
効能・効果、用法・用量、使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
カンディン系抗真菌剤

ファンガード[®]点滴用25mg ファンガード[®]点滴用50mg ファンガード[®]点滴用75mg

(一般名：ミカファンギンナトリウム)
注意－医師等の処方せんにより使用すること

2007年1月
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、「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・用量が追加承認されました。それに伴い、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【概要】

I. 「効能・効果」「用法・用量」の追加

1. 「効能・効果」の項に、「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」が追加されました。
2. 「用法・用量」の項に、「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」の成人及び小児に対する用法・用量が追加されました。

II. 使用上の注意の改訂（自主改訂）

1. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項に、「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」投与時の成人及び小児に対する注意をそれぞれ記載しました。
2. 「重要な基本的注意」の項(1)に、肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化について追記しました。
3. 「重要な基本的注意」の項(3)に、「予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合」の注意を記載しました。
4. 「副作用」の項の副作用発現状況の概要に、臨床検査値の異常変動を含めた副作用発現率を記載しました。
5. 「その他の副作用」の項に、「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」の海外臨床試験における副作用発現状況を記載しました。

7～9頁に改訂後の使用上の注意全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

I. 「効能・効果」「用法・用量」の追加

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>【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</u> <u>カンジダ症の予防</u></p>	<p>【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</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>1. 成人 アスペルギルス症： （省略：現行のとおり） カンジダ症： （省略：現行のとおり） <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及</u> <u>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</u> <u>（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、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。]</p> <p>2. 小児 アスペルギルス症： （省略：現行のとおり） カンジダ症： （省略：現行のとおり） <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及</u> <u>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</u> <u>（力価）/kg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。 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。]</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>1. 成人 アスペルギルス症： （省略） カンジダ症： （省略）</p> <p>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。]</p> <p>2. 小児 アスペルギルス症： （省略） カンジダ症： （省略）</p> <p>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。 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。]</p>

【改訂理由】

「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」については、国内外の臨床試験成績をもとに、本剤の日本人での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効果が期待でき、また、安全性についても特段の問題はないと判断され、今回本適応が追加承認されました。

「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」投与時の用法・用量は、成人及び小児の造血幹細胞移植患者を対象とした米国第Ⅲ相予防投与試験において、本剤50mg（体重50kg未満は1.0mg/kg）の1日1回、1時間点滴静注により真菌感染症の予防効果が示されたことなどに基き、設定されました。

Ⅱ. 使用上の注意の改訂

1. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>(1) 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。</p> <p>(2) 成人に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p><u>アスペルギルス症及びカンジダ症：</u></p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p><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></p> <p>1) <u>好中球数が500個/mm³以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。</u></p> <p>2) <u>体重50kg以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり1mg(力価)/kgを超えないこと。</u></p> <p>(3) 小児に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p><u>アスペルギルス症及びカンジダ症：</u></p> <p>1) 重症又は難治性の患者に対して1日6mg(力価)/kg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。〔国内及び海外で1日6mg(力価)/kgまで増量した使用経験が少ない。〕</p> <p>2) 体重50kg以上の患者に対しては、1日あたり300mg(力価)を超えないこと。</p> <p><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></p> <p>1) <u>好中球数が500個/mm³以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。</u></p> <p>2) <u>体重50kg以上の患者に対しては、1日あたり50mg(力価)を超えないこと。</u></p>	<p>(1) 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。</p> <p>(2) 成人に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>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。〕</p> <p>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。</p> <p>(3) 小児に対しては、下記の点に注意すること。</p> <p>1) 重症又は難治性の患者に対して1日6mg(力価)/kg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。〔国内及び海外で1日6mg(力価)/kgまで増量した使用経験が少ない。〕</p> <p>2) 体重50kg以上の患者に対しては、1日あたり300mg(力価)を超えないこと。</p>

【改訂理由】

「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」に本剤を用いる場合は、漫然と投与せず、アスペルギルス症及びカンジダ症を発症するリスクが低くなった時期に投与を終了していただくため、「好中球数が500個/mm³以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。」と記載しました。

造血幹細胞移植患者では、移植骨髄が生着するまでの約30日間は好中球減少が深在性真菌症のリスクファクターであり、好中球数が500個/mm³以下になると重症感染症のリスクが高まるとされているこ

とから、好中球数の500個/mm³以上への回復を本剤の投与終了の目安としました。

また、「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」における用量（成人：1日50mg、小児：1日1mg/kg）から、体重あたりの1日用量（mg/kg）の上限を1mg/kgと設定しています。従って、成人で体重50kg以下の患者に対しては、安全性を考慮して「体重換算で1日あたり1mg（力価）/kgを超えないこと。」と記載しました。

一方、小児で体重50kg以上の患者に対しては、成人の1日投与量（50mg）を超えないよう「1日あたり50mg（力価）を超えないこと。」と記載しました。

2. 「重要な基本的注意」の項

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
(1) 定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、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。[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る。] <u>（「重大な副作用」の項参照）また、動物試験において肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている。（「その他の注意」の項参照）</u>	(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るので（「重大な副作用」の項参照）、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、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) 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。	(2) 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。
(3) <u>本剤の予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合は、漫然と使用せず、他の薬剤に変更する、又は本剤を増量するなど適切な処置を行うこと。</u>	(3) 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、漫然と使用せず、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。
(4) 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、漫然と使用せず、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。	(4) 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、漫然と使用せず、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

【改訂理由】

○ 「重要な基本的注意」(1) の追記

従来から、「その他の注意」(1) に、動物試験において、高用量群の長期投与後に肝変異細胞巣発生の増加と肝細胞腫瘍の増加について記載していましたが、より注意喚起を促すために、「重要な基本的注意」(1) にも記載しました。

○ 「重要な基本的注意」(3) の追記

本剤を予防投与したにもかかわらず、アスペルギルス症及びカンジダ症が発症した場合は、漫然と使用することなく、他の薬剤に変更する、又は本剤を継続して使用する場合は、成人及び小児における用法・用量に従い増量するなど適切な処置を行うよう記載しました。

3. 「副作用」の項

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前														
<p>成人を対象とした国内臨床試験において、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が67例中21例（31.3%）に33件報告された。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%）、Al-P上昇4.5%（3/67）、BUN上昇4.5%（3/67）、γ-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。</p> <p>小児を対象とした国内臨床試験において、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が20例中6例（30.0%）に14件報告された。その内訳は、アナフィラキシー様反応1件（5.0%）、AST（GOT）上昇15.0%（3/20）、ALT（GPT）上昇15.0%（3/20）、γ-GTP上昇10.5%（2/19）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（用法・用量追加時：2006年4月）</p>	<p>国内臨床試験において、成人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）、γ-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。</p> <p>国内臨床試験において、小児20例中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は1例（5.0%）にアナフィラキシー様反応が報告された。臨床検査値の異常変動は、AST（GOT）上昇15.0%（3/20）、ALT（GPT）上昇15.0%（3/20）、γ-GTP上昇10.5%（2/19）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（用法・用量追加時：2006年4月）</p>														
<p>(1) 重大な副作用(省略：現行のとおり)</p> <p>(2) その他の副作用(省略：現行のとおり)</p> <p>[参考] 海外臨床試験</p> <p>1) <u>アスペルギルス症及びカンジダ症</u> (省略：現行のとおり)</p>	<p>(1) 重大な副作用(省略)</p> <p>(2) その他の副作用(省略)</p> <p>[参考] 海外臨床試験</p> <p style="text-align: right;">(省略)</p>														
<p>2) <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^{注)}</u></p> <p><u>造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例425例（成人386例、小児39例）中64例（15.1%）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、高ビリルビン血症14件（3.3%）、嘔気10件（2.4%）、下痢9件（2.1%）、低カリウム血症8件（1.9%）、発疹8件（1.9%）等であった。</u></p> <p><u>注) 米国第Ⅲ相予防投与試験。下表は、本試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。</u></p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td>低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸塩血症</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球減少</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐、嘔気、下痢</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>腹痛</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	肝臓	高ビリルビン血症	代謝異常	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸塩血症	血液	白血球減少	皮膚	発疹	消化器	嘔吐、嘔気、下痢	その他	腹痛	
	1～5%未満														
肝臓	高ビリルビン血症														
代謝異常	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸塩血症														
血液	白血球減少														
皮膚	発疹														
消化器	嘔吐、嘔気、下痢														
その他	腹痛														

【改訂理由】

1. 「副作用」の項の副作用発現状況の記載を変更

成人及び小児に対する国内臨床試験での副作用発現状況について、臨床検査値の異常変動を含めた副作用発現率を記載することとし、文言を整備しました。

2. 「その他の副作用」の項に、「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」の海外臨床試験における副作用発現状況を記載

成人及び小児の造血幹細胞移植患者を対象とした米国第Ⅲ相予防投与試験において1%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値の異常変動を含む）を記載しました。

米国第Ⅲ相予防投与試験での全ての副作用の発現頻度を表1に示します。

表1 米国第Ⅲ相予防投与試験の副作用発現頻度

	成人	小児	合計
調査例数	386	39	425
副作用発現例数	53	11	64
副作用発現率(%)	13.7	28.2	15.1

症状	症例数		
	成人	小児	合計
副作用症状	386	39	425
	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
[一般全身症状]			
腹痛	5 (1.3)	1 (2.6)	6 (1.4)
さむけ		1 (2.6)	1 (0.2)
血中濃度上昇	1 (0.3)		1 (0.2)
発熱	1 (0.3)	1 (2.6)	2 (0.5)
腹部腫脹	1 (0.3)		1 (0.2)
[循環器系]			
血管拡張	2 (0.5)		2 (0.5)
低血圧		1 (2.6)	1 (0.2)
頰脈	3 (0.8)		3 (0.7)
高血圧	1 (0.3)		1 (0.2)
心悸亢進	1 (0.3)		1 (0.2)
[消化器系]			
下痢	9 (2.3)		9 (2.1)
嘔気	9 (2.3)	1 (2.6)	10 (2.4)
肝機能検査値異常	2 (0.5)	2 (5.1)	4 (0.9)
嘔吐	7 (1.8)		7 (1.6)
食欲不振	2 (0.5)	1 (2.6)	3 (0.7)
消化不良	3 (0.8)		3 (0.7)
便秘	1 (0.3)		1 (0.2)
粘膜炎		1 (2.6)	1 (0.2)
肝腫		1 (2.6)	1 (0.2)
黄疸	2 (0.5)		2 (0.5)
直腸障害	1 (0.3)		1 (0.2)
鼓腸放屁	1 (0.3)		1 (0.2)
吐血	1 (0.3)		1 (0.2)
唾液腺炎	1 (0.3)		1 (0.2)
[内分泌系]			
ADH異常	1 (0.3)		1 (0.2)
[血液及びリンパ系]			
白血球減少	4 (1.0)	1 (2.6)	5 (1.2)
血小板減少	3 (0.8)	1 (2.6)	4 (0.9)
貧血	3 (0.8)	1 (2.6)	4 (0.9)
出血時間延長	1 (0.3)		1 (0.2)

症状	症例数		
	成人	小児	合計
副作用症状	386	39	425
	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
[代謝及び栄養系]			
高ビリルビン血症	11 (2.8)	3 (7.7)	14 (3.3)
低カリウム血症	6 (1.6)	2 (5.1)	8 (1.9)
AST(GOT)上昇	3 (0.8)		3 (0.7)
ALT(GPT)上昇	3 (0.8)	1 (2.6)	4 (0.9)
低マグネシウム血症	4 (1.0)	1 (2.6)	5 (1.2)
低リン酸塩血症	5 (1.3)	2 (5.1)	7 (1.6)
低カルシウム血症	2 (0.5)	2 (5.1)	4 (0.9)
クレアチニン上昇	1 (0.3)		1 (0.2)
浮腫	3 (0.8)		3 (0.7)
血液量過多	1 (0.3)		1 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.5)		2 (0.5)
低蛋白	1 (0.3)		1 (0.2)
[筋骨格系]			
関節痛		2 (5.1)	2 (0.5)
[神経系]			
頭痛	4 (1.0)		4 (0.9)
不安	1 (0.3)	1 (2.6)	2 (0.5)
不眠	1 (0.3)		1 (0.2)
振戦		1 (2.6)	1 (0.2)
[呼吸器系]			
しゃっくり	1 (0.3)		1 (0.2)
咳増加		1 (2.6)	1 (0.2)
咽頭炎		1 (2.6)	1 (0.2)
低酸素症		1 (2.6)	1 (0.2)
[皮膚及び付属器]			
発疹	7 (1.8)	1 (2.6)	8 (1.9)
そう痒	4 (1.0)		4 (0.9)
皮膚疾患		1 (2.6)	1 (0.2)
発汗	1 (0.3)		1 (0.2)
斑点状丘疹	1 (0.3)		1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.3)		1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.3)		1 (0.2)
[特殊感覚]			
味覚倒錯	3 (0.8)		3 (0.7)
[泌尿生殖系]			
血尿	1 (0.3)		1 (0.2)
乏尿		1 (2.6)	1 (0.2)
急性腎不全		1 (2.6)	1 (0.2)

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.157 (2007年3月発行予定)」に掲載されます。

改訂後の「使用上の注意」(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)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。

(2)成人に対しては、下記の点に注意すること。

アスペルギルス症及びカンジダ症：

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。

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：

1)好中球数が500個/mm³以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。

2)体重50kg以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり1mg(力価)/kgを超えないこと。

(3)小児に対しては、下記の点に注意すること。

アスペルギルス症及びカンジダ症：

1)重症又は難治性の患者に対して1日6mg(力価)/kg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。
[国内及び海外で1日6mg(力価)/kgまで増量した使用経験が少ない。]

2)体重50kg以上の患者に対しては、1日あたり300mg(力価)を超えないこと。

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：

1)好中球数が500個/mm³以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。

2)体重50kg以上の患者に対しては、1日あたり50mg(力価)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)定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、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。[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る。] (「重大な副作用」の項参照) また、動物試験において肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が認められている。(「その他の注意」の項参照)]

(2)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。

(3)本剤の予防投与開始後においてアスペルギルス症又はカンジダ症が発症した場合は、漫然と使用せず、他の薬剤に変更する、又は本剤を増量するなど適切な処置を行うこと。

(4)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、漫然と使用せず、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

成人を対象とした国内臨床試験において、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が67例中21例(31.3%)に33件報告された。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、丘疹性皮膚疹各1件(1.5%)、Al-P上昇4.5%(3/67)、BUN上昇4.5%(3/67)、 γ -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。

小児を対象とした国内臨床試験において、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が20例中6例(30.0%)に14件報告された。その内訳は、アナフィラキシー様反応1件(5.0%)、AST(GOT)上昇15.0%(3/20)、ALT(GPT)上昇15.0%(3/20)、 γ -GTP上昇10.5%(2/19)等であった。

(用法・用量追加時:2006年4月)

(1)重大な副作用

1)血液障害:白血球減少(頻度不明^注)、好中球減少(1.1%)、溶血性貧血(血管内溶血を含む)、血小板減少(いずれも頻度不明^注)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。なお、溶血性貧血については、投与開始直後にあらわれることもあるので、溶血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)ショック、アナフィラキシー様症状:ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明^注)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、口内異常感、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、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。

3)肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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^注)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。

4)急性腎不全:急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明^注)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。

注)頻度不明:自発報告のため頻度が算出できない。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、 Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ-GTP 上昇	
代謝異常		カリウム上昇、カリウム低下	低カルシウム血症、 低マグネシウム血症
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	悪心、嘔吐
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、発熱

注) 頻度不明: 臨床検査の実施例数が少ない、自発報告、あるいは海外のみで認められた副作用のため頻度が算出できない。

[参考] 海外臨床試験

1) アスペルギルス症及びカンジダ症^{注)}

真菌感染症患者で安全性が評価された症例799例(成人676例、小児123例)中289例(36.2%)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41件(5.1%)、ALT (GPT) 上昇38件(4.8%)、Al-P 上昇35件(4.4%)、嘔吐31件(3.9%)、嘔気29件(3.6%)、白血球減少26件(3.3%)、低マグネシウム血症26件(3.3%)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。下表は、これらの試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。

	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
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
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇
その他		発熱、腹痛、無力症、さむけ、静脈炎、頭痛

2) 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^{注)}

造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例425例(成人386例、小児39例)中64例(15.1%)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、高ビリルビン血症14件(3.3%)、嘔気10件(2.4%)、下痢9件(2.1%)、低カリウム血症8件(1.9%)、発疹8件(1.9%)等であった。

注) 米国第Ⅲ相予防投与試験。下表は、本試験において1%以上の頻度で認められた副作用を記載した。

	1～5%未満
肝臓	高ビリルビン血症
代謝異常	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸塩血症
血液	白血球減少
皮膚	発疹
消化器	嘔吐、嘔気、下痢
その他	腹痛

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。

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

低出生体重児、新生児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。海外臨床試験では、低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向がみられている。〔薬物動態〕の項参照〕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。

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。

(2) 投与時: 光により徐々に分解するので直射日光を避けて使用すること。また、調製後、点滴終了までに6時間を超える場合には点滴容器を遮光すること。(点滴チューブを遮光する必要はない。)

溶解後の光安定性

濃度	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後
50mg(力価)/100mL生理食塩液	光分解物(%)	0.05未満	2.61	6.58
	力価残存率(%)	100	96.6	88.8
300mg(力価)/100mL生理食塩液	光分解物(%)	0.05未満	0.70	2.52
	力価残存率(%)	100	98.7	96.7
50mg(力価)/100mLブドウ糖注射液(5w/v%)	光分解物(%)	0.05未満	1.14	4.46
	力価残存率(%)	100	98.0	93.6

保存条件: 遮光なし、室温、室内散光下(3,000ルクス)

(3) 配合禁忌: 本剤は他剤と配合したとき、濁りが生じることがある。また、本剤は塩基性溶液中で不安定であるため、力価の低下が生じることがある。表1に配合直後に濁りが生じる主な薬剤を、表2に配合直後に力価低下が

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

生じる主な薬剤を示す。

表1 配合直後に濁りが生じる主な薬剤

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、シプロフロキサシン、メシル酸バズフロキサシン、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、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、塩酸ドキシソルピシン

表2 配合直後に力価低下が生じる主な薬剤

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

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。なお、3ヵ月間反復静脈内投与試験の32mg/kg投与群及び6ヵ月間反復静脈内投与試験の20及び32mg/kg投与群では、これら所見に加え、肝変異細胞巣の増加も認められたが、3ヵ月間反復静脈内投与試験の20mg/kg投与群では肝変異細胞巣は認められなかった。また、ラットに32mg/kgを6ヵ月間反復静脈内投与し、その後18ヵ月間休薬した試験及び3ヵ月間反復静脈内投与し、その後21ヵ月間休薬した試験において、対照群に比べ肝細胞腫瘍

の有意な増加が認められた。また、ラットに6ヵ月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、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20及び32mg/kgを3ヵ月及び6ヵ月間反復静脈内投与したときの平均AUCは、ヒトに300mg/日を投与したときのAUCのそれぞれ2.2倍及び3.5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、9ヵ月間)において、中及び高用量群に精子細胞及び精母細胞の障害による精細管萎縮あるいは精巣上体中精子数の減少が認められ、高用量群ではこれら所見に加え精細管上皮(セルトリ細胞)の空胞化が認められた。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巣上体頭部管上皮の空胞化、また高用量群には精巣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^(注)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。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区連根3丁目17番1号

FUN36003Z01