

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	1.成人 アスペルギルス症： 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50～150mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1 日 300mg（力価）を上限とする。 カンジダ症： 通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして 50mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 300mg（力価）を上限とする。 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 成人にはミカファンギンナトリウムとして 50mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。 点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg（力価）以下では 30 分以上、75mg（力価）を超えて投与する場合は 1 時間以上かけて行う。 溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。[溶液が等張とならないため。] 2.小児 アスペルギルス症： <u>通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1～3mg（力価）/kgを 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1 日 6mg（力価）/kgを上限とする。</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 1mg（力価）/kgを 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 6mg（力価）/kgを上限とする。</u> 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防： 小児にはミカファンギンナトリウムとして 1mg（力価）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、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。]
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。）の投与開始時に 16 歳未満の患者を対象に、市販後の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を目的に、指導事項*に基づき、特定使用成績調査として、調査期間を平成 18 年 10 月～平成 20 年 9 月として中央登録方式により、全国 59 施設より 201 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

*指示事項

小児における本剤の安全性については、引き続き市販後においても更なる情報収集（高用量投与例に限らず、広くデータを収集する）を行うこと。

2. 特定使用成績調査

2-1 安全性

安全性については、収集された 201 例から登録期間外 6 例、安全性評価データ不足 2 例、同一症例 2 例、未登録症例 1 例（重複あり）の理由で 10 例が除外され、191 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 191 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 22.0%（42/191 例）であり、承認時まで試験における副作用発現率 30.0%（6/20 例）と比較し高くはなかった。また、成人を対象とした使用成績調査の副作用発現率 28.5%（306/1,074 例）と比較しても高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用は、肝胆道系障害 13.6%（26/191 例）、臨床検査 6.3%（12/191 例）であり、発現した主な副作用は、肝機能異常（24 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（5 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（4 件）であった。発現した副作用の重篤性は、重篤 7 件、重篤でなく軽微でない（中等度）5 件、軽微 43 件であった。主な重篤な副作用はトリコスポン感染、肝障害、発疹、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇各 1 件であった。このうち、死亡症例は、トリコスポン感染の 1 例と AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が認められた 1 例である（死亡症例の検討については「5. 副作用及び感染症」の項参照）。承認時までに認められなかった器官別大分類別の副作用は、肝胆道系障害 13.6%（26/191 例）、皮膚および皮下組織障害 1.6%（3/191 例）、感染症および寄生虫症、胃腸障害各 1.0%（2/191 例）、代謝および栄養障害、全身障害および投与局所様態各 0.5%（1/191 例）であった。一方、承認時までに認められたアナフィラキシー様反応は認められなかった。なお、安全性解析除外症例 10 例における副作用は、肝機能異常 2 例

2件であった。

肝機能障害については、使用上の注意の「重大な副作用」の項において、注意喚起しており、また、「重要な基本的注意」の項においても「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」と注意喚起している。皮膚および皮下組織障害については、中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多型紅斑に関しては「重大な副作用」の項に追記しており、播種性血管内凝固については、平成 23 年 3 月に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）と相談した結果、追記不要との結論に至っている。また、添付文書の記述のアップグレード等の新たな安全対策の必要性については、小児特有の事象は報告されていないこと、使用上の注意から予測できない副作用についても、移植や感染症等の合併症など本剤以外の要因が考えられる症例や薬物相互作用の有無について評価が困難な症例であることから、現時点において小児での報告をもとにした新たな対応の必要性はないと考えている。

安全性に影響を及ぼす因子として、患者背景（性、本剤投与開始時年齢、体重、真菌感染症としての診断名、菌種別診断名、合併症の有無、アレルギー歴の有無、本剤投与開始時の肝機能・腎機能）、手術・移植等の状況（手術の有無、造血幹細胞移植の実施の有無）、本剤の投与状況（投与期間、点滴時間、平均 1 日投与量、最大 1 日投与量）、本剤以外の抗真菌薬の投与状況（本剤投与前投与の有無、併用の有無）、抗細菌薬・抗ウイルス薬の投与状況（本剤投与前投与の有無、併用の有無）、その他の併用薬剤の投与状況（その他の併用薬剤の投与の有無）について検討され、その結果、本剤投与開始時年齢、本剤投与開始時の腎機能において副作用発現率に差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始時年齢別の副作用発現率は、生後 4 週未満、4 週～1 歳未満、1 歳～7 歳未満、7 歳～16 歳未満、16 歳以上で、それぞれ 0% (0/18 例)、28.6% (4/14 例)、19.1% (13/68 例)、27.8% (25/90 例)、0% (0/1 例) で、年齢層が上がるにつれて副作用発現率が高くなる傾向が認められたが、いずれの層においても 30%（承認時までの副作用発現率）未満の副作用発現率であった。本剤投与開始時の腎機能の程度別の副作用発現率は、正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明で、それぞれ 23.9% (42/176 例)、0% (0/10 例)、0% (0/3 例)、0% (0/1 例)、0% (0/1 例) であり、正常以外の症例では副作用は認められなかった。

機構は、本剤投与開始時年齢については、生後 4 週未満の新生児については副作用が認められなかったこと、また、4 週以降の患者についても承認時までの副作用発現率と比較して高くはないこと、腎機能については正常以外の症例では副作用が認められていないことから、申請者の説明を了承し、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。

2-2 重点調査項目

国内及び海外で実施された臨床試験において、小児では成人に比べ肝機能異常の有害事象及び副作用発現率がやや高い傾向が認められていたことから、本調査の安全性の重点調査項目として、肝機能に関する事象（肝機能障害、黄疸）の発現状況が設定された。

本調査における肝機能に関する副作用発現率¹は、19.4% (37/191 例) であり、成人 16.8% (180/1074 例) との間に差は認められなかった。

また、小児において報告された肝機能に関する事象 45 件のうち、重篤な副作用は、肝障害、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇各 1 件、計 5 件 (3 例) であった。これらの転帰は、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加を併発していた 1 例は死亡、他の 2 例はいずれも軽快であった。死亡症例について、担当医は本剤以外の要因 (感染症の悪化) が考えられるとして、本剤との因果関係は「可能性小」と判定した。他の軽快した症例 2 例についても、本剤以外の要因 (合併症、併用薬、移植関連等) が考えられる症例とされ、本剤との因果関係は「可能性小」と判定されている。

重点調査項目について、申請者は以下のように説明した。

AST 増加等の臨床検査値異常を含む肝機能障害については使用上の注意の「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。また、「重要な基本的注意」の項においても「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」と注意喚起していることから新たな対応の必要はないと考える。

機構は、小児と成人の肝機能に関する副作用発現率に差が認められなかったこと、肝機能に関する副作用については、既に注意喚起されていることから、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目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。

2-3 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) が有効性の主要評価項目とされた。安全性解析対象症例 191 例のうち、調査対象基準外 39 例、投与期間不足 13 例の計 50 例 (重複あり) を除外した 141 例が有効性解析対象症例とされ、このうち判定不能の 50 例を除く 91 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) × 100) は 86.8% (79/91 例) であり、承認時までの有効率²71.4% (10/14 例) と比べて高かった。

有効性に影響を及ぼす要因について、患者背景 (性、本剤投与開始時年齢、真菌感染症としての診断名、菌種別診断名、合併症の有無、アレルギー歴の有無、本剤投与開始時の肝機能・腎機能)、手術・移植等の状況、本剤の投与状況 (投与期間、平均 1 日投与量、最大 1 日投与量)、本剤以外の抗真菌薬の投与状況、抗細菌薬・抗ウイルス薬の投与状況、その他の併用薬剤の投与状況に加え投与前後の好中球数について検討されたが、いずれの要因項目においても有効率に顕著な差は認められなかった。有効性が判定不能とされた症例について、真菌感染症が明らかでないため等が有効性評価が判定不能の理由として挙げられた。これは、深在性真菌症の診断治療のガイドライン

¹ 副作用の器官別大分類の「臨床検査」ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加、Al-P 増加、肝酵素上昇と「肝胆道系障害」肝機能異常、高ビリルビン血症、肝障害を合算し、肝機能に関する副作用発現率が算出された。

² 臨床試験にて設置された効果・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。

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、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、実際に真菌症であったか否かは担当医にも判断できない状態で投与を開始している臨床実態を反映しているものと考えられる。また、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た検査が異なることから、統一した有効評価基準がなく、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。

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。

3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与症例）について、特定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。長期投与については、本剤承認時までの国内臨床試験は、投与期間 56 日間であったことから、57 日以上投与された症例を長期投与症例とされた。なお、高齢者、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。

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 14 例が収集されたが、副作用が認められた症例はなかった。有効性については、本剤投与開始時の腎機能正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明の有効率は、それぞれ 86.6% (71/82 例)、85.7% (6/7 例)、100% (1/1 例)、0% (0/0 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、高度障害以外では 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 45 例が収集された。本剤投与開始時の肝機能正常、軽度障害、中等度障害、高度障害、不明の副作用発現率は、それぞれ 19.4% (28/144 例)、34.5% (10/29 例)、20.0% (3/15 例)、100% (1/1 例)、0% (0/2 例) であり、各症例の副作用発現率に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 8 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ALP 増加各 2 件、トリコスポロン感染、嘔吐、高ビリルビン血症、AST 増加各 1 件であった。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 87.9% (58/66 例)、87.5% (14/16 例)、83.3% (5/6 例)、0% (0/1 例)、100% (2/2 例) であり、各症例の有効率に顕著な差は認められず、高度障害以外では 80%以上の有効率を示した。

長期投与症例（57 日以上投与）：57 日以上投与された症例として 12 例収集され、副作用発現率は 33.3% (4/12 例) で、非長期投与症例の副作用発現率 21.2% (38/179 例) に比べ高かったが、57 日以降に発現した副作用は 2 例 2 件（肝酵素上昇、トリコスポロン感染各 1 例）であった。いずれも重篤な副作用であったが、肝酵素上昇の症例は、本剤投与開始後 69 日目に肝酵素上昇が認められたが、本剤以外の要因（骨髄移植による合併症）が考えられ、本剤との因果関係は可能性小と判断された。トリコスポロン感染の症例は、本剤投与開始後 63 日目にトリコスポロン感染が確認されたが、トリコスポロンは本剤無効の菌種であることから、本剤との因果関係は否定でき

ると考えられた症例であった。有効性解析対象症例には、57日以上投与された症例はなかった。

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

再審査期間中に機構に報告された小児における副作用症例は、特定使用成績調査14件、自発報告19件（文献・学会報告、当局からの報告を含む）、合計19例33件であった。

なお、再審査期間中及び再審査終了後平成24年9月5日までに感染症例報告はなかった。

使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は、9例11件であり、その内訳は、肝機能異常3件、肝障害2件、下痢、腎機能障害、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇各1件であった。その転帰は、回復又は軽快6件、未回復5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。

既知重篤な副作用の安全対策の要否等について、小児での特有の事象は認められていないことから、現時点では小児の報告をもとにした新たな安全対策上の必要性はないと判断した。

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。

5-2 未知の副作用・感染症の発現状況

小児における使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は、13例22件であり、主な副作用は、生着症候群、腹痛各2件であった。これらの転帰は、回復又は軽快13件、後遺症2件、死亡7件であった。死亡に至った症例は、肝膿瘍、播種性血管内凝固、貪食細胞性組織球症、出血性ショック、胃腸出血の各1件を発現した1例、トリコスポロン感染の1例、多臓器不全の1例であった。重篤以外の未知の副作用は非重篤が18件、重症度評価不能が2件あった。未知の副作用のうち、小児のみで報告された副作用は、肝膿瘍、シェードモナス症候群、貪食細胞性組織球症、血栓性微小血管症、生着症候群、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、視力障害、トルサードドポアント、胃腸出血、口腔内痛、出血性膀胱炎、色盲、薬物相互作用（アムホテリシンB、ポリコナゾール）、アンチトロンビンⅢ減少、クロストリジウム検査陽性であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

未知の副作用について、適応区分にかかわらず本剤が承認されてから報告された全ての症例を対象に検討した結果、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、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、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月に機構と相談した結果、追記不要との結論に至った。

また、小児のみで報告された未知の副作用については、いずれも移植や感染症等の合併症など本剤以外の要因が考えられる症例や薬物相互作用の有無について評価が困難な症例であることか

ら、現時点においてさらなる安全対策は不要と考えるが、今後も報告状況に留意する。

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小児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。

報告した小児における重篤な副作用は、血中ビリルビン増加、全身性皮疹各 1 件であった。血中ビリルビン増加は既知の副作用である。全身性皮疹については、情報を入手した時点では「その他の副作用」に発疹として記載しているものの重篤事象であることから未知事象と評価し報告を行ったが、その後、「重大な副作用」の項に「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）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」旨の追記を行っており、さらなる安全対策の必要性はないと判断した。

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。このうち小児での報告はアムホテリシン B、ポリコナゾール各 1 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。

小児において報告された 2 例及び成人での薬物相互作用報告 3 例を含め、いずれも累積症例数が少なく、またいずれの症例も相互作用によるものか否かが明確でないことから、本剤との因果関係の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、再審査期間終了後から平成 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、5 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、米国同様、新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 2：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 3：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 precaution 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、前述のとおり、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 4：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、本情報をもって新たな対応の必要性はないと判断した。

措置報告 5：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、アムホテリシン B デオキシコール酸単独投与時の AUC と比較して約 30%増加したという結果が認められたことに対し、EMA からの指摘に基づき記載されたものであるが、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 6：措置報告 5 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 7：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 2 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 8：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 9：措置報告 7 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 10：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 11：措置報告 8 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 日付け）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 ヶ月間及び 3 ヶ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、再審査期間終了後から平成 24 年 9 月 5 日までに、その他、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。

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