

再審査報告書

令和3年7月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有効成分名	カスポファンギン酢酸塩
申請者名	MSD 株式会社
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 <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）
承認の 用法・用量	<p><成人></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <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 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。 ・ 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 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><小児></p> <p>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</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>
承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> ① 平成 24 年 1 月 18 日 ② 平成 26 年 12 月 18 日（小児に対する用法・用量の追加）
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> ① 8 年 ② ①の残余期間（平成 26 年 12 月 18 日～令和 2 年 1 月 17 日）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	* 承認条件は、平成 26 年 12 月 18 日付けの承認事項一部変更承認時に付与された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

カンサイダス点滴静注用 50 mg 及び同点滴静注用 70 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、重要な特定されたリスクのうち、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群については、再審査期間中に新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 アナフィラキシー等の過敏症反応 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 国内での小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 薬剤耐性 国内の使用実態下での小児患者における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 成人を対象とする使用成績調査 小児を対象とする特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (薬剤感受性調査) 小児を対象とする特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 及び表 5 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

成人を対象とする使用成績調査	
目的	日常の診療下において、本剤の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行う。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 肝機能障害、アナフィラキシー等の過敏症反応
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の本剤の効能・効果に従って本剤を使用する患者。ただし、本剤の投与歴がある患者を除く。 <ul 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 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)
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 30 年 7 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始日から最終投与日までを投与期間とし、最終投与日から 7 日間を有害事象の追跡調査期間とし、投与期間から追跡調査期間までを観察期間とする。
実施施設数	148 施設
収集症例数	1,128 例

安全性解析対象症例数	1,118 例
有効性解析対象症例数	821 例 ^{※1}
備考	^{※1} 安全性解析対象症例から調査対象適応症外（真菌感染症 54 例、肺炎 8 例等）88 例、有効性判定不能 194 例等を除外した。

表 4 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（薬剤感受性調査）	
目的	本剤を含む抗真菌剤に対する真菌臨床分離株の薬剤感受性／非感受性の状況を経時的に確認する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	薬剤耐性
調査方法	臨床分離株は、年次毎に全国の医療機関から集められた真菌感染症が疑われた患者由来の検体より分離する。薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じた微量液体希釈法にて実施する。
調査対象	真菌感染症が疑われた患者由来のカンジダ属およびアスペルギルス属の臨床分離株
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 29 年 2 月
調査予定株数	カンジダ属 6 種：850 株（年間 170 株を 5 年間） アスペルギルス属 4 種：500 株（年間 100 株を 5 年間）
収集株数	カンジダ属 6 種：850 株（年間 170 株を 5 年間） アスペルギルス属 4 種：500 株（年間 100 株を 5 年間）

表 5 特定使用成績調査 II の概要

小児を対象とする特定使用成績調査	
目的	日常の診療において本剤が承認された用法・用量に従って、小児患者に処方された際の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認を行う。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 肝機能障害、アナフィラキシー等の過敏症反応 <重要な不足情報> 国内での小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	国内の使用実態下での小児患者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の承認された本剤の効能・効果に従って本剤を使用する 15 歳未満の小児患者。ただし、本剤の投与歴がある患者を除く。 ・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）
実施期間	平成 27 年 9 月～平成 30 年 10 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日から最終投与日までを投与期間とし、最終投与日から 7 日間を有害事象の追跡調査期間とし、投与期間及び追跡調査期間を観察期間とする。
実施施設数	33 施設
収集症例数	103 例
安全性解析対象症例数	92 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	59 例 ^{※2}
備考	^{※1} 収集症例より登録基準違反 11 例を除外した。 ^{※2} 安全性解析対象症例から調査対象適応症外 16 例、有効性判定不能 9 例及び用量が規定量を超過 8 例を除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,118 例のうち 202 例に副作用が認められ、主な副作用は、肝機能異常 47 例、血中アルカリホスファターゼ増加 31 例等であった。本調査における副作用発現割合は 18.1% (202/1,118 例) であり、承認時までの臨床試験（成人対象の国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合（38.3% (23/60 例)）より高くなく、本調査で特徴的な副作用が発現する傾向もみられなかった。

特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 92 例のうち 20 例に副作用が認められ、主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 例、肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各 4 例等であった。本調査における副作用発現割合は 21.7% (20/92 例) であり、承認時までの臨床試験（小児対象の第Ⅱ相試験）における副作用発現割合（50.0% (10/20 例)）より高くなく、本調査で特徴的な副作用が発現する傾向もみられなかったことから、重要な不足情報「国内での小児への投与時の安全性」に関して、新たな対応は必要ないと考えた。

安全性検討事項のうち、使用成績調査及び特定使用成績調査Ⅱで検討した重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。いずれに関しても、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。なお、使用成績調査及び特定使用成績調査Ⅱにおいて、再審査期間中に新たに追加された重要な特定されたリスクである「中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群」に関連する副作用¹⁾ は認められなかった。

表 6 使用成績調査及び特定使用成績調査Ⅱにおける副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	使用成績調査		特定使用成績調査Ⅱ	
	1,118 例		92 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク				
肝機能障害 ^{※1}	8 (0.7%)	110 (9.8%)	1 (1.1%)	14 (15.2%)
アナフィラキシー等の過敏症反応 ^{※2}	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害（狭域）に包含されるPT

※2：MedDRA SMQ アナフィラキシー反応（狭域）に包含されるPT、MedDRA PT 薬物過敏症、アナフィラキシー反応、気管支痙攣、好酸球数増加、紅斑、顔面浮腫、潮紅、過敏症、紅斑性皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、顔面腫脹、蕁麻疹、喘鳴、口腔そう痒症

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 45 例 54 件、予測できない重篤な副作用は 49 例 67 件、予測できない非重篤な副作用は 88 例 115 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。注入部位血管外漏出 9 例 9 件については、いずれも詳細が不明であるが、手技的な要因、患者の血管の脆弱性等が考えられた。その他のい

¹⁾ MedDRA PT 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群

ずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	128	182	49	67	88	115
感染症および寄生虫症	23	27	17	20	7	7
肺炎	4	4	4	4	0	0
敗血症	6	6	6	6	0	0
代謝および栄養障害	10	11	1	1	9	10
電解質失調	5	5	0	0	5	5
血管障害	13	13	3	3	10	10
血管痛	7	7	0	0	7	7
胃腸障害	12	12	3	3	9	9
便秘	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	29	36	6	6	23	30
注射部位紅斑	4	4	0	0	4	4
浮腫	4	4	0	0	4	4
注入部位血管外漏出	9	9	0	0	9	9
臨床検査	29	34	4	5	25	29
薬物濃度減少	4	4	0	0	4	4
好中球数減少	5	5	1	1	4	4
白血球数増加	5	5	1	1	4	4
好中球百分率増加	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 821 例のうち、全般改善度²⁾が「治癒」、「改善」及び「悪化」と判定された症例はそれぞれ 243 例、491 例及び 87 例であり、有効率³⁾は 89.4% (734/821 例)であった。本剤の適応症別の有効率は表 8 のとおりであり、承認時までの国内臨床試験において使用経験がなかった発熱性好中球減少症及び侵襲性アスペルギルス症、又は使用経験が限定的であった侵襲性カンジダ症（その他）、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のいずれにおいても 80%程度又はそれ以上の有効率が示されたことから、本調査結果に特段の問題はないと考える。

²⁾ 全般改善度は、担当医師が本剤の投与前後の臨床症状、画像診断、真菌培養結果、臨床検査結果等から総合的に判断し、以下の基準で評価した。

治癒：真菌感染症に由来する臨床症状・所見が解消した。

改善：真菌感染症に由来する臨床症状・所見が軽減した。

悪化：真菌感染症に由来する臨床症状・所見が増悪した。

判定不能：上記以外

³⁾ 全般改善度が「治癒」又は「改善」と判定された症例を有効症例とし、「悪化」を加えた母数との比により算出した。

表 8 使用理由別の全般改善度及び有効率

使用理由	対象 例数	全般改善度			有効率
		治癒	改善	悪化	
真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	451	157	247	47	89.6%
カンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症	370	86	244	40	89.2%
食道カンジダ症	5	5	0	0	100%
侵襲性カンジダ症*	191	62	117	12	93.7%
カンジダ血症	97	38	51	8	91.8%
腹腔内膿瘍	11	1	9	1	90.9%
腹膜炎	15	7	6	2	86.7%
胸腔内感染	26	5	20	1	96.2%
その他（上記以外）	47	12	34	1	97.9%
アスペルギルス症*	165	17	121	27	83.6%
侵襲性アスペルギルス症	76	11	49	16	78.9%
慢性壊死性肺アスペルギルス症	59	3	49	7	88.1%
肺アスペルギローマ	33	3	25	5	84.8%
侵襲性カンジダ症・アスペルギルス症	9	2	6	1	88.9%

*：内訳はのべ人数で表示。

5.2. 特定使用成績調査 I

カンジダ属 6 種及びアスペルギルス属 4 種に対するカスポファンギン（以下、「CPFPG」）の各分離年の菌株に関する MIC⁴⁾ 又は MEC⁵⁾ は表 9 のとおりであり、本調査において 5 年間で分離された菌株に対する CPFPG の MIC 又は MEC の変化はいずれの菌種においても 2 倍以内であった。また、本調査結果は、承認時まで国内で保存されていた臨床分離株及び国内第Ⅲ相試験時において分離された臨床分離株における CPFPG の MIC 又は MEC range と大きな差はなく、カンジダ属において、ブレイクポイント（2 µg/mL）を超える MIC を示す非感受性と判定された菌株はなかった。

表 9 各分離年の臨床分離株に対する感受性調査結果

菌名	分離年	株数	MIC/MEC (µg/mL)			
			range	50%*	90%*	
<i>Candida albicans</i>	2012	50	0.06 ~ 0.25	0.12	0.25	
	2013	50	0.06 ~ 0.25	0.12	0.25	
	2014	50	0.06 ~ 0.5	0.25	0.5	
	2015	50	0.12 ~ 0.5	0.25	0.25	
	2016	50	0.25 ~ 0.5	0.25	0.25	
<i>Candida parapsilosis</i>	2012	30	1 ~ 2	1	1	
	2013	30	0.5 ~ 2	1	1	
	2014	30	0.5 ~ 2	1	1	
	2015	30	1 ~ 2	1	2	
	2016	30	0.5 ~ 2	1	2	
<i>Candida glabrata</i>	2012	30	0.12 ~ 1	0.25	0.5	
	2013	30	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5	
	2014	30	0.25 ~ 1	0.5	0.5	
	2015	30	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5	
	2016	30	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5	

4) カンジダ属に対する CPFPG の MIC は、濁度を薬剤非含有の対照生育ウェルの 50%程度に明確に減少させる最小濃度と定義する。

5) アスペルギルス属に対する CPFPG の MEC は、マイクロプレートの発育対照ウェル中の菌体と比較し、小さく膨化した菌糸形成を誘発しうる最低濃度と定義する。

<i>Candida tropicalis</i>	2012	30	0.12	~	0.25	0.25	0.25
	2013	30	0.12	~	0.5	0.25	0.25
	2014	30	0.12	~	0.5	0.25	0.5
	2015	30	0.12	~	0.5	0.25	0.5
	2016	30	0.12	~	0.5	0.25	0.5
<i>Candida krusei</i>	2012	20	0.5	~	2	1	1
	2013	20	0.5	~	1	0.5	1
	2014	20	0.25	~	1	0.5	1
	2015	20	0.5	~	1	1	1
	2016	20	0.5	~	1	1	1
<i>Candida guilliermondii</i>	2012	10	0.5	~	2	1	1
	2013	10	0.25	~	0.5	0.5	0.5
	2014	10	0.5	~	1	1	1
	2015	10	0.25	~	1	0.5	1
	2016	10		0.5		0.5	0.5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2012	50	0.06	~	0.25	0.12	0.25
	2013	50	0.12	~	0.25	0.25	0.25
	2014	50	0.06	~	0.5	0.25	0.5
	2015	50	0.12	~	0.5	0.25	0.25
	2016	50	0.12	~	0.5	0.25	0.25
<i>Aspergillus flavus</i>	2012	20	0.12	~	0.25	0.12	0.25
	2013	20	0.12	~	0.25	0.12	0.25
	2014	20	0.12	~	0.5	0.25	0.5
	2015	20	0.12	~	0.25	0.25	0.25
	2016	20	0.12	~	0.25	0.12	0.25
<i>Aspergillus niger</i>	2012	20	0.12	~	0.25	0.12	0.25
	2013	20	0.06	~	0.25	0.12	0.25
	2014	20	0.12	~	0.25	0.25	0.25
	2015	20	0.06	~	0.25	0.12	0.25
	2016	20	0.12	~	0.25	0.12	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	2012	10	0.12	~	0.25	0.25	0.25
	2013	10	0.06	~	0.25	0.12	0.12
	2014	10	0.12	~	0.25	0.12	0.25
	2015	10	0.06	~	0.25	0.12	0.25
	2016	10	0.12	~	0.25	0.12	0.25

*：それぞれ、50%以上の株の発育を阻止する濃度、90%以上の株の発育を阻止する濃度。

5.3. 特定使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象 59 例のうち、全般改善度²⁾が「治癒」、「改善」及び「悪化」と判定された症例はそれぞれ 24 例、31 例及び 4 例であった。全般改善度が「悪化」であった 4 例は、いずれも前抗真菌剤からの切り替えで本剤を使用した症例であり、重度の原疾患又は合併症を有し、免疫能低下状態であったことから、他剤及び患者の病態が影響した可能性があると考えられる。本調査における有効率³⁾は 93.2% (55/59 例) で、適応症別の有効率は表 10 のとおりであり、使用実態下での小児患者における本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

表 10 使用理由別の全般改善度及び有効率

使用理由	対象例数	全般改善度			有効率
		治癒	改善	悪化	
真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	45	21	23	1	97.8%
食道カンジダ症	1	0	1	0	100%
侵襲性カンジダ症	5	1	4	0	100%
アスペルギルス症	8	2	3	3	62.5%
侵襲性アスペルギルス症	5	0	3	2	60.0%
肺アスペルギローマ	3	2	0	1	66.7%

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上