投与部位反応を含め、これまでに29例36件集積しているが、要因として血管外漏出(点滴漏れ)によるものが多く、手技的な問題が考えられることなどから、現時点で使用上の注意の改訂等の対応は行わないが、引き続き同様の事象の発現に注視し、必要に応じ安全対策を検討する。トリコスポロン感染については、今回の6件を含め8例8件が集積されているが、トリコスポロン感染は本剤無効菌種の真菌感染症であることから、本剤との関連性はないと考え、新たな安全対策は不要と判断した。各種物質毒性については、同一文献からの症例が5例5件報告されたが、詳細調査への協力が得られず情報不足であり、いずれの症例も本剤との因果関係を評価することが困難であったため、現時点で新たな安全対策の必要性はないと考えた。未知重篤な副作用は41例51件であり、これらの転帰は、回復6件、軽快15件、未回復6件、死亡10件、不明13件であった。死亡に至った症例のうち、急性腎不全2件及び肝機能異常1件については、「重大な副作用」の項に記載しているが、致命的な転帰をたどるおそれがある旨を明記していないことから未知事象と評価しているものであり、既知重篤な副作用として併せて検討した。その他、報告された副作用についても、再審査期間中に集積された症例も含めて検討を行ったが、本剤との関連性が明確でない症例が多く、更なる集積をもって評価することが必要であると思われたため現時点において特に対応は要しないと考えた。以上、未知の副作用について死亡症例の概要も踏まえ検討した結果、現時点において使用上の注意の改訂等の対応を要する副作用はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として、アムホテリシン B 2例、ジギタリス、ポリコナゾール、ワーファリン各1例の計5例が報告された。このうち成人での報告はアムホテリシン B、ジギタリス、ワーファリン各1例の症例であった。アムホテリシン B との相互作用が疑われた1例については、患者素因等、本剤以外の要因による可能性が大きいと考えられた。ジギタリス、ワーファリンとの相互作用が疑われた各1例については、いずれも、患者背景や薬剤投与状況、経過等の情報が不足しており、評価困難な症例であった。

これらについて申請者は以下のように説明した。

いずれも累積症例数が少なく、また相互作用によるものか否かが明確でないことから、本剤との因果関係を評価する上においては更なる情報収集が必要であると思われるため、現時点では新たな安全対策の必要性はないと考えるが、今後も同様の症例の報告に留意する。

また、再審査期間終了後平成 24 年 9 月 5 日までに、相互作用による情報はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 12 月時点で 55 カ国で承認され、38 カ国で販売されている。

再審査期間中に、国内における安全性及び有効性に関する措置は報告されなかった。

海外における措置として、6 つの措置報告があった。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 1：米国における新薬承認申請審査において FDA より NDA Letters が発出された。「造血幹細胞移植患者に対する真菌感染予防」及び「侵襲性アスペルギルス症及び侵襲性カンジダ症の 2 次療法」の承認申請審査において、当時提出していた試験結果のみでは本剤の統計的優越性、有効性を証明するには不十分であり、適応取得のためには追加試験が必要であるというものであったが、FDA の考えを示したものであり、有効性に論点が置かれているものの有効性を否定した見解ではなく、安全性に関する指摘事項はなかったことから、新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 2：米国において添付文書の「PRECAUTIONS」－「Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility」の項及び「ANIMAL TOXICOLOGY」の項に、日本において実施したラットにおける反復投与での肝細胞腫瘍に関する所見が追記された。国内においては当該試験の結果に基づき、平成 18 年 1 月に使用上の注意の「その他の注意」の項に試験結果を概説するとともに、さらに注意喚起を促すため、平成 19 年 1 月に「重要な基本的注意」の項に「動物実験において肝変異細胞巢の発生とその一部の腫瘍化が認められている。」旨を記載しており、米国での改訂内容は国内添付文書に記載されている内容の範囲内と考えられたことから新たな対応の必要性はないと判断した。また、米国に引き続きカナダにおいても同様の改訂がなされたが、米国と同様、新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 3：米国及び台湾においてカンジダ血症等の追加適応承認に際し、添付文書の「CONTRAINDICATIONS」の項に「本剤の成分に対し過敏症のある患者」に加え、「他のエキノキサンディン系に対し過敏症が知られている患者」が追記された。韓国、香港、カナダにおいても同様の改訂が行われた。国内においても、添付文書の禁忌の項に同様の内容を追記することを検討中である。

措置報告 4：EMA の委員会である CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) において本剤の販売承認勧告が採択された旨の Press Release が発出され、さらに SmPC (当時の最新版ドラフト) を入手した。SmPC の中では、「Therapeutic indications」や「Special warnings and precautions for use」の項等に本剤の肝腫瘍発生の潜在的リスク及び本剤使用時の肝機能に対する注意喚起や、小児への投与に対する注意喚起が記載されている。肝腫瘍発生の潜在的リスクについ

ては、国内においては既に使用上の注意の改訂を実施している。また、小児への投与に対する注意喚起についても、小児適応取得時（平成 18 年 4 月）に「重要な基本的注意」の項及び「小児等への投与」の項に「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。」と記載している。以上より、SmPC の内容は日本の添付文書に記載されている内容の範囲内と考えられることから新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 5：韓国当局（KFDA）の指示により韓国の添付文書の「禁忌」の項に「本剤はラクトースを含有するため、ガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症という遺伝子疾患を有する患者は、本剤を使用すべきではない。」旨が追記された。国内では、本剤においてガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症に関連した報告は集積されていないことから、本情報をもつての新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 6：欧州において EMA の指示に基づき添付文書の「4.4 Special warnings and precautions for use」及び「4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction」の項に、本剤とアムホテリシン B デオキシコール酸との併用投与に関する事象が記載された。本剤とアムホテリシン B デオキシコール酸との併用投与時のアムホテリシン B デオキシコール酸の AUC が、単独投与時と比較して約 30%増加したという結果が認められたという内容である。これに対し、本剤とアムホテリシン B デオキシコール酸との併用における影響を精査するために、アムホテリシン B デオキシコール酸単独での AUC を確認したところ、消失半減期が約 15 日と非常に長く、その蓄積性からアムホテリシン B デオキシコール酸単独でも AUC が同程度上昇することが示唆されていることがわかり、もともとの本剤との相互作用に関する試験計画にも原因があったことが否定できないため、国内における新たな安全対策の必要はないと判断した。これについては、平成 23 年 4 月に機構と相談し、了承を得ている。

また、再審査期間終了後平成 24 年 9 月 5 日までに、海外における措置報告 6 件が報告された。その内容は以下のとおりであった。

措置報告 7：措置報告 6 の追加報告であり、タイにおいて、添付文書の「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に本剤とアムホテリシン B デオキシコール酸との併用投与に関する事象が記載された。

措置報告 8：CCSI に追記を行った播種性血管内凝固及び中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑、及び措置報告 3 として記載している「CONTRAINDICATIONS」の項への「他のエキノキャンディン系に対し過敏症が知られている患者」の追記に関し、本剤の欧州製品概要（SmPC）へ追記された。国内においては、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑については、機構と相談し、平成 23 年 4 月に「重大な副作用」の項に追記した。播種性血管内凝固については、平成 23 年 3 月に機構と相談し追記不要との結論に至った。なお、相談実施後も新たな症例の集積がないことから、現時点で安全対策を講じる必要はないと判断した。

措置報告 9：中国において、添付文書の「Adverse-effects」の項に播種性血管内凝固及び中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑の追記、及び「Precaution」の項に肝機能に関する注意喚起の追記が行われたことに関するものであった。その後、インドにおいて添付文書の「Undesirable Effects」の項に Postmarketing Adverse Reactions として播種性血管内凝固及び中毒性

表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群が追記されたことから追加報告を行った。肝機能に関する注意喚起に関しては、国内では使用上の注意「重要な基本的注意」の項にて既に注意喚起を行っている。

措置報告 10：措置報告 8 の追加報告であり、タイの添付文書にも同様の内容が追記された。

措置報告 11：スイスの添付文書改訂に関する報告である。(1)「Indications/Use」の項に、SmPC の記載を踏まえ、「本剤の使用にあたっては、肝腫瘍発生の潜在的リスクを考慮し他剤が適切でないときに限り使用する」旨の記載が追記されたが、その際に SmPC にはない具体的な薬剤の種類 (the azoles and other echinocandins) が追記された。国内においては、投与に関する直接的な制限はないものの、SmPC に記載済みの肝腫瘍発生の潜在的リスクに関する試験の結果に基づき、平成 18 年 1 月に「その他の注意」の項に試験結果を概説しており、更に注意喚起を促すため、平成 19 年 1 月に「重要な基本的注意」の項に「動物試験において肝変異細胞巢の発生とその一部の腫瘍化が認められている」旨を記載している。(2)「Dosage/Method of administration」の項に 2 歳以下の小児に関するデータが不十分であるとして、スイス当局の指示により、4 週未満及び未熟児に対する本剤の投与は勧めない旨、4 週～2 歳の小児に対してはリスク・ベネフィットを評価した上で本剤を投与すべき旨が追記された。国内においては、「小児等への投与」の項に、「低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない」旨が記載されており、また「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。」と注意喚起を行っている。(3)「Special warnings and precautions for use」の項に臨床試験において 6 週間を超える投与データが得られていないことから、スイス当局の指示により、長期投与の際には、リスク・ベネフィットを評価した上で行うことが望ましい旨追記された。国内においては、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「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。」と注意喚起している。

措置報告 12:措置報告 9 の追加報告であり、台湾においても添付文書の「ADVERSE REACTIONS」の項に Postmarketing Adverse Reaction として、播種性血管内凝固及び中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群が追記された。

以上より、申請者は、これらについて現時点まで日本における措置報告及び諸外国の対応からは、新たな添付文書の改訂等の対応は必要ないと考えられたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告した研究報告は安全性に関する 1 報（追加報告を 2 回実施しており報告回数としては計 3 回）であった。

本報告は、ファンガード点滴用 50mg、同点滴用 75 mg の製造承認申請時に提出されたラットにおける反復投与毒性試験結果について、製造承認時（平成 14 年 10 月 8 日付）における指導事項「ラットにおける反復投与毒性試験で観察された変異細胞巢の腫瘍への発展性について明らかに

するための試験を実施すること、また、試験結果については、得られ次第、速やかに報告すること。」に基づき追加試験として実施された「ラットの肝に発生した変異細胞巢の推移に関する検討試験（6ヵ月間及び3ヵ月間反復静脈内投与ならびに回復性試験）」の結果報告であった。本結果より、本剤による肝細胞あるいは組織への長期的な傷害が変異細胞巢の発生に繋がっていると考えられた。

申請者は、これについては既に使用上の注意の改訂を行っており、新たな添付文書の改訂等の対応は必要ないと考えられたと説明した。

また、再審査期間終了後平成24年9月5日までに、研究報告による情報はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において以下の承認条件が付されている。

本剤の安全性（特に150mg/日を超える用量投与時の安全性）について、十分な市販後調査を実施すること。

承認条件への対応について申請者は以下のように説明した。

1,000例を超える使用成績調査、並びに呼吸器、血液、外科・救急・集中治療の各領域にて各特定使用成績調査を実施し、これらの結果から、市販後の使用実態下において、150mgを超える用量における安全性及び有効性に特段の問題はないことが確認され、新たな対応は不要と考えられた。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上