

---

## 市販直後調査結果のお知らせ

---

キャンディン系抗真菌剤

**ファンガード点滴用** 50mg  
75mg

(一般名：ミカファンギンナトリウム)

製造発売元

**藤沢薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町3丁目4番7号

抗真菌剤ファンガード(一般名：ミカファンギンナトリウム)は平成14年12月6日に販売を開始致しました。医療関係者の皆さまには本剤の適正使用にご留意いただきながら、特に慎重にご使用いただくとともに、弊社におきましては、副作用等の安全性情報の迅速な把握及び対応を目的とした市販直後調査を6ヵ月間にわたり実施してまいりました。本調査に多大なるご協力を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

この度、市販直後調査が終了致しましたので、その結果として、当該期間中に弊社へご報告頂きました副作用のうち厚生労働省に報告しました副作用情報をお知らせ致します。ファンガードの適正使用にお役立て頂ければ幸いです。

なお、これら副作用と本剤との因果関係は必ずしも明らかではありませんが、今後、類似症例の収集及び検討を行い、適正使用情報の提供に努めてまいりますので、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

2003年8月

[ 市販直後調査結果の概要 ]

1 調査対象

- 販売名：ファンガード点滴用50mg、75mg（一般名：ミカファンギンナトリウム）
- 調査実施期間：平成14年12月6日～平成15年6月5日
- 調査対象医療機関数：病院 1,912施設 診療所 85施設
- 推定患者数：約14,169人 [ 1日65mg（国内第 相試験の平均1日投与量）を1ヵ月間投与されたと仮定し、販売開始後6ヵ月間の出荷数量から算定 ]

2 副作用の収集状況

調査期間中に弊社へご報告頂きました副作用のうち、厚生労働省へ報告しました副作用（重篤な副作用あるいは「使用上の注意」<sup>注）</sup>から予測できない副作用で軽微でないものは78件（66例）あり、主な副作用は肝臓・胆管系障害25件（肝機能異常18件、黄疸2件、高ビリルビン血症3件、ビリルビン値上昇2件）、血小板減少（症）8件（汎血球減少（症）1件を含む）、泌尿器系障害8件（急性腎不全4件、腎機能異常4件）、発熱4件でした（下表参照）。

注）直後調査終了時点

なお、本調査期間中にご報告頂きました情報をふまえ、2003年7月に「肝機能障害、黄疸」、「血小板減少」について「使用上の注意」を改訂しております。改訂後の使用上の注意につきましては3～4頁に示しておりますので、ご参照頂きますようお願い申し上げます。

厚生労働省へ報告した副作用

器官別分類	副作用症状名	発現件数 (症例数)	器官別分類	副作用症状名	発現件数 (症例数)
皮膚・ 皮膚付属器障害	中毒性表皮壊死	2	血管（心臓外） 障害	出血傾向	1
	皮膚剥離	1		脳梗塞	1
		( 3 )			( 2 )
消化管障害	悪心	3	呼吸器系障害	喘鳴	1
	嘔吐	1			( 1 )
	食欲不振	1	赤血球障害	汎血球減少（症）	1
	膵炎	1		貧血	2
	舌炎	1		溶血	2
	吐血	1			( 4 )
	出血性腸炎	1	白血球・ 網内系障害	白血球減少（症）	3
		無顆粒球症		1	
		( 8 )			( 4 )
肝臓・ 胆管系障害	黄疸	2	血小板・ 出血凝血障害	血小板減少（症）	7
	肝機能異常	18	血尿	1	
	高ビリルビン血症	3			( 8 )
	ビリルビン値上昇	2	泌尿器系障害	急性腎不全	4
		( 25 )	腎機能異常	4	
代謝・栄養障害	高カリウム血症	1			( 8 )
	低カリウム血症	1	一般的全身障害	発熱	4
	低ナトリウム血症	1		全身倦怠（感）	1
	低血糖	1		脱力（感）	1
	低血糖性昏睡	2		多臓器不全	1
		( 5 )			( 6 )
			合計	78 ( 66 )	

# 改訂後の「使用上の注意」(2003年7月改訂：下線部改訂箇所)

**【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

## 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)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投与すること。[国内では1日150mg(力価)を超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。]
- (2)体重50kg以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり6mg(力価)/kg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)

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者  
 (2)肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。]

### 2.重要な基本的注意

- (1)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り(「重大な副作用」の項参照)、また、動物試験において高用量群に肝障害が認められているので(「その他の注意」の項参照)、肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。
- (2)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、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

### 3.副作用

#### 国内臨床試験

国内総症例67例中、副作用(臨床検査値の異常変動を除く)は12例(17.9%)に12件報告され、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、丘疹性皮疹各1件(1.5%)であった。臨床検査値の異常変動は、Al-P上昇4.5%(3/67)、BUN上昇4.5%(3/67)、-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。

(承認時：2002年10月)

#### 海外臨床試験<sup>注)</sup>

真菌感染症患者で安全性が評価された総症例556例中217例(39.0%)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37件(6.7%)、ALT(GPT)上昇32件(5.8%)、Al-P上昇31件(5.6%)、嘔吐27件(4.9%)、白血球減少24件(4.3%)、低マグネシウム血症24件(4.3%)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。

#### (1)重大な副作用

- 1)血液障害：好中球減少(1.5%)、血小板減少(頻度不明)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。
- 2)アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(頻度不

明<sup>注)</sup>)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常がみられた場合には投与を中止する。アナフィラキシー様症状があらわれた場合には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。

注)海外で進行中の試験において報告された副作用であるため頻度不明。

3)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)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。

#### (2)その他の副作用

##### 1)国内臨床試験

	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、-GTP上昇	
代謝異常	カリウム上昇、カリウム低下	
血液	好酸球増多	
皮膚	発疹	
循環器	高血圧、動悸	
消化器	下痢、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、血管痛、悪寒、頭痛	CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇

注)臨床検査の実施例数が少なく頻度が算出できないため頻度不明。

##### 2)海外臨床試験(556例)<sup>注)</sup>

	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、低蛋白血症、低ナトリウム血症
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、食欲不振
腎臓		クレアチニン上昇
その他		発熱、腹痛、無力症、さむけ、疼痛、静脈炎、頭痛

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において1%以上の頻度でみられた副作用を記載した。

#### 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ため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

## 改訂後の「使用上の注意」(2003年7月改訂：下線部改訂箇所)

### 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）〕

### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験はない。）

### 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。また，光により徐々に分解する<sup>注)</sup>ので，調製後，保存を必要とする場合には，遮光すること。

注) 溶解後の光安定性

濃度	遮光袋	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後
50mg（力価） /100mL 生理食塩水	無	光分解物（%）	0.05 未満	0.58	2.50
		力価残存率（%）	100.0	101.1	98.3
	有	光分解物（%）	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満
		力価残存率（%）	100.0	102.5	101.1
300mg（力価） /100mL 生理食塩水	無	光分解物（%）	0.05 未満	0.15	0.67
		力価残存率（%）	100.0	98.7	99.1

保存条件：室温，室内散光下（1,000ルクス）

- (2) 投与時：点滴容器を遮光して使用すること。（点滴チューブを遮光する必要はない。）
- (3) 配合禁忌：本剤は下表上段の製剤と配合すると，配合直後に濁りが生じるので配合しないこと。また，本剤は塩基性溶液中で不安定であるため，下表下段の製剤と配合すると，配合直後に力価の低下が生じるので配合しないこと。

薬剤名	配合変化
塩酸バンコマイシン，硫酸アルベカシン，硫酸ゲンタマイシン，トブラマイシン，硫酸ジベカシン，塩酸ミノサイクリン，シメチジン，塩酸ドブタミン，塩酸ドキサプラム，ペンタゾシン，メシル酸ナファモスタット，メシル酸ガベキサート，チアミンジスルフィド・塩酸ピリドキシン・酢酸ヒドロキシコバラミン，メナテトレノン	配合直後に濁り
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	配合直後に力価低下

### 8. その他の注意

- (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32mg/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。13及び26週間投与試験の32mg/kg投与群では，これら所見に加え，肝変異細胞集の増加も認められたが，その後の13週間休薬期間中に進展はみられなかった。また，ラットに26週間反復静脈内投与した試験において，高用量群である32mg/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，中用量群である10mg/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10及び32mg/kgを4週間反復静脈内投与したときのAUCは，ヒトに300mg/日を投与したときの推定AUCのそれぞれ0.5倍及び2倍に相当する。

- (2) イヌに長期間反復静脈内投与した試験（3.2，10及び32mg/kg，39週間）において，中及び高用量群に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32mg/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巢上体頭部管上皮の空胞化，また高用量群には精巢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<sup>注)</sup>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。