

## 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	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 <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防</u>
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。 <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：</u> <u>成人にはミカファンギンナトリウムとして 50mg（力価）を 1 日 1 回点滴静注する。</u> <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> 2.小児 アスペルギルス症： 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1～3mg（力価）/kg を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1 日 6mg（力価）/kg を上限とする。 カンジダ症： 通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして 1mg（力価）/kg を 1 日 1 回点滴静注する。重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1 日 6mg（力価）/kg を上限とする。 <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：</u> <u>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> <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> <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>
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。）の使用実態下での造血幹細胞移植患者における本剤予防投与の安全性、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、特定使用成績調査として、調査期間を平成 19 年 7 月～平成 22 年 6 月として中央登録方式により、全国 55 施設より 251 例が収集された。なお、観察期間は投与開始時から投与終了後 4 週間までとする。

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。

## 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 251 例から安全性評価データ不足 8 例、未契約施設からの収集 1 例、本剤未投与 1 例の理由で 10 例が除外され、241 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 241 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 35.7%（86/241 例）、承認時までの試験<sup>1</sup>における副作用発現率は 15.1%（64/425 例）であった。申請者は、本調査における副作用発現率（35.7%）が承認時（15.1%）と比較し高かった理由について、以下のよう説明した。承認時は、米国第Ⅲ相予防投与試験の結果であり、本調査とは、実施国、人種、組入基準等異なる点が多く、実施方法も市販後の観察研究と市販前の介入研究と異なり、副作用発現率の直接の比較は困難と考える。なお、本調査と患者背景が相似していると考えられる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における副作用発現率は、35.2%（32/91 例）であり、本調査の副作用発現率と大きな差異はないと考えている。

主な器官別大分類別の副作用は、肝胆道系障害 17.8%（43/241 例）、臨床検査 12.0%（29/241 例）、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態各 4.6%（11/241 例）であった。また、主な副作用の種類は、肝機能異常 25 件、肝障害 17 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 14 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加 10 件、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加各 9 件、下痢 8 件、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、肝酵素上昇各 4 件、悪心、発疹、血中ビリルビン増加各 3 件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。なお、安全性解析対象外症例 10 例の副作用は、肝機能異常 1 例であった。

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、血液疾患名、血液疾患以外の合併症の有無、アレルギー歴の有無、本剤投与開始時の肝機能・腎機能）、移植の

<sup>1</sup> 米国第Ⅲ相予防投与試験。なお、日本人患者における本剤の予防投与に関する試験は実施していない。

状況（本剤投与開始の時期、移植回数、移植の種類、HLA 適合度）、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予防投与状況（本剤投与前投与の有無、併用の有無）、移植前処置の種類、移植前処置薬及び放射線の有無（前処置の種類、移植前処置薬、放射線の有無）、免疫抑制剤の投与状況（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）、生着の有無、移植実施から生着までの日数、急性及び慢性 GVHD（移植片対宿主病）発現の有無について検討され、その結果、患者背景の体重、免疫抑制剤の投与状況の本剤投与前投与の有無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。

成人（16歳以上）の体重別の副作用発現率は、50kg未満、50kg～60kg未満、60kg以上で、それぞれ14.8%（4/27例）、39.2%（20/51例）、51.9%（40/77例）であり、成人の体重が副作用発現に影響すると考えられた。しかしながら、体重が重いほど副作用発現率が高くなることの本質的理由は考え難く、調査項目以外に要因がある可能性（体重当たりの移植細胞数が少ない可能性、移植前処置薬、本剤投与前の免疫抑制剤の投与量、併用する免疫抑制剤やステロイドの投与量が体重換算で多くなる可能性）が考えられた。免疫抑制剤の本剤投与前投与の有無では、有の副作用発現率が61.1%（22/36例）、無で31.7%（63/199例）であり、免疫抑制剤投与有で高かった。免疫抑制剤を本剤投与前から使用していた22例に認められた29件の副作用のうち、本剤との因果関係の可能性大と判定された副作用は肝機能異常1件であった。また、因果関係可能性小と判定された1件を除き、いずれも感染症の悪化、基礎疾患/合併症、併用薬剤、移植前処置薬等、本剤以外の要因が考えられた症例であった。本剤投与前より免疫抑制剤を使用していた患者は、重症感染症を起こしやすい等、免疫抑制剤未使用患者より不安定な病態であると考えられるが、本剤と免疫抑制剤の併用投与有無別では副作用発現率に差が認められないことから、本剤投与前の免疫抑制剤投与による副作用発現率に差が認められた理由は見いだせなかった。

## 2-2 重点調査項目

海外で実施された臨床試験において、肝機能障害関連の有害事象発現症例率が治療投与時に比べ予防投与時で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）が設定された。

肝機能に関する副作用発現率<sup>2</sup>は29.0%（70/241例）であり、成人、小児別ではそれぞれ33.5%（52/155例）、20.9%（18/86例）であった。承認までの試験では、特に小児は成人に比べ肝機能に関する事象の発現率が高かった〔成人：4.1%（16/386例）、小児：15.4%（6/39例）〕が、本調査では成人の肝機能に関する副作用発現率に比べ低かった。重篤な副作用は、肝機能異常、血中ビリルビン増加各1件であった。転帰は、回復63件、軽快19件、未回復8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。

本調査において肝機能に関する副作用は90件、そのほとんどが非重篤で、本剤との因果関係が低く、転帰は回復または軽快であったことより、使用上の注意の改訂等の更なる注意喚起は必要ないと考えた。

<sup>2</sup> 副作用の器官別大分類の「臨床検査」ALT増加、AST増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 $\gamma$ -GTP増加、Al-P増加、肝酵素上昇と「肝胆道系障害」胆嚢炎、肝機能異常、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。

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、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。

### 2-3 有効性

有効性の評価は、予防投与成功例の定義は、海外臨床試験に準じ以下のとおりとされた。本剤投与終了時に真菌症の「確定診断<sup>3</sup>」、「強い疑い<sup>4</sup>」、「疑い<sup>5</sup>」に該当しない、かつ投与終了4週間後までに、「確定診断<sup>3</sup>」、「強い疑い<sup>4</sup>」に該当しない症例。安全性解析対象症例241例から有効性評価データ不足2例、調査対象外2例の計4例を除く237例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例237例のうち、本剤投与期間が十分でなかった（死亡を含む）等の理由で判定不能とされた9例を除く228例の本剤投与終了時の予防成功率（以下、「成功率」という。）（＝成功症例数/対象症例数×100）は、77.2%（176/228例）であった。また、真菌症発症率（＝（確定診断+強い疑い）/対象症例数×100）は、3.5%（8/228例）であった。さらに観察終了時（投与終了4週間後）までに死亡等の理由で判定不能とされた3例を除く225例の観察終了時の成功率は76.4%（172/225例）であった。また、観察終了時における真菌症発症率は4.0%（9/225例）であった。発症した真菌症9例の内訳は、カンジダ血症3例、侵襲性肺アスペルギルス症2例、トリコスポロン症1例、真菌感染症疑い（診断名特定せず）3例であった。なお、有効性が判定不能とされた症例について、治療途中での死亡、短期投与や増量の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。

有効性に影響を及ぼす要因として、患者背景（性、本剤投与開始時年齢、血液疾患名、血液疾患以外の合併症の有無、アレルギー歴の有無、本剤投与開始時の肝機能・腎機能）、移植の状況（本剤投与開始の時期、移植回数、移植の種類、HLA適合度）、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予防投与状況（本剤投与前投与の有無、併用の有無）、移植前処置の種類、移植前処置薬及び放射線の有無（前処置の種類、移植前処置薬、放射線の有無）、免疫抑制剤の投与状況（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）、生着の有無、移植実施から生着までの日数、急性及び慢性GVHD（移植片対宿主病）発現の有無について検討され、その結果、本剤の投与状況の投与期間、放射線の有無において成功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。

本剤投与期間については、7日以下、8日～14日、15日～28日、29日～42日、43日～56日、57日以上成功率は、それぞれ40.0%（2/5例）、70.0%（28/40例）、68.0%（70/103例）、95.9%（47/49例）、84.2%（16/19例）、100%（9/9例）であった。本剤の投与期間が短い症例で成功率が低くなる傾向が認められた。移植方法別（自家移植と同種移植）に検討した結果、自家移植では投与期間による成功率に差はなく、同種移植において投与期間が短い症例で成功率が低くなる傾向が認

<sup>3</sup> 真菌症に起因する臨床症状・炎症所見があり、感染巣の組織学的診断あるいは無菌部位から真菌学的診断により真菌が証明される症例。

<sup>4</sup> 真菌症に起因する臨床症状・炎症所見があり、真菌症に特徴的な所見（画像所見、眼内炎等）があり、かつ真菌の血清学的検査（真菌特異的抗原、PCR等）が陽性である症例。

<sup>5</sup> 好中球減少時（500個/mm<sup>3</sup>以下）に広域抗生物質に反応しない37.5℃以上の発熱が72時間（3日）以上持続し、全身性抗真菌剤の経験的治療に至った症例。

められた。移植方法別の成功率に顕著な差は認められなかったが、一般に同種移植症例は自家移植症例に比べてより好中球数の回復が遅く、真菌症を発症しやすい病態のため比較的早期に感染症状を起こすことがあり、その場合には他の抗真菌薬に切り替えられるために、結果的に本剤の投与期間が短い症例で成功率が低くなる傾向が認められたと考えられた。移植前処置が従来型移植（conventional stem cell transplantation、CST）症例において、放射線照射の有無により、成功率に差が認められた。放射線有の成功率は 62.0%（44/71 例）で、無 83.8%（67/80 例）に比べ低かった。CST 症例の放射線照射有の症例における投与期間と成功率を検討した結果は、7 日以下 50.0%（2/4 例）、8 日～14 日 33.3%（2/6 例）、15 日～28 日 37.9%（11/29 例）、29 日～42 日 87.5%（14/16 例）、43 日～56 日 90.0%（9/10 例）、57 日以上 100%（6/6 例）であり、投与期間が短い症例で予防投与成功率が低くなった。放射線照射が行われた CST 群に認められた低い予防投与成功率には投与期間が影響していると考えられた。一般に造血幹細胞移植では、移植後の真菌感染症予防として好中球減少期の予防投与がガイドラインで推奨されている。一方、患者の白血病の病型、寛解時期により治療方針が異なり、放射線照射が行われた症例では、その後の全身状態の回復が芳しくないこともあり、合併症治療のため併用薬剤・併用療法が多く施行される。このような症例においては、本剤を長期間に亘って予防投与できないこともあり、放射線照射が行われた CST 群で投与期間が短い症例において予防投与成功率が低くなったと推察される。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、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、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、本剤のアスペルギルス症、カンジダ症の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、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。

小児（16 歳未満）：小児への投与例は 86 例収集された。小児の副作用発現率は 25.6%（22/86 例）であり、成人の 41.3%（64/155 例）に比べ低かったが、小児で副作用発現率が低い要因は見いだせなかった。小児で発現した主な副作用は、肝機能異常 7 件、肝障害、ALT 増加各 4 件、AST 増加 3 件であった。小児における成功率は、79.3%（65/82 例）であり、成人の 74.8%（107/143 例）と差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者への投与例は 7 例収集されたが、副作用は認められなかった。高齢者の成功率は 71.4%（5/7 例）であり、非高齢者の 76.6%（167/218 例）と顕著な差は認められなかった。

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 8 例が収集され、全て軽度障害であった。腎機能障害有の副作用発現率は 50.0%（4/8 例）であり、腎機能障害無の 35.2%（82/233 例）と顕著な差は認められなかった。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、下痢、腎障害、腎機能障害、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加各 1 件であった。腎機能障

害有の成功率は 62.5% (5/8 例) であり、腎機能障害無の 77.0% (167/217 例) と顕著な差は認められなかった。

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 58 例が収集された。本剤投与開始時の肝機能正常、軽度障害、中等度障害の副作用発現率は、それぞれ 34.4% (63/183 例)、35.6% (16/45 例)、53.8% (7/13 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 7 件、肝障害 6 件、下痢 4 件、AST 増加 3 件であった。成功率については、本剤投与開始時の肝機能別に正常、軽度障害、中等度障害で、それぞれ 75.3% (128/170 例)、81.8% (36/44 例)、72.7% (8/11 例) であり、各症例の成功率に顕著な差は認められなかった。

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 10 例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例中、判定不能を除く 225 例のうち、57 日以上投与された症例として 9 例の成功率は 100% (9/9 例) で、非長期投与症例は 75.5% (163/216 例) であった。

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。

#### 4. 副作用及び感染症

##### 4-1 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副作用症例は、特定使用成績調査 (小児特定使用成績調査において収集された症例 (予防投与症例) 1 例 1 件を含む) 15 例 17 件、自発報告 1 例 3 件、文献・学会報告 7 例 8 件、合計 23 例 28 件であった。報告された副作用は、低カリウム血症 6 件、肝機能異常 5 件、下痢、肝障害各 3 件、生着症候群 2 件、トリコスポロン感染、溶血、血栓性微小血管症、腹痛、口内炎、腎障害、腎機能障害、発熱、血中ビリルビン増加各 1 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。

使用上の注意から予測できる (既知) 重篤な副作用は、13 例 16 件であり、報告された副作用は、肝機能異常 5 件、下痢、肝障害各 3 件、溶血、腎障害、腎機能障害、発熱、血中ビリルビン増加各 1 件であった。いずれの副作用も治療投与症例においても報告されており、予防投与特有ではなかった。なお、下痢については予防投与症例にのみ重篤な下痢が 3 件報告された。しかし、これら 3 件はいずれも移植実施後 1~3 日以内に発現しており、移植や移植前処置薬あるいは感染症の影響等本剤以外の要因が考えられる症例であった。これらの副作用の転帰は、回復 6 件、軽快 6 件、未回復 4 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、現時点では新たな安全対策の必要はないと判断した。また、予防投与症例に特有の副作用はなく、現時点において予防投与症例での報告をもとにした新たな安全対策の必要性はないと判断したが、今後も報告状況に留意していきたい。

#### 4-2 未知の副作用・感染症の発現状況

予防投与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、12例12件であり、主な副作用は、低カリウム血症6件、生着症候群2件であった。これらの転帰は、回復3件、軽快2件、死亡1件、未記載6件であった。死亡に至った症例は、トリコスポロン感染の1例であった。

未知・非重篤の副作用は19件であり、主な副作用は、高トリグリセリド血症2件であった。

未知の副作用のうち、予防投与のみで報告された副作用は、生着症候群、高トリグリセリド血症、ステノトロフォモナス感染、血栓性微小血管症、腸炎、口腔内痛、出血性膀胱炎、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、予防投与症例のみで報告された未知の副作用については、いずれも移植に伴う易感染症の影響や移植時及び移植前処置に使用された薬剤による影響等、本剤以外の要因が考えられた症例であり、本剤との関連性が明確でないことから、現時点において予防投与症例における報告をもとにした新たな対応の必要性はないと判断したが、今後も報告状況に留意していきたい。

また、再審査終了後平成24年9月5日までに予防症例において機構に報告された重篤な副作用は、トリコスポロン感染、真菌血症、真菌性眼感染の各1件であり、同一症例に認められた。いずれも未知の副作用であったが、トリコスポロン感染は本剤無効菌種の真菌感染症であり、また、移植に伴う患者の病態の影響が大きいと考えられたことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

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. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後平成24年9月5日までに予防投与症例において本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用の報告はなかった。

#### 6. 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、「他のエキノキサンチ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 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、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



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、再審査期間終了後から平成 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。

## 7. 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報告はなかったが、再審査期間終了後の平成 23 年 2 月 23 日に、「幼若ラットと成熟ラットでの肝変異細胞巣 (FAH) の発生に関する試験」の結果を追加報告として報告した。これらは、平成 18 年 10 月 6 日に研究報告として報告した「ラットの肝に発生した変異細胞巣の推移に関する検討結果」の追加試験として実施したものである。当該追加試験において、成熟ラット及び幼若ラット両群において対照群と比べて FAH の有意な増加が認められたが、幼若ラットと成熟ラットの間では FAH の発生の感受性に有意な差は認められなかった。

申請者はこれについて、平成 15 年より実施した試験結果に基づき、既に「使用上の注意」の改訂を行っており、本追加試験で認められた FAH の増加は平成 15 年より実施した試験と同様の結果であり、現行の添付文書に記載している内容の範囲内と考えられることから、現時点で新たな対応の必要性はないと判断するが、今後とも本件に関する情報に留意し、必要に応じて対応していきたいと説明した。

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