日本標準商品分類番号
876179

2023年7月改訂（第24版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

キャンディン系抗真菌剤
注射用ミカファンギンナトリウム

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
Funguard® 25mg・50mg・75mg for Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ファンガード点滴用 25mg： 1バイアル中にミカファンギンナトリウム 25mg(力価)を含有する。 ファンガード点滴用 50mg： 1バイアル中にミカファンギンナトリウム 50mg(力価)を含有する。 ファンガード点滴用 75mg： 1バイアル中にミカファンギンナトリウム 75mg(力価)を含有する。
一般名	和　名：ミカファンギンナトリウム(JAN) 洋　名：Micafungin Sodium(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	

	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
製造販売承認年月日	2006年4月20日	2002年10月8日	2002年10月8日
薬価基準収載年月日	2006年6月1日	2002年12月6日	2002年12月6日
販売開始年月日	2006年7月7日	2002年12月6日	2002年12月6日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター　TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2023年7月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ファンガード点滴用

(01)14987233172014

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2. 薬理作用 25

Ⅶ．薬物動態に関する項目 42
1. 血中濃度の推移 42
2. 薬物速度論的パラメータ 44
3. 母集団（ポピュレーション）解析 45
4. 吸収 45
5. 分布 46
6. 代謝 48
7. 排泄 50
8. トランスポーターに関する情報 51
9. 透析等による除去率 51
10. 特定の背景を有する患者 52
11. その他 53

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 54
1. 警告内容とその理由 54
2. 禁忌内容とその理由 54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 54
5. 重要な基本的注意とその理由 54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 55
7. 相互作用 57
8. 副作用 57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 63
10. 過量投与 63
11. 適用上の注意 64
12. その他の注意 65

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 67
1. 薬理試験 67
2. 毒性試験 70

Ⅹ．管理的事項に関する項目 74
1. 規制区分 74
2. 有効期間 74
3. 包装状態での貯法 74
4. 取扱い上の注意 74
5. 患者向け資材 74
6. 同一成分・同効薬 74
7. 国際誕生年月日 74

8.　製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ····· 74
9.　効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 ····· 74
10.　再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 ····· 75
11.　再審査期間 ····· 75
12.　投薬期間制限に関する情報 ····· 75
13.　各種コード ····· 75
14.　保険給付上の注意 ····· 75

ＸＩ．文献 ····· 76
1.　引用文献 ····· 76
2.　その他の参考文献 ····· 77

ＸⅡ．参考資料 ····· 78
1.　主な外国での発売状況 ····· 78
2.　海外における臨床支援情報 ····· 82

ＸⅢ．備考 ····· 85
1.　調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 ····· 85
2.　その他の関連資料 ····· 85

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、藤沢薬品(現 アステラス製薬)において開発されたキャンディン系抗真菌剤で、echinocandin B に類似したリポペプチド様構造を有する。

本剤は真菌に特異的な細胞壁の主要構成成分である 1,3-*β*-D-glucan の生合成を阻害することにより深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属及びアスペルギルス属などに対して抗真菌活性を示す。カンジダ属に対する作用は殺菌的であり、アスペルギルス属に対しては発芽抑制及び菌糸先端部を破裂させることにより菌糸の伸長抑制作用を示す。

非臨床試験から安全性と有効性が推定されたため、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を開始した。その結果、忍容性及び薬物動態に問題がみられなかったため、引き続き第Ⅱ相試験に移行した。本剤の臨床試験は、国内第Ⅱ相試験と海外での臨床試験(米国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験、英国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験、^{14}C 標識ファンガード薬物体内動態試験、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、米国第Ⅲ相予防投与試験、米国小児 MTD 試験、未熟児における第Ⅰ相試験)が順次並行して行われた。国内では成人を対象に各種カンジダ症及びアスペルギルス症における臨床的検討が行われた結果、本剤はこれら起因菌による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症に対して優れた有用性が確認され、2002 年 10 月に国内において成人への適応の承認を取得した。また、国内で小児(乳児～学童)を対象とした臨床試験を実施した結果、成人と薬物動態に差はなく、成人と同様の有効性が認められた。また、安全性についても副作用発現率は成人と同程度で、小児特有の副作用も認められなかった。2006 年 4 月に既存製剤(50mg 及び 75mg)への小児用法及び用量の追加及び新規格の 25mg 製剤が承認された。

その後、米国及びカナダにて、成人及び小児の造血幹細胞移植患者を対象にフルコナゾールを対照とした第Ⅲ相予防投与試験を実施し、本剤の真菌感染症予防効果及び安全性が確認された。本試験の有効性及び安全性データなどを含む国内外での臨床試験成績をもとに、2007 年 1 月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への効能又は効果の追加が承認された。

さらに、日本小児感染症学会及び日本未熟児新生児学会からの未承認薬・適応外薬(新生児へ)に対する要望を踏まえ、2013 年 10 月に低出生体重児、新生児に関する電子添文改訂(「副作用」及び「小児等への投与」)を行った。

2. 製品の治療学的特性

(1)細胞壁合成阻害作用(*in vitro*)を有するキャンディン系抗真菌剤である。

(「Ⅵ.1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群」の項参照)

(2)カンジダ属に対して幅広い抗真菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する(*in vitro*)。

(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(3)アスペルギルス属に対して幅広い抗真菌スペクトルを有し、発芽抑制及び菌糸先端部を破裂させることにより菌糸の伸長を抑制する(*in vitro*)。

(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序 2)、3)、5)」の項参照)

(4)カンジダ属及びアスペルギルス属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症に対して優れた臨床効果を示す。

(「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」、「Ⅴ.5.(6)治療的使用」及び「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照)

(5)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優れた効果を示す。

(「Ⅴ.5.(4)1)有効性検証試験」、「Ⅴ.5.(6)治療的使用」及び「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照)

(6)重大な副作用として血液障害、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑があらわれることがある。

(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

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

（2）洋名

Funguard 25mg for Infusion、Funguard 50mg for Infusion、Funguard 75mg for Infusion

（3）名称の由来

FUNgus(真菌)から GUARD(防御)するの下線部から Funguard と命名した。

2．一般名

（1）和名（命名法）

ミカファンギンナトリウム　(JAN)

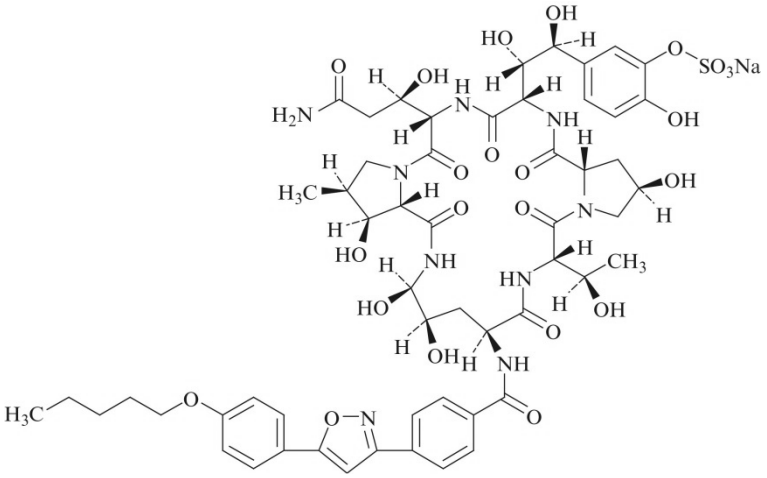
（2）洋名（命名法）

Micafungin Sodium　(JAN)
micafungin　(INN)

（3）ステム（stem）

抗真菌性抗生物質：-fungin

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{56}H_{70}N_9NaO_{23}S$
分子量：1292.26

5．化学名（命名法）又は本質

Sodium 5-[(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*,6*S*,9*S*,11*R*,15*S*,18*S*,20*R*,21*R*,24*S*,25*S*,26*S*)-3-[(*R*)-2-carbamoyl-1-hydroxyethyl]-11,20,21,25-tetrahydroxy-15-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-26-methyl-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[4-[5-(4-pentyloxyphenyl)isoxazol-3-yl]benzoylamino]-1,4,7,13,16,22-hexaazatricyclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacos-6-yl]-1,2-dihydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl sulfate　(IUPAC)

6．慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：MCFG(日本化学療法学会制定)
治験番号：FK463

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶　媒	溶解性
水	溶けやすい
生理食塩液	溶けやすい
N,*N*-ジメチルホルムアミド	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
メタノール	溶けにくい
アセトニトリル	ほとんど溶けない
エタノール(95)	ほとんど溶けない
アセトン	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
ヘキサン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性がある。

相対湿度 11～94%のいずれの相対湿度においても速やかに吸湿し、6 時間後又は 1 日後(相対湿度 94%の場合)にはほぼ平衡水分量に達した。また、相対湿度の上昇に伴い、著しい平衡水分量の増加を示した。水分量がおよそ 20%となっても潮解等の外観変化は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点を示さず、140℃付近より徐々に着色した。

熱重量分析及び示差熱分析の結果、室温から 175℃付近で水分の脱離を示し、194℃付近から分解に基づくと考えられる重量減少及び吸熱ピークを認めた。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.15(フェノール性水酸基)

(6) 分配係数

pH7 における 1-オクタノール/水系の分配係数は 0.39 であり、水層にわずかに多く分配された。

(7) その他の主な示性値

pH：6.2～6.9(本品 1.0g を水 10mL に溶かした液)

旋光度：〔α〕$^{20}_{D}$：約-21°(脱水脱アセトン物に換算して 0.40g、水、20mL、100mm)

2．有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		5℃	ポリエチレン袋二重－ステンレス製気密容器	39 箇月	いずれの項目も規格内であった。
加速試験		25℃、60%RH		6 箇月	約 2%の類縁物質の増加(規格外)及び力価の低下(規格内)を認めた。
苛酷試験	熱	40℃	内栓付き褐色ガラス瓶	12 週間	約 2°の旋光度の低下(規格外)、約 4%の類縁物質の増加(規格外)及び力価の低下(規格内)を認めた。
	湿度	25℃、82%RH	褐色ガラス瓶、開栓	4 週間	約 2°の旋光度の低下(規格外)、約 4%の類縁物質の増加(規格外)、力価の低下(規格内)及び 10%を超える水分の増加(規格外)を認めた。
	光	室温、キセノンランプ照射下	無色ガラスバイアル、密封	40 時間	外観及び溶状における黄色味の増加(規格外)、pH の 6.4 から 5.1 への低下(規格外)及び約 1%の類縁物質の増加(規格外)を認めた。

測定項目：性状、確認試験、旋光度、溶状、色調及び濁度、pH、類縁物質、水分、力価、エンドトキシン、微生物限度

(2) 溶液状態における安定性

安定な pH 域：pH4～5(30℃)

(3) 強制分解による主分解物

(「Ⅳ.5.混入する可能性のある夾雑物」の項参照)

1) 固体状態における主分解物

熱又は湿度により生成する可能性のある分解物：類縁物質 6、類縁物質 9
湿度により生成する可能性のある分解物：類縁物質 12、類縁物質 13
光により生成する可能性のある分解物：類縁物質 5

2) 溶液状態における主分解物

熱(酸性条件下)により生成する可能性のある分解物：類縁物質 9、類縁物質 11
熱(中性又は塩基性条件下)により生成する可能性のある分解物：類縁物質 6、類縁物質 13
光により生成する可能性のある類縁物質：類縁物質 5

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
(1)紫外可視吸光度測定法(極大吸収波長：267～271nm)
(2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
(3)核磁気共鳴スペクトル測定法(^{13}C-NMR スペクトル)
(4)ナトリウム塩の炎色反応［日局 炎色反応試験法(1)による］

定量法
液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

用時溶剤に溶解して用いる注射剤(固体)

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色の塊
容器：無色バイアル(バイアルは UV カットフィルムで遮光)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

生理食塩液、ブドウ糖注射液に溶解したときの pH 及び浸透圧比は下表のとおりである。

含量/溶解液量	溶解液	pH	浸透圧比※
25mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約 1
50mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約 1
75mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約 1
150mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約 1
300mg(力価)/100mL	生理食塩液	4.5～8.0	約 1
25mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約 1
50mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約 1
75mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約 1
150mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約 1
300mg(力価)/100mL	ブドウ糖注射液(5w/v%)	3.5～7.0	約 1

※生理食塩液に対する比

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素置換

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分 (1 バイアル中)	添加剤 (1 バイアル中)
ファンガード 点滴用 25mg	ミカファンギンナトリウム 25mg(力価)	乳糖水和物 200mg、pH 調節剤
ファンガード 点滴用 50mg	ミカファンギンナトリウム 50mg(力価)	
ファンガード 点滴用 75mg	ミカファンギンナトリウム 75mg(力価)	

(2) 電解質等の濃度

Na 当量：0.79mEq/g(力価)

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価はミカファンギンとしての質量を表す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本品に混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

略　号	由来
類縁物質 5	分解物
類縁物質 6	不純物 分解物
類縁物質 7	不純物
類縁物質 8	不純物
類縁物質 9	不純物 分解物
類縁物質 10	不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

製　　剤：25mg バイアル、50mg バイアル、75mg バイアル

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃、60%RH	無色ガラスバイアル (遮光シュリンク包装) 密封	36 箇月	いずれの項目も規格内であった。
苛酷試験	熱	60℃	無色ガラスバイアル (遮光シュリンク包装) 密封	3 箇月	類縁物質の増加が認められ、規格外となった。
	光	キセノンランプ照射下 (照度：30,000 ルクス、 放射エネルギー：10w/m^2)	無色ガラスバイアル (遮光シュリンク包装) 密封	40 時間	いずれの項目も規格内であった。
			無色ガラスバイアル (無包装)密封		類縁物質の増加が認められ、規格外となった。

測定項目：性状、確認試験、pH、溶状、色調及び濁度、類縁物質、水分、力価試験、含量均一性試験、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験

7．調製法及び溶解後の安定性

・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する。
・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］。
・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。
・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。］

溶解後の安定性試験結果（直接容器内で溶解した場合）

保存条件：室温、室内散光下(1,000ルクス)
保存形態：無色ガラスバイアル－遮光シュリンク包装

溶解液	濃度	試験項目／保存期間	外　観	浸透圧比	pH	類縁物質(%)	力　価(HPLC法)
生理食塩液	5mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.43	5.48	1.78	100
		48時間	無色澄明の液	－	5.84	1.97	100
	10mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.44	5.62	1.72	100
		48時間	無色澄明の液	－	6.03	2.01	99.5
	15mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.48	5.40	1.74	100
		48時間	無色澄明の液	－	5.61	1.83	98.1
5w/v%ブドウ糖注射液	5mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.49	5.71	1.74	100
		48時間	無色澄明の液	－	6.04	1.80	100.7
	10mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.50	5.88	1.71	100
		48時間	無色澄明の液	－	6.12	1.80	99.8
	15mg(力価)/mL	溶解直後	無色澄明の液	1.52	5.55	1.73	100
		48時間	無色澄明の液	－	5.92	1.79	99.0

(注1)類縁物質の項は、総量(%)を示す。
(注2)力価の項は、溶解直後の濃度に対する残存率(%)を示す。
－：測定しなかったことを示す。

溶解後の安定性試験結果（輸液用プラスチック容器内に溶解した場合）

保存条件：室温、室内散光下(1,000ルクス)

溶解液	濃　度	試験項目／保存期間	外　観	浸透圧比	pH	類縁物質(%)	力　価(HPLC法)
生理食塩液	0.25mg(力価)/mL(遮光袋なし)	溶解直後	無色澄明の液	1.02	5.97	1.69	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.97	7.87	95.7
	0.25mg(力価)/mL(遮光袋あり)	溶解直後	無色澄明の液	1.02	5.97	1.82	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.94	2.03	101.3
	0.75mg(力価)/mL(遮光袋なし)	溶解直後	無色澄明の液	1.02	5.89	1.70	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.87	4.33	99.6
	1.5mg(力価)/mL(遮光袋なし)	溶解直後	無色澄明の液	1.02	5.78	1.83	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.78	1.70	99.1
5w/v%ブドウ糖注射液	0.25mg(力価)/mL(遮光袋なし)	溶解直後	無色澄明の液	1.04	5.19	1.86	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.10	3.44	100.4
	0.25mg(力価)/mL(遮光袋あり)	溶解直後	無色澄明の液	1.03	5.08	1.84	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.16	1.92	101.4
	1.5mg(力価)/mL(遮光袋なし)	溶解直後	無色澄明の液	1.06	5.21	1.80	100
		24時間	無色澄明の液	－	5.11	3.17	99.4

本剤は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

保存条件：遮光なし、室温、室内散光下(3,000 ルクス)

含量/溶解液量	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

溶解後の光安定性試験結果：「**ⅩⅢ. 2. その他の関連資料**」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「**Ⅷ. 11. 適用上の注意**」の項参照

「アステラス製薬医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)https://amn.astellas.jp/ 」をご参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

点滴用 25mg：10 バイアル
点滴用 50mg：10 バイアル
点滴用 75mg：10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス、ゴム栓：合成ゴム、キャップ：アルミニウム＋プラスチック
バイアルシュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

○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
○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

2．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

効能又は効果	対象	用法及び用量
アスペルギルス症	成人	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。
	小児	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	成人	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。
	小児	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。
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	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。
	小児	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。

＜成人＞
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。］
＜小児＞
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。］

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

1）成人 [1)]

有効性については、国内成人第Ⅱ相試験及び海外臨床試験で国内第Ⅱ相試験と同様の有効性評価が行われている侵襲性アスペルギルス症に対する試験、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験を用いて検討した。また、安全性については、国内成人第Ⅱ相試験、海外臨床試験 5 試験(侵襲性アスペルギルス症に対する試験、カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験、米国第Ⅰ/Ⅱ相 MTD 試験、MED 検討試験、英国第Ⅰ/Ⅱ相 MTD 試験)を用いて検討した。
有効性成績から得られた本剤の臨床用量は、アスペルギルス症については、国内成績では 1 日 50～150mg(侵襲性肺アスペルギルス症では 1 日 150mg)と考えられた。海外成績では重篤性の高い侵襲性アスペルギルス症に対して、1 日 75～300mg の用量で効果が期待できると考えられた。これらのことから、アスペルギルス症に対する臨床用量は国内で使用経験のある 1 日 50～150mg とした。

カンジダ症については、国内及び海外成績ともに同様の成績が得られ、カンジダ症に対する臨床用量は通常 1 日 50mg と考えられた。
また、アスペルギルス症、カンジダ症ともに他剤無効の難治性又は重症例にはさらに高用量が必要と考えられた。高用量の設定に関しては、海外臨床試験の安全性成績より、1 日 300mg までの投与量で安全に使用し得ると考えられたことから、重症又は難治性のアスペルギルス症及びカンジダ症に対して 1 日 300mg までとするのが妥当と考えた。

2）小児[2)]

アスペルギルス属、カンジダ属による深在性真菌症と考えられる小児患者を対象とした国内小児第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験)における国内小児 19 例と、これまでに得られている国内成人患者 97 例(第Ⅱ相試験及び承認申請後臨床試験)のデータを用いて、小児と成人の定常状態での体内動態の類似性を検討した。なお、成人の投与量は被験者あたりの用量(mg/body)であるため、小児と同様の体重あたりの投与量(mg/kg)に補正して体内動態を比較した。その結果、小児には体重相当量として投与することで、成人と同様の体内動態が得られると考えられた。
小児における本剤の体内動態の民族間比較として、国内小児第Ⅲ相試験及び米国小児 MTD 試験の反復投与時の成績に基づき検討した結果、日本人小児と米国人小児の体内動態は類似していると判断した。
有効性については、国内小児第Ⅲ相試験及び海外臨床試験における小児の総合臨床効果に関する最高用量別の有効率を検討し、これらの小児における有効性の成績を既承認の成人の成績と比較した。その結果、小児での検討例数は成人に比べて少ないため、投与量別の有効率の比較は難しいが、成人の承認用量であるカンジダ症 50mg/日(重症・難治例には 300mg/日まで増量可)、アスペルギルス症 50～150mg/日(重症・難治例には 300mg/日まで増量可)を成人患者の平均体重(50kg)あたりに換算した 1.0～6.0mg/kg/日の用量幅で成人と同様の有効性が得られると考えた。
安全性については、国内小児第Ⅲ相試験及び海外臨床試験での最高投与量別の副作用発現率を評価した。その結果、国内の小児患者で投与された 1.0～6.0mg/kg の用量幅で安全に使用できると判断したが、3.0mg/kg を超える用量の使用経験は少なかった。したがって、成人と同様、3.0mg/kg を超える用量については、患者のベネフィット/リスクを考慮して、重症又は難治性の患者に限る必要があると考えた。
以上に示したとおり、小児と成人の成績を比較した結果、薬物動態に差はなく、また成人の用法及び用量を体重換算した投与量(1.0～6.0mg/kg)において、小児は成人と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。したがって、小児における用法及び用量を成人に準じて設定した。

3）予防投与[3)]

小児及び成人の造血幹細胞移植患者を対象とした米国第Ⅲ相予防投与試験に基づき検討した。有効性主要評価項目である全身性真菌感染症の予防成功率は、本剤(50mg/日、体重 50kg 未満は 1mg/kg/日)群 80.0%(340/425 例)、フルコナゾール群 73.5%(336/457 例)であった。治験期間中のカンジダ症(Proven 及び Probable)の発症率は、本剤群 0.9%(4/425 例)、フルコナゾール群 0.4%(2/457 例)であり、アスペルギルス症(Proven 及び Probable)の発症率は、本剤群 0.2%(1/425 例)、フルコナゾール群 1.5%(7/457 例)であった。
ヒトに 50mg/日投与したときの血漿中濃度は、*C.albicans*、*A.fumigatus* に対する *in vitro* でのヒト血清又はヒト血清アルブミン添加時の MIC_{90} 及びこれら感染モデル動物での有効血漿中濃度を十分に上回っていた。
カンジダ症の予防投与においては、治療投与と同じ用量で予防効果が得られると考えられた。本剤 50mg/日は、カンジダ症の治療における通常用量であり、十分な感染予防効果が得られる用量と考えられた。
アスペルギルス症の予防投与においては、治療投与より低い用量で予防効果が得られると考えられた。アスペルギルス症に対する治療投与の通常用量は 50～150mg/日であり、50mg/日は治療投与の最低用量であるが、感染前又は感染初期に投与される条件下では、十分な感染予防効果が得られる用量と考えられた。
以上のことから、造血幹細胞移植後のアスペルギルス属及びカンジダ属の予防に対する本剤の用法及び用量として、成人では 50mg/日、小児では 1mg/kg/日を設定することが妥当であると考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
＜成人＞
アスペルギルス症及びカンジダ症
7.1 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
7.2 好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。
7.3 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。
＜小児＞
アスペルギルス症及びカンジダ症
7.4 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
7.5 好中球数が 500 個/mm^3 以上に回復するなど、適切な時期に投与を終了すること。
7.6 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。

(解説)
＜成人＞
アスペルギルス症及びカンジダ症
7.1 本剤の成人の用法及び用量では 1 日 300mg(力価)を上限としていることから、50kg 以下の低体重の患者においては体重あたりの用量(mg/kg)で上限を 6mg/kg(体重 50kg 換算)に設定した。低体重の患者での安全性を考慮し上限を定めている [4)]。
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
7.2 造血幹細胞移植では、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発症のリスクファクターであり、好中球数が 500 個/mm^3 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。したがって、本剤を「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」に用いる場合は、漫然と使用することなく、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、好中球数の回復(500 個/mm^3 以上)などを投与終了の目安とし、適切な時期に投与終了するよう記載した [5)]。
7.3 成人の用法及び用量を 1 日 50mg(力価)としていることから、50kg 以下の低体重の患者においては体重あたりの用量(mg/kg)で上限を 1mg/kg(体重 50kg 換算)に設定した。低体重の患者での安全性を考慮し上限を定めている [5)]。
＜小児＞
アスペルギルス症及びカンジダ症
7.4 本剤の小児の用法及び用量では 6mg(力価)/kg を上限としていることから、体重 50kg の小児では 1 日投与量の上限は 300mg となる。成人の 1 日投与量の上限が 300mg であるため、体重 50kg 以上の小児に対しても安全性を考慮し上限を定めている [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
7.5 造血幹細胞移植では、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発症のリスクファクターであり、好中球数が 500 個/mm^3 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。したがって、本剤を「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」に用いる場合は、漫然と使用することなく、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、好中球数の回復(500 個/mm^3 以上)などを投与終了の目安とし、適切な時期に投与終了するよう記載した [5)]。
7.6 小児の用法及び用量を 1 日 1mg(力価)/kg としていることから、体重 50kg の小児では 1 日投与量は 50mg となる。成人の投与量は 1 日 50mg であるため、体重 50kg 以上の小児でも体重換算でこの用量を超えないよう上限を定めている [5)]。

5．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

1）成人

試験区分・試験名［試験番号］			対象	投与量(投与期間)※3
国内	第Ⅰ相試験 第Ⅰ相単回静脈内投与試験 ［P-1］	非盲検非対照	健康成人男子 27 例	2.5～50mg(単回)
	第Ⅰ相試験 第Ⅰ相反復静脈内投与試験 ［P-2］	単盲検	健康成人男子 9 例	25mg/日(7 日)
	第Ⅰ相試験 薬物動態試験 ［FJ-463-0005］	非盲検非対照	健康成人男子	25、50、75、150mg (単回：各 6 例、 150mg は 5 例) 75mg/日 (反復 7 日：6 例)
	第Ⅰ相試験 高齢者における薬物動態試験 ［FJ-463-0004］	非盲検非対照	高齢者 10 例/非高齢者 10 例	50mg(単回)
	第Ⅱ相試験 国内成人第Ⅱ相試験 ［FJ-463-0003］	非盲検非対照	深在性真菌症患者 70 例	12.5～150mg/日 (7～56 日)
海外	第Ⅱ相試験 米国第Ⅰ/Ⅱ相 MTD※1 試験 ［97-0-041］	無作為割付二重盲検	骨髄移植又は末梢血幹細胞移植患者 79 例	12.5～200mg/日 (7～28 日)
	第Ⅱ相試験 英国第Ⅰ/Ⅱ相 MTD 試験 ［FG463-21-03］	非盲検非対照	骨髄移植又は末梢血幹細胞移植患者 36 例	3～8mg/kg/日 (7～28 日)
	第Ⅱ相試験 MED※2 試験 ［97-7-003］	非盲検非対照	食道カンジダ症患者 120 例	12.5～100mg/日 (10～21 日)
	第Ⅱ相試験 侵襲性アスペルギルス症に対する試験 ［98-0-046/FG463-21-01］	非盲検非対照	侵襲性アスペルギルス症患者 188 例	50～375mg/日 (7～90 日)
	第Ⅱ相試験 カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 ［98-0-047/FG463-21-02］	非盲検非対照	カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症患者 254 例	＜50～200mg/日 (5～42 日)

※1 MTD：maximal tolerated dose

※2 MED：minimal effective dose

※3 治験実施計画書の投与量・投与期間

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

2）小児

試験区分・試験名［試験番号］		薬物動態	有効性	安全性	対象症例
国内	第Ⅲ相試験 国内小児第Ⅲ相試験 ［FJ-463-FP01］	○	○	○	アスペルギルス属、カンジダ属による深在性真菌症と考えられる小児患者 20 例
海外	第Ⅰ相試験 米国小児 MTD※3 試験 ［98-0-043］	△	○※1	○	2～17 歳の発熱を伴う好中球減少症(500/mm^3 未満)患者 69 例
	第Ⅱ相試験 侵襲性アスペルギルス症に対する試験 ［98-0-046/FG463-21-01］	－	○	○	*Aspergillus* sp.による侵襲性感染症が確定診断もしくは臨床診断された成人及び小児患者 70 例
	第Ⅱ相試験 カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 ［98-0-047/FG463-21-02］	－	○	○	*Candida albicans* もしくは non-*albicans Candida* によるカンジダ血症もしくは侵襲性カンジダ症の成人及び小児患者 53 例
	第Ⅲ相二重盲検群間比較試験(対照薬：FLCZ) 米国第Ⅲ相予防投与試験 ［98-0-050］	－	○※2	○	6 カ月齢以上で自家造血幹細胞移植又は同種造血幹細胞移植を受けた患者 84 例(MCFG：39 例、FLCZ：47 例)
	第Ⅰ相試験 米国未熟児における第Ⅰ相試験 ［99-0-063］	△	－	△	早産低出生体重児 23 例

○：評価資料、△：参考資料

※1 有効性の評価は経験的治療効果

※2 有効性の評価は予防効果

※3 MTD：maximal tolerated dose

3）予防投与

試験区分・試験名［試験番号］		有効性	安全性	対象症例	投与量・投与期間
海外	第Ⅲ相試験 米国第Ⅲ相予防投与試験 ［98-0-050］	○	○	6カ月齢以上で自家造血幹細胞移植(造血器腫瘍による)又は同種造血幹細胞移植を受ける患者882例(MCFG : 425例、FLCZ : 457例)	MCFG群 : 50mg/日(体重50kg未満の患者は1mg/kg/日) FLCZ群 : 400mg/日(体重50kg未満の患者は8mg/kg/日) 移植前処置開始時から48時間以内に投薬を開始し、好中球数が回復(≧500mm^3)するまで投与。
	第Ⅰ相試験 食道カンジダ症での薬物動態試験 ［03-7-009］	－	△	食道カンジダ症(成人30例)	150mg/日を14日間投与
	第Ⅱ相試験 食道カンジダ症試験(HIV陽性患者を対象にした食道カンジダ症での用量検索多施設二重盲検試験) ［FG463-21-09］	－	△	食道カンジダ症(成人251例)	本剤3用量(50mg/日、100mg/日及び150mg/日)、あるいはFLCZ 200mg/日を1日1回、1時間かけて点滴静注
	第Ⅲ相試験 米国食道カンジダ症第Ⅲ相試験 (FLCZとの第Ⅲ相二重盲検比較試験) ［03-7-005］	－	△	食道カンジダ症(成人523例)	本剤150mgあるいはFLCZ 200mgを1日1回、最低14日間又は食道カンジダ症の全臨床症状消失後7日間にわたり点滴静注
	第Ⅲ相試験 米国食道カンジダ症第Ⅲ相試験 (Caspofunginとの二重盲検比較試験) ［03-7-008］	－	△	食道カンジダ症(成人454例)	本剤150mgを1日1回、又は300mgを隔日投与、あるいはCaspofungin 50mgを1日1回、最低14日間又は食道カンジダ症の全臨床症状消失後7日間にわたり点滴静注
	第Ⅲ相試験 侵襲性アスペルギルス症での AMPH-Bリポソーム製剤併用試験 ［01-0-125］	－	△	侵襲性アスペルギルス症(2例)	本剤100mg/日とAMPH-Bリポソーム製剤3.5mg/kg/日の併用投与
	第Ⅲ相試験 PREEMPTIVEでの第Ⅲ相試験(プラセボとの第Ⅲ相二重盲検比較試験) ［01-0-124］	－	△	侵襲性真菌感染症の高リスク患者と判断される集中治療室入室者(成人103例)	本剤100mgあるいはプラセボとして生理食塩液を1日1回、ICUに在室する期間投与。ただし、最長42日まで
国内	第Ⅲ相試験 MCFGの深在性真菌症に対する第Ⅲ相試験―重症・難治例を対象とした承認申請後臨床試験 ［FJ-463-0006］	－	△	深在性真菌症患者35例	アスペルギルス症に対しては50mg～150mg、カンジダ症に対しては50mgを1日1回点滴静注。 ただし、重症又は難治性のカンジダ症に対しては1日150mgまでの投与量で投与開始。原則として56日以内(真菌感染症が治癒あるいは著しく軽快し、本剤による治療継続の必要がなくなった時には、速やかに治験を終了)

○：評価資料、△：参考資料

(注)本剤の承認された予防投与の1日用量は成人：50mg、小児：1mg/kgである。

（2）臨床薬理試験

国内臨床試験

○単回投与試験［P-1］[6)]

健康成人男子 27 例に対して本剤 2.5～50mg を単回静脈内投与した結果、耳鳴及びそれに伴う聴力の低下が 12.5mg 投与の 1 例で、発赤が 25mg 投与の 1 例で認められたが、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

○反復投与試験［P-2］[6)]

健康成人男子 6 例に対して本剤 25mg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した結果、血漿中ヒスタミン濃度の一過性の上昇が 3 例に認められたが、皮膚などにおける臨床症状もなく、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

海外臨床試験

○米国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験［97-0-041］[7),8)]

骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者 79 例を対象に本剤の安全性及び最大耐量をフルコナゾール(FLCZ)400mg/日の併用下で検討した結果、本剤は 12.5mg/日から順次、200mg/日まで増量されたが本剤の最大耐量は求められず、200mg/日より高用量と考えられた。副作用発現率は Control 群(FLCZ 単独投与群)41.7%(5/12 例)に対して、本剤群(FLCZ 併用投与群)では 35.5%(22/62 例)であり、本剤併用による発現頻度の上昇は認められなかった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

○英国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験［FG463-21-03］[9)]

骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者 36 例を対象に本剤の安全性及び最大耐量を検討した結果、本剤は 3mg/kg/日から 8mg/kg/日まで増量されたが本剤の最大耐量は求められず、8mg/kg/日より高用量と考えられた。副作用発現率は 27.8%(10/36 例)であり、発現率に用量相関性は認められなかった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

○米国小児 MTD 試験［98-0-043］[10)]

小児の発熱を伴う好中球減少患者を対象に第Ⅰ相試験を実施し、0.5～4.0mg/kg/日投与時の安全性及び薬物動態を検討した。小児 77 例(2～17 歳)のうち、本剤との因果関係が否定されなかった副作用が 11.7%(9/77 例)発現したが、4.0mg/kg/日までの安全性が確認され、最大耐薬量は求められなかった。薬物動態については、投与 1 日目及び 4 日目の血漿中濃度推移から体内動態の線形性が確認された。

(注)本剤の承認された小児の 1 日用量はアスペルギルス症：1～3mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)、カンジダ症：1mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)である。

（3）用量反応探索試験

国内臨床試験

○成人［FJ-463-0003］[11)]

深在性真菌症患者を対象に本剤 12.5～150mg の 1 日 1 回、7～57 日間点滴静注を行った。

有効性解析対象例 56 例における総合臨床効果有効率はアスペルギルス症及びカンジダ症に対してそれぞれ 57.1%(24/42 例)及び 78.6%(11/14 例)であった。

呼吸器アスペルギルス症 41 例に対する最高投与量別総合臨床効果有効率は、25mg/日で 28.6%(2/7 例)と低かったが、50mg/日、75mg/日、150mg/日ではそれぞれ 71.4%(5/7 例)、57.1%(8/14 例)、75.0%(9/12 例)であった。100mg/日では有効例はみられなかった(0/1 例)。

カンジダ血症 6 例に対する最高投与量別総合臨床効果有効率は、25～75mg/日で全例有効(6/6 例)であった。

食道カンジダ症 7 例では、25mg/日で有効例はみられず(0/2 例)、50mg/日及び 75mg/日では全例有効(5/5 例)であった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

○小児［FJ-463-FP01］[12)]

深在性真菌症と考えられる患児(生後 29 日～15 歳)を対象に本剤を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注を行った。初期用量は成人での有効用量の下限(50mg/日)に相当する 1mg/kg/日に設定したが、重症例に対しては 2 又は 3mg/kg/日を初期用量にできるよう設定し、投与期間は 56 日以内とした。

有効性解析対象例 14 例における総合臨床効果有効率は、カンジダ症では 63.6%(7/11 例)であった。アスペルギルス症は 3 例全例が有効であった。

侵襲性肺アスペルギルス症及びその疑い例 3 例に対する最高投与量別総合臨床効果有効率は、3mg/kg/日で全例有効(3/3 例)であった。

カンジダ血症及びその疑い例 7 例に対する最高投与量別総合臨床効果有効率は、1mg/kg/日で 2/3 例、2mg/kg/日で全例有効(3/3 例)、3mg/kg/日では有効例はみられなかった(0/1 例)。

肺カンジダ症疑い例 3 例に対する最高投与量別総合臨床効果有効率は、2mg/kg/日で 2/3 例であった。

海外臨床試験

○最小有効用量検討試験［97-7-003］[13)]

HIV 陽性の食道カンジダ症患者 120 例を対象に 12.5～100mg/日の用量範囲で本剤の最小有効用量を検討した結果、有効性解析対象例 84 例中、投与量群別の臨床症状改善度における有効率は、12.5mg/日 66.7%(12/18 例)、25mg/日 92.3%(12/13 例)、50mg/日 93.3%(14/15 例(うち 1 例は投与前に臨床症状の記録なしのため判定されず))、75mg/日 100%(19/19 例)、100mg/日 100%(19/19 例)であり、投与量に依存した有効性がみられた(Cochran-Armitage の傾向性検定、P=0.001)。いずれの投与量群においても臨床症状改善度における有効率は 65%を上回っており、本試験における最小有効用量は 12.5mg/日以下であると考えられた。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

○侵襲性アスペルギルス症に対する試験［98-0-046/FG463-21-01］[14)]

侵襲性アスペルギルス症患者を対象に、本剤 50mg/日(体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg)又は 75mg/日(体重 40kg 以下の小児は 1.5mg/kg)を初期用量として本剤単独投与あるいは他の抗真菌薬との併用投与を行った。

＜成人＞

有効性解析対象例 117 例中の本剤単独投与例(De Novo 群*1、Efficacy Failure 群*2 中の単独投与例及び Toxicity Failure 群*3)及び併用例はそれぞれ 26 例、91 例であった。

＜小児＞

有効性解析対象例 40 例中の本剤単独投与例(De Novo 群*1 及び Efficacy Failure 群*2 中の単独投与例)及び併用例はそれぞれ 6 例、34 例であった。

＜総合臨床効果＞
有効性解析対象例 157 例での投与終了時の総合臨床効果について、全例での有効率は 63.7%(100/157 例)であり、完全寛解は 25.5%(40/157 例)であった。無効と判断された 51 例(32.5%)は 1 例を除き、いずれも前治療無効例であった。
最高投与量別の投与終了時の総合臨床効果について、最高投与量 50 超～75mg/日投与例がもっとも多く、その有効率は 69.0%(40/58 例)であった。75 超～100mg/日投与例の有効率は 64.7%(11/17 例)、100 超～150mg/日投与例では 64.3%(18/28 例)、150 超～200mg/日投与例は 75.0%(6/8 例)、200 超～300mg/日投与例は 45.8%(11/24 例)であった。

＊1 De Novo 群：投与前に 48 時間を超える全身性抗真菌薬治療を受けていない患者
＊2 Efficacy Failure 群：他の全身性抗真菌薬による 72 時間以上の治療で効果が不十分あるいは無効の患者
＊3 Toxicity Failure 群：他の全身性抗真菌薬の副作用により、継続投与ができない患者

○カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験［98-0-047/FG463-21-02］[15)]
カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症患者を対象に、本剤 50mg/日(体重 40kg 以下の小児は 1mg/kg)を初期用量として本剤単独投与あるいは他の抗真菌薬との併用投与を行った。

＜成人＞
有効性解析対象例 187 例中の本剤単独投与例(De Novo 群[*1]及び Efficacy Failure 群[*2]中の単独投与例)は 159 例であった。また、併用例は 28 例であった。

＜小児＞
有効性解析対象例 22 例中の本剤単独投与例(De Novo 群[*1]及び Efficacy Failure 群[*2]中の単独投与例)は 15 例であった。また、併用例は 7 例であった。

＜総合臨床評価＞
有効性解析対象例での投与終了時の総合臨床効果について、全例での有効率は 82.8%(173/209 例)であり、完全寛解は 62.7%(131/209 例)であった。De Novo 群[*1]での有効率は 89.0%(130/146 例)と高かったが、Efficacy Failure[*2]の併用群では 62.9%(22/35 例)であった。
最高投与量別の総合臨床効果について、最高投与量 50、50 超～75、75 超～100mg/日投与の順に症例が多く、その有効率はそれぞれ 85.3%(64/75 例)、87.0%(40/46 例)、81.4%(35/43 例)であった。
感染部位別にみると、カンジダ血症では 50mg/日投与例が最も多く、全体の有効率は 81.3%(61/75 例)であった。また、食道カンジダ症では 50、50 超～75、75 超～100mg/日投与例がほとんどで全体の有効率は 91.8%(89/97 例)であった。

＊1 De Novo 群：投与前に 48 時間を超える全身性抗真菌薬治療を受けていない患者
＊2 Efficacy Failure 群：他の全身性抗真菌薬による 72 時間以上の治療で効果が不十分あるいは無効の患者
(注)本剤の承認されたカンジダ症に対する 1 日用量は成人は 50mg(重症又は難治性では 300mg まで)、小児は 1mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

○米国第Ⅲ相予防投与試験［98-0-050］[16)]

主な有効性解析対象症例(Full Analysis Set、FAS)は、882 例(ミカファンギン群 425 例、フルコナゾール群 457 例)であった。

主要評価項目である予防成功率は、治験薬投与終了時までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)、強い疑い(Probable)、あるいは疑い(Suspected)が認められず、かつ試験終了時(治験薬投与終了後 4 週間)までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)あるいは強い疑い(Probable)が認められなかった症例を「予防成功例」として解析を行った。

各群の予防成功率は、ミカファンギン群 80.0%(340/425 例)、フルコナゾール群 73.5%(336/457 例)で、予防成功率の差(ミカファンギン群－フルコナゾール群)は 6.5%、その両側 95%信頼区間(95%CI)は 0.9 から 12.0%であり、フルコナゾールに対する非劣性が検証された。なお、施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果が p=0.026 であった。

また、移植の型別の予防成功率は、同種移植ではミカファンギン群で 71.4%(157/220 例)、フルコナゾール群で 68.4%(175/256 例)、自家・同系移植ではミカファンギン群で 89.2%(181/203 例)、フルコナゾール群で 80.1%(161/201 例)であった。

治験期間中の全身性真菌感染症発症率(Proven、Probable)は、ミカファンギン群 1.6%(7/425 例)、フルコナゾール群 2.4%(11/457 例)であった。

菌種別真菌感染症発症率(Proven、Probable)に関しては、カンジダ症の感染率はミカファンギン群 0.9%(4/425 例)、フルコナゾール群 0.4%(2/457 例)であり、両群ともに予防効果が認められた。一方のアスペルギルス症の感染率はミカファンギン群 0.2%(1/425 例)、フルコナゾール群 1.5%(7/457 例)であった。

2）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査（成人）[17)]

疾患別臨床効果

疾患名	1 日平均投与量(mg) 中央値(最小-最大)	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
アスペルギルス症	150 (50-300)	22.5 (4-132)	92/130	70.8
カンジダ症	100 (10-300)[注)]	13.0 (2-128)	390/452	86.3

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を把握する目的で、平成 14 年 12 月から平成 17 年 11 月の期間に連続調査方式で実施したところ、222 施設から 1,142 例の調査票が収集された。有効性解析対象症例 765 例での有効率は 83.0%(635/765 例)であった。安全性解析対象症例 1,074 例中 306 例(28.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害 79 件(7.4%)、AST 上昇 47 件(4.4%)、ALT 上昇 43 件(4.0%)、Al-P 上昇 36 件(3.4%)、γ–GTP 上昇、腎障害各 23 件(2.1%)等であった。投与量別の副作用の発生率は 1 日用量が≦50mg で 23.2%(69/297 例)、50＜～≦100mg で 28.1%(99/352 例)、100＜～≦150mg で 31.9%(111/348 例)、150＜～≦300mg で 33.3%(25/75 例)であった。

注) 本剤の承認された成人の 1 日用量はカンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

② 小児特定使用成績調査

疾患別臨床効果

疾患名	1 日平均投与量(mg/kg) 中央値(最小-最大)	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
アスペルギルス症	4.4(1.4-6.0)	28.5(5-91)	9/12	75.0
カンジダ症	3.0(0.9-7.2)[注)]	12.5(5-85)	30/34	88.2

投与開始時に 16 歳未満の患者を対象に、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を把握する目的で、平成 18 年 10 月から平成 20 年 9 月の期間に中央登録方式で実施したところ、59 施設から 201 例の調査票が収集された。有効性解析対象症例 141 例から判定不能の 50 例を除いた 91 例での有効率は 86.8%(79/91 例)であった。安全性解析対象症例 191 例中 42 例(22.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害 26 件(13.6%)、AST 上昇 5 件(2.6%)、ALT 上昇、黄疸各 4 件(2.1%)、Al-P 上昇 3 件(1.6%)等であった。なお、低出生体重児 12 例、新生児 18 例のうち、低出生体重児の 1 例にシュードモナス感染が認められた。(「Ⅷ. 6. (7) 小児等 9.7.2」の項参照)

注) 本剤の承認された小児の 1 日用量はカンジダ症：1mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)である。

③ 予防投与特定使用成績調査

全身性真菌感染症予防成功率

		投与期間(日) 中央値(最小-最大)	予防成功例数※1 /症例数	成功率(%)
全例※2		23.0 (5-82)	172/225	76.4
移植の型	同種移植	27.5 (5-82)	102/138	73.9
	自家・同系移植	17.0 (7-68)	70/ 87	80.5

※1：予防成功例数：本剤投与終了時までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)、強い疑い(Probable)、あるいは疑い(Suspected)が認められず、かつ本剤投与終了後 4 週間までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)、あるいは強い疑い(Probable)が認められなかった症例

※2：本調査における成人(143 例)及び小児(82 例)の 1 日平均投与量の中央値(最小-最大)は、それぞれ、50mg(40-150)注)、1.1mg/kg(0.7-6.0)注)であった。

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を把握する目的で、平成 19 年 7 月から平成 22 年 6 月の期間に中央登録方式で実施したところ、55 施設から 251 例の調査票が収集された。有効性解析対象症例 237 例から判定不能の 12 例を除いた 225 例の観察終了時の予防投与成功率は 76.4%(172/225 例)であった。安全性解析対象症例 241 例中 86 例(35.7%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主なものは肝機能障害 46 件(19.1%)、ALT 上昇 14 件(5.8%)、γ-GTP 上昇 10 件(4.1%)、AST 上昇、発熱各 9 件(3.7%)、下痢 8 件(3.3%)等であった。

注) 本剤の承認された予防投与の 1 日用量は成人：50mg、小児：1mg/kg である。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「Ⅴ.5.(6)1)①使用成績調査(成人)」の項参照

（7）その他

＜アスペルギルス症及びカンジダ症＞

1）国内臨床試験（成人）

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
アスペルギルス属	侵襲性 肺アスペルギルス症	26 (8-56)	6/10	60.0
	慢性壊死性 肺アスペルギルス症	56 (11-57)	6/8	－
	肺アスペルギローマ	39.5 (28-56)	10/16	62.5
	小　　計	39.5 (8-57)	22/34	64.7
カンジダ属	カンジダ血症	17 (14-28)	3/3	－
	食道カンジダ症	8 (7-29)	5/5	－
	小　　計	15.5 (7-29)	8/8	－
合　　計		28.5 (7-57)	30/42	71.4

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 3 件(4.5%)、BUN 上昇 3 件(4.5%)、γ-GTP 上昇 2 件(3.0%)、ALT 上昇 2 件(3.0%)、クレアチニン上昇 2 件(3.0%)等であった。

※γ-GTP 上昇については、調査例数は 66 例であった。

2）国内臨床試験（小児）

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
アスペルギルス属	侵襲性 肺アスペルギルス症	27.5 (20-35)	2/2	－
	侵襲性肺アスペルギルス症(疑)※1	36	1/1	－
	小　　計	35　(20-36)	3/3	－
カンジダ属	カンジダ血症	37　(18-56)	1/2	－
	カンジダ血症(疑)※2	11　(9-56)	4/5	－
	肺カンジダ症(疑)※3	20　(8-21)	2/3	－
	小　　計	16　(8-56)	7/10	70.0
合　　計		20　(8-56)	10/13	76.9

※1：臨床症状及び画像所見から侵襲性肺アスペルギルス症が強く疑われたもの。

※2：血清診断(β-D-グルカン陽性)及び臨床症状からカンジダ血症が強く疑われたもの。

※3：血清診断(β-D-グルカン陽性あるいは抗原検査陽性)、臨床症状及び画像所見から肺カンジダ症が強く疑われたもの。

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 上昇 3 件(15.0%)、ALT 上昇 3 件(15.0%)、γ-GTP 上昇 2 件(10.5%)等であった。

※γ-GTP 上昇については、調査例数は 19 例であった。

3）海外臨床試験（侵襲性アスペルギルス症に対する第Ⅱ相試験（成人、小児））

疾患別臨床効果（本剤単独投与例）

対象	疾患名	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
成人	侵襲性 肺アスペルギルス症	34 (7-126)	32/39	82.1
	副鼻腔 アスペルギルス症	17 (14- 29)	1/3	－
	アスペルギルス血症	17	1/1	－
	合　　計	33 (7-126)	34/43	79.1
小児	侵襲性 肺アスペルギルス症	12 (7-27)	1/3	－
	アスペルギルス血症	30 (28-32)	2/2	－
	合　　計	27 (7-32)	3/5	－

侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外臨床試験で、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が 326 例(成人 256 例、小児 70 例)中 104 例(31.9%)に報告された。全患者の 2%以上に認められた主な副作用(非真菌感染を除く)は、嘔気 14 例(4.3%)、高ビリルビン血症 14 例(4.3%)、嘔吐 9 例(2.8%)、ALT 上昇 9 例(2.8%)、Al-P 上昇 9 例(2.8%)、高血圧 7 例(2.1%)、下痢 7 例(2.1%)であった。

4）海外臨床試験（カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する第Ⅱ相試験（成人、小児））

疾患別臨床効果（本剤単独用投与例）

対象	疾患名	投与期間(日) 中央値(最小-最大)	有効例/症例数	有効率(%)
成人	カンジダ血症	15 (5- 56)	72/83	86.7
	食道カンジダ症	17 (7- 42)	85/92	92.4
	肺カンジダ症	15 (5- 22)	2/3	－
	口腔咽頭カンジダ症	12	1/1	－
	合　　計	17 (5- 56)	160/179	89.4
小児	カンジダ血症	24 (7-56)	8/12	66.7
	食道カンジダ症	32.5 (17-42)	4/4	－
	合　　計	25 (7-56)	12/16	75.0

カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症患者を対象とした海外臨床試験で、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が 353 例(成人 300 例、小児 53 例)中 150 例(42.5%)に報告された。全患者の 2%以上に認められた主な副作用(非真菌感染を除く)は、AST 上昇 28 例(7.9%)、低マグネシウム血症 24 例(6.8%)、ALT 上昇 23 例(6.5%)、Al-P 上昇 22 例(6.2%)、白血球減少 22 例(6.2%)、低カルシウム血症 20 例(5.7%)、嘔吐 14 例(4.0%)、発疹 14 例(4.0%)、発熱 12 例(3.4%)、貧血 10 例(2.8%)、高クロール血症 10 例(2.8%)、血小板減少 9 例(2.5%)、嘔気 9 例(2.5%)、肝機能検査値異常 8 例(2.3%)、白血球異常 8 例(2.3%)、低カリウム血症 8 例(2.3%)、腹痛 7 例(2.0%)、無力症 7 例(2.0%)、静脈炎 7 例(2.0%)、下痢 7 例(2.0%)、頭痛 7 例(2.0%)であった。

＜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＞

5）海外臨床試験（第Ⅲ相比較試験）

全身性真菌感染症予防成功率(Full Analysis Set)

		ミカファンギン群	フルコナゾール群	予防成功率の差 (ミカファンギン群- フルコナゾール群)	95%CI
全　例		340/425(80.0)	336/457(73.5)	＋6.5%	(0.9%、12.0%)
移植の型	同種移植	157/220(71.4)	175/256(68.4)	＋3.0%	－
	自家・同系移植	181/203(89.2)	161/201(80.1)	＋9.1%	－
	移植なし	2/2	－	－	－

予防成功例数※/症例数(%)

※予防成功例数：治験薬投与終了時までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)、強い疑い(Probable)、あるいは疑い(Suspected)が認められず、かつ試験終了時(治験薬投与終了後 4 週間)までに全身性真菌感染症の確定診断(Proven)あるいは強い疑い(Probable)が認められなかった症例

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 例(3.3%)、嘔気 10 例(2.4%)、下痢 9 例(2.1%)、低カリウム血症 8 例(1.9%)、発疹 8 例(1.9%)等であった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

キャンディン系抗真菌薬(Caspofungin acetate)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

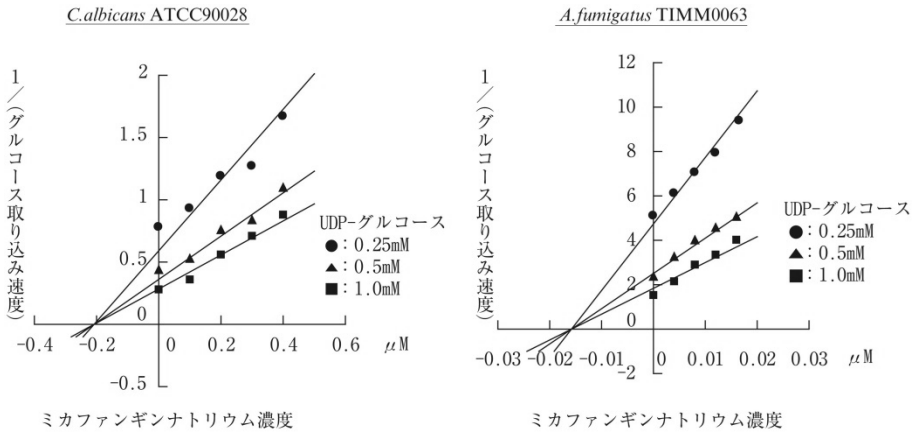
作用部位：真菌細胞壁

作用機序：真菌細胞壁の主要構成成分である 1,3-*β*-D-glucan の生合成を非競合的に阻害する。深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属及びアスペルギルス属に対して幅広い抗真菌スペクトルを有し、フルコナゾール及びイトラコナゾール耐性のカンジダ属に対しても強力な *in vitro* 活性を示す [18)~20)]。カンジダ属に対する作用は殺菌的であり、アスペルギルス属に対しては発芽抑制及び菌糸先端部を破裂させることにより菌糸の伸長抑制作用を示す。

耐 性 菌：カンジダ属において本剤に低感受性もしくは耐性を示す株が報告されている。キャンディン系抗真菌剤に対する感受性低下にはグルカン合成酵素複合体の構成要素である *FKS* タンパクの変異が関与しているとの報告がある [21)~24)]。

1) 1,3-β-D-glucan 生合成に対する阻害作用（*in vitro*）[25)]

1,3-*β*-D-glucan の生合成を *C. albicans* ATCC90028 及び *A. fumigatus* TIMM0063 の膜画分と基質の反応による glucan の生成量で測定し、これに対する本剤の阻害定数(*Ki* 値)及び阻害様式を推定した結果、*C. albicans* 及び *A. fumigatus* の 1,3-*β*-D-glucan 生合成に対する本剤の *Ki* 値はそれぞれ 0.208*μ*M 及び 0.0158*μ*M であり、1,3-*β*-D-glucan 生合成を非競合的に阻害することが示唆された。



2）抗真菌スペクトル［各種酵母及び糸状菌に対する最小発育阻止濃度（MIC)］（*in vitro*）[26)]

	菌　株	MIC(μg/mL)
	Candida albicans ATCC90028	0.0156
	〃　FP633	0.0313
	Candida tropicalis TIMM0313	0.0313
	Candida glabrata ATCC90030	0.0156
	Candida kefyr ATCC28838*	0.125
	Candida krusei ATCC6258	0.125
	Candida parapsilosis ATCC22019	2
	Candida guilliermondii 13003	0.25
※	*Saccharomyces cerevisiae* ATCC9763	0.125
※	*Cryptococcus neoformans* TIMM0354*	＞64
※	*Trichosporon cutaneum* IFM40140	＞64
※	*Trichosporon asahii* TIMM3144	＞64
	Aspergillus fumigatus TIMM0063*	0.0078
	Aspergillus niger ATCC6275*	0.0078
	Aspergillus nidulans IFM5369*	0.0078
	Aspergillus flavus ATCC9643*	0.0156
	Aspergillus terreus IFM40852*	0.0156
	Aspergillus versicolor IFM41406*	0.0156
※	*Fusarium solani* IFM41532*#	＞64
※	*Pseudallescheria boydii* IFM41585*	＞64
※	*Cladosporium trichoides* IFM4821**	0.5
※	*Exophiala dermatitidis* IFM4827**	2
※	*Exophiala spinifera* ATCC18218**	0.25
※	*Fonsecaea pedrosoi* ATCC44356**	2
※	*Absidia corymbifera* IFM40776	＞64
※	*Cunninghamella elegans* IFM40505	＞64
※	*Rhizopus oryzae* IFM46105	＞64
※	*Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis* IFM46417	＞64

※：適応外菌種

方　　法：微量液体希釈法(NCCLS M27-A に準拠)
測定培地：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)
接種菌量：1.0～2.5×10^3cells/mL
培養条件：35℃(#：30℃)、2 日(*：3 日、**：4 日以上)
MIC 判定基準：
　①酵母　：肉眼的に増殖が認められない最小薬剤濃度
　②糸状菌：発育対照と比較して濁度又は増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度

3）臨床分離株に対する最小発育阻止濃度（MIC）（*in vitro*）[26)]

［カンジダ属に対する MIC］

菌種(株数)	薬　剤	MICrange (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
C. albicans (55)	ミカファンギンナトリウム	0.0078-0.0625	0.0156	0.0313
	FLCZ	0.0625-4	0.25	0.5
	ITCZ	0.0078-0.125	0.0313	0.0625
	AMPH-B	0.0625-1	0.5	0.5
C. albicans ［FLCZ 耐性］(4)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-0.0313	0.0156	0.0313
	FLCZ	16-＞64	64	＞64
	ITCZ	1-＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	0.25-0.5	0.5	0.5
*C. tropicalis** (42)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-0.0625	0.0313	0.0625
	FLCZ	0.0625-＞64	0.25	2
	ITCZ	0.0078-2	0.0625	0.5
	AMPH-B	0.125-1	0.5	0.5
C. glabrata (36)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-0.0625	0.0156	0.0313
	FLCZ	1-＞64	4	32
	ITCZ	0.125-＞8	0.5	1
	AMPH-B	0.125-1	0.5	1
C. krusei (11)	ミカファンギンナトリウム	0.125	0.125	0.125
	FLCZ	1-64	32	32
	ITCZ	0.125-1	0.5	1
	AMPH-B	1	1	1
C. parapsilosis (28)	ミカファンギンナトリウム	0.5-4	1	4
	FLCZ	0.125-4	0.5	1
	ITCZ	0.0313-0.5	0.125	0.5
	AMPH-B	0.125-1	0.5	1
C. guilliermondii (29)	ミカファンギンナトリウム	0.25-8	1	2
	FLCZ	1-16	4	8
	ITCZ	0.125-1	0.5	1
	AMPH-B	0.125-1	0.5	0.5

方　　法：微量液体希釈法(NCCLS M27-A に準拠)
菌　　株：1990 年～2000 年に国内分離(FLCZ 耐性 *C. albicans* の 2 株は 1995 年以前に米国分離)
測定培地：RPMI1640/165 mM MOPS(pH7.0)
接種菌量：1.0～2.5×10^3 cells/mL
培養条件：35℃、2 日(*：1～2 日)
MIC 判定基準：①ミカファンギンナトリウム及び AMPH-B は肉眼的に増殖が認められない最小薬剤濃度
②FLCZ 及び ITCZ は発育対照と比較して濁度又は増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度
MIC range：被験菌株に対する MIC の範囲
MIC_{50} 及び MIC_{90}：50 及び 90%以上の株の発育を阻止する最小薬剤濃度

略号一覧（日本化学療法学会制定）

FLCZ	：フルコナゾール
ITCZ	：イトラコナゾール
MCZ	：ミコナゾール
AMPH-B	：アムホテリシン B
5-FC	：フルシトシン

［FLCZ 耐性 *C. albicans* に対する MIC］[19)]

感受性カテゴリー*1 (株数)	幾何平均 MIC*2(μg/mL)					
	ミカファンギンナトリウム	FLCZ	ITCZ	MCZ	AMPH-B	5-FC
FLCZ 感性(5)	0.010	1.32	0.142	0.287	0.500	0.223
FLCZ 用量依存的感性(2)	0.011	32.00	1.000	2.000	0.500	0.354
FLCZ 耐性(12)	0.015	107.60	7.127	7.810	0.472	0.454

*1：NCCLS M27-A に準拠

*2：幾何平均 MIC；MIC の幾何平均［すべてのデータの積の n(データ数)乗根］値

方　　法：微量液体希釈法(NCCLS M27-A 及び JSMM に準拠)

測定培地：RPMI1640/165mM MOPS［CLSI M27-A］

RPMI1640(with L-glutamine、without $NaHCO_3$、phenol red)/165mM MOPS［JSMM］

接種菌量：1.0～2.5×10^3cells/mL

培養条件：24 時間ごとに濁度を測定し発育 Control の濁度が 0.2 に達するまで 35℃で培養

MIC 判定基準：①ミカファンギンナトリウム及び AMPH-B は完全に発育が認められない最小薬剤濃度

②FLCZ、ITCZ、MCZ 及び 5-FC は 80%発育阻止が認められる最小薬剤濃度

［アスペルギルス属に対する MIC］[26)]

菌種(株数)	薬　剤	MICrange (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
A. fumigatus (39)	ミカファンギンナトリウム	0.0078-0.0313	0.0156	0.0313
	FLCZ	8-＞64	64	＞64
	ITCZ	0.0625-1	0.5	1
	AMPH-B	0.25-2	1	2
A. niger (11)	ミカファンギンナトリウム	0.0078-0.0625	0.0156	0.0313
	FLCZ	64-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	0.5-1	1	1
	AMPH-B	0.5-2	1	1
A. flavus (11)	ミカファンギンナトリウム	0.0078-0.0625	0.0156	0.0313
	FLCZ	2-＞64	64	＞64
	ITCZ	0.0625-0.5	0.25	0.5
	AMPH-B	0.25-2	2	2
A. terreus (6)	ミカファンギンナトリウム	0.0039-0.0156	0.0078	0.0156
	FLCZ	4-＞64	16	＞64
	ITCZ	0.0625-0.25	0.125	0.25
	AMPH-B	0.25-2	0.5	2

方　　法：微量液体希釈法(NCCLS M27-A に準拠)

菌　　株：国内分離(1997 年以前に分離 49 株、1998 年～2000 年に分離 18 株)

測定培地：RPMI1640/165 mM MOPS(pH7.0)

接種菌量：1.0×10^3cells/mL

培養条件：35℃、3 日

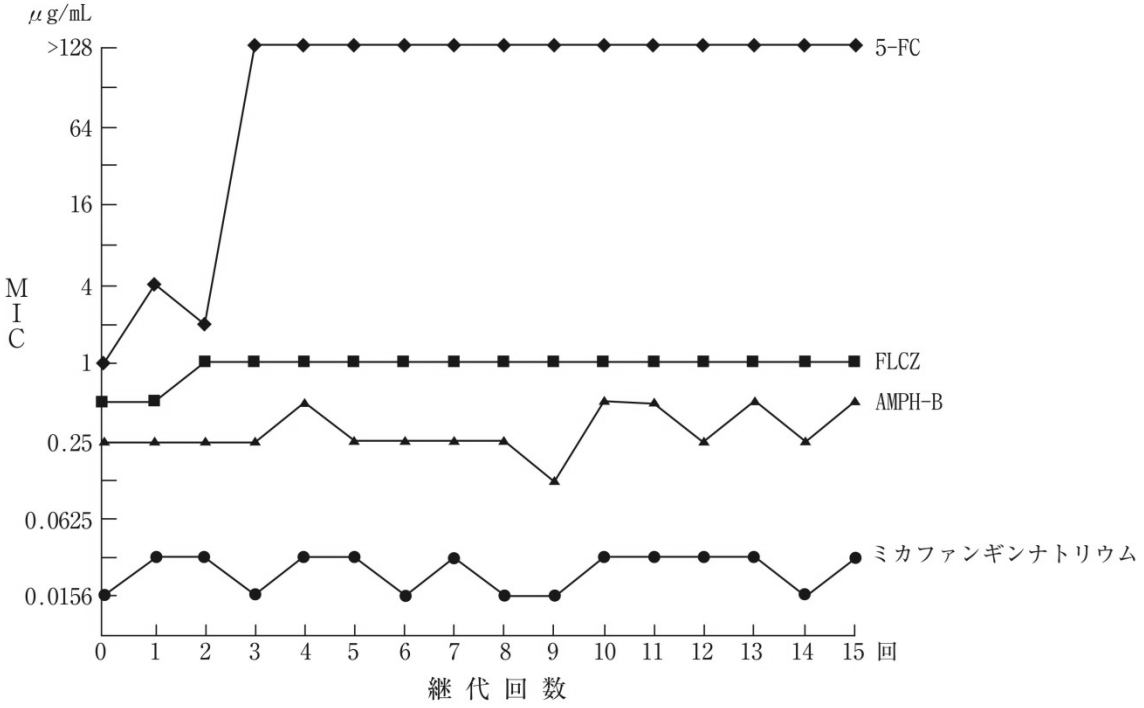
MIC 判定基準：発育対照と比較して濁度又は増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度

MIC range：被験菌株に対する MIC の範囲

MIC_{50} 及び MIC_{90}：50 及び 90%以上の株の発育を阻止する最小薬剤濃度

4）試験管内耐性獲得試験（*in vitro*）[18)]

MIC の 1/2 濃度の本剤を含有する培地で *C. albicans* ATCC90028 を 15 回継代培養した結果、*C. albicans* の本剤に対する感受性は 15 回までの継代培養でもほとんど変化しなかった。



方法：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)を用い初回は 0.5～2.5×10^5cells/mL 接種、2 回目以後は 1.0×10^5cells/mL 接種し、35℃、2 日あるいは 3 日培養

MIC 判定基準：発育対照と比較して濁度又は増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度

5）殺菌作用（*in vitro*）[26)]

本剤はカンジダ属の大部分の菌株に対して殺菌的に作用したが、*A. fumigatus* に対しては殺菌作用が認められなかった。

［臨床分離株に対する最小殺菌濃度(MFC)］

菌種(株数)	薬　剤	MFC range (μg/mL)	MFC_{50} (μg/mL)	MFC_{90} (μg/mL)
C. albicans (12)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-4	0.0313	0.25
	FLCZ	＞64	＞64	＞64
	ITCZ	＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	0.5-1	0.5	1
C. albicans ［FLCZ 耐性］(4)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-0.5	0.0313	0.5
	FLCZ	＞64	＞64	＞64
	ITCZ	＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	0.5-2	0.5	2
C. tropicalis (12)	ミカファンギンナトリウム	0.0313-＞64	0.0625	＞64
	FLCZ	0.25-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	0.0625-＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	0.25-2	1	2
C. glabrata (15)	ミカファンギンナトリウム	0.0156-0.0313	0.0156	0.0313
	FLCZ	4-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	0.5-＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	1-2	1	2
C. krusei (10)	ミカファンギンナトリウム	0.125-0.25	0.125	0.25
	FLCZ	64-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	1-8	1	8
	AMPH-B	1-2	1	2
C. parapsilosis (10)	ミカファンギンナトリウム	2-16	4	8
	FLCZ	16-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	0.5-＞8	8	＞8
	AMPH-B	1-4	2	2
C. guilliermondii (10)	ミカファンギンナトリウム	1-＞64	8	＞64
	FLCZ	＞64	＞64	＞64
	ITCZ	＞8	＞8	＞8
	AMPH-B	0.5-2	1	1
A. fumigatus (18)	ミカファンギンナトリウム	＞64	＞64	＞64
	FLCZ	64-＞64	＞64	＞64
	ITCZ	0.25-4	1	2
	AMPH-B	1-4	2	4

方　　法：微量液体希釈法

菌　　株：カンジダ属は 1990 年～1996 年に国内分離(FLCZ 耐性 *C. albicans* の 2 株は 1995 年以前に米国分離)

A. fumigatus は 1997 年以前に国内分離

測定培地：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)

接種菌量：1.0～2.5×10^3cells/mL

MFC：最小殺菌濃度

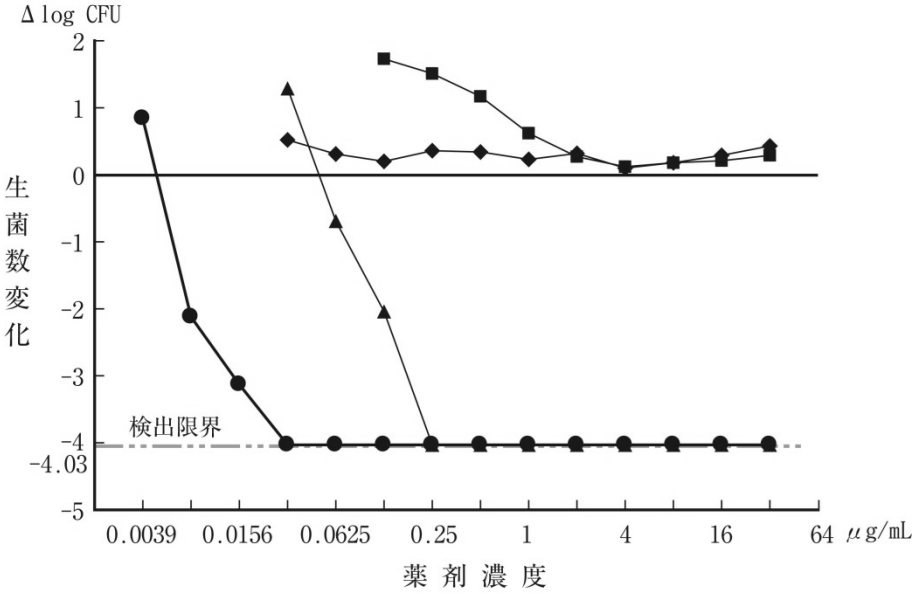
MFC 測定：MIC 判定後の菌液 100μL を Sabouraud dextrose agar に接種し 35℃、72 時間以上培養

MFC 判定基準：コロニーの出現が 1 個以下(接種菌量の 99%以上を殺菌する)の最小薬剤濃度

［24 時間殺菌作用］[18)]

本剤を *C. albicans* FP633 に 24 時間作用させた結果、0.0078μg/mL の濃度から明らかな菌数減少作用(接種菌量から 99%以上の菌数減少)を示した。

(●：ミカファンギンナトリウム　■：FLCZ　◆：ITCZ　▲：AMPH-B)

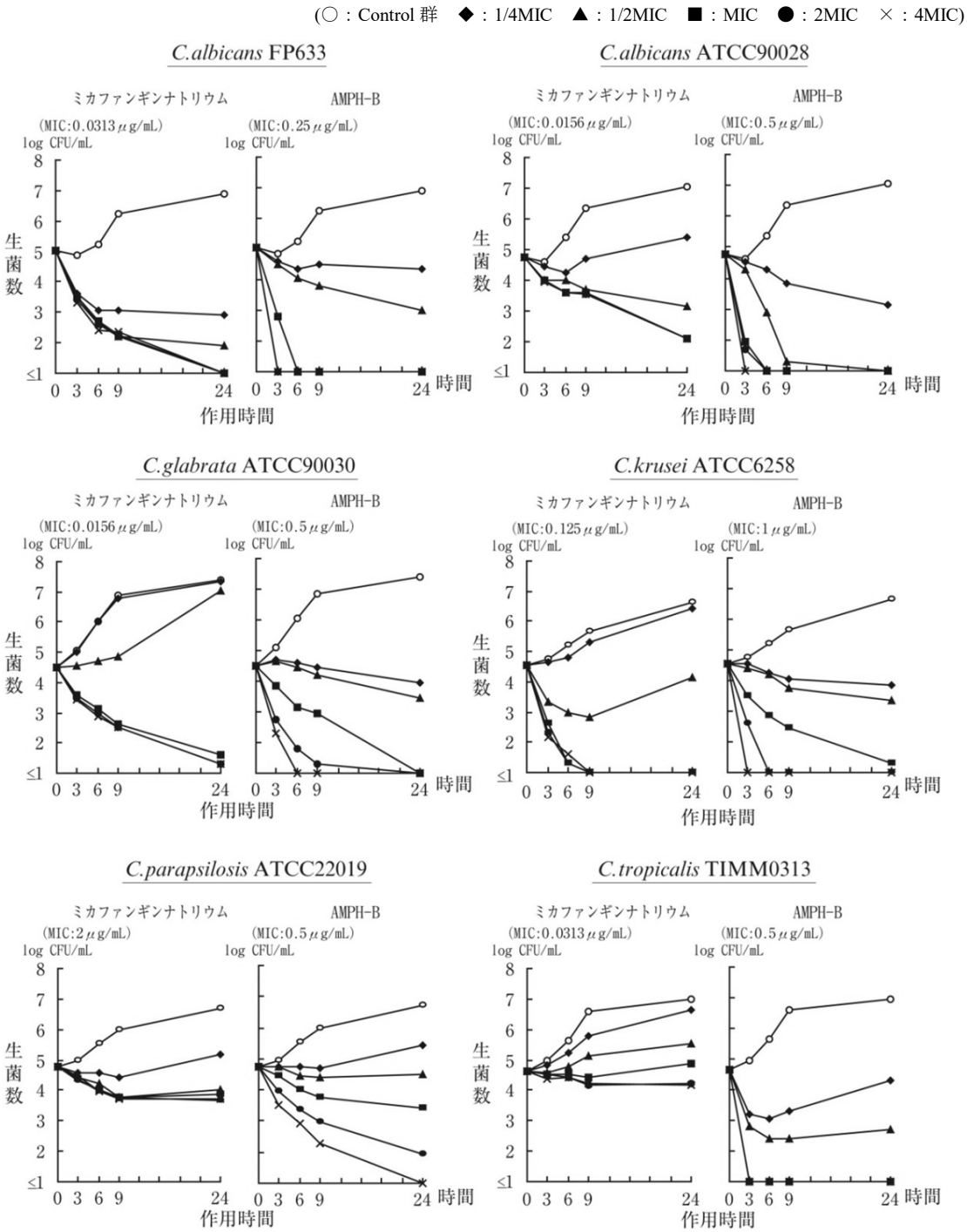


方　　法：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)で 35℃、1 時間静置培養後の菌液(1.1×10^5CFU/mL)に薬剤を添加して 24 時間静置培養後に生菌数を測定

Δlog CFU：24 時間後における生菌数の対数値―薬剤添加時における生菌数の対数値

［増殖に及ぼす作用］[18)]

C. albicans 2 株、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis* 及び *C. tropicalis* 各 1 株の増殖に及ぼす作用を検討した結果、*C. albicans* 2 株、*C. glabrata* 及び *C. krusei* に対して本剤は MIC 以上の濃度で 24 時間後に接種菌量の 99%以上を殺菌したが、*C. parapsilosis* 及び *C. tropicalis* に対しては明らかな殺菌作用を示さなかった。



方　　法：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)で 35℃、1 時間静置培養後の菌液に薬剤を添加して 3、6、9、24 時間静置培養後に生菌数を測定

(2) 薬効を裏付ける試験成績

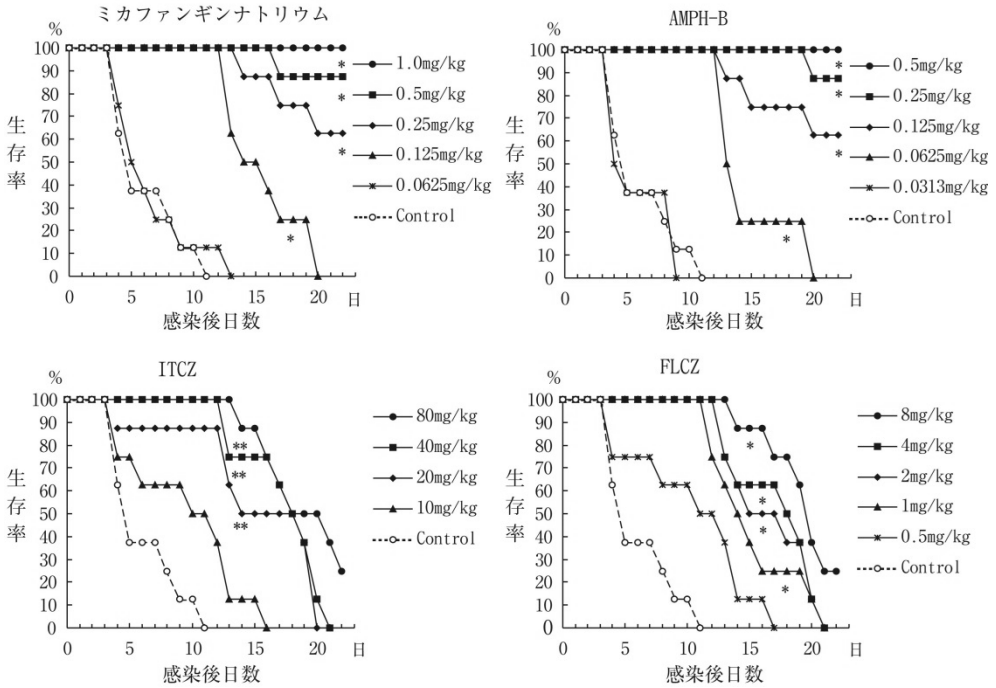
○実験動物の感染防御及び治療効果

マウスの播種性カンジダ症、口腔・食道カンジダ症、播種性アスペルギルス症及び肺アスペルギルス症において高い防御又は治療効果を示す[27)~32)]。

1) 全身感染に対する防御効果（マウス）[27)]

［生存率に及ぼす作用(生存曲線)］

顆粒球減少マウスに致死菌量の *C. albicans* 16001 を静脈内接種し、1 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与して生存率を検討した結果、Control 群は感染 11 日後までに全例死亡したが、本剤は 0.125mg/kg 以上の投与量で Control 群と比較して有意な延命効果を示し(P＜0.01)、1.0mg/kg では最終観察の感染 22 日後までマウスを全例生存させた。一方、AMPH-B 及び FLCZ は各々0.0625 及び 1.0mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示し(P＜0.01)、ITCZ では 20mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示した(P＜0.0125)。



マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹

cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与

感　染：生理食塩液に懸濁し、3.0×10^4CFU を静脈内接種

*：P＜0.01(Control 群に対し Wilcoxon rank sum test 及び Bonferroni の補正)

**：P＜0.0125(Control 群に対し Wilcoxon rank sum test 及び Bonferroni の補正)

［生存率に及ぼす作用(ED_{50})］[27)]
顆粒球減少マウスに致死菌量のカンジダ属又は *A. fumigatus* を静脈内接種し、1 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与したときの ED_{50} を下記に示す。

感染菌株	菌　量 (CFU)	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)			
		ミカファンギンナトリウム	FLCZ	ITCZ	AMPH-B
C .albicans FP633	2.1×10^4	0.18 (0.13-0.24)	1.54 (1.08-2.12)	24.0 (17.2-33.4)	0.07 (0.04-0.10)
C. albicans 16001	3.0×10^4	0.14 (0.10-0.19)	2.00 (0.93-4.30)	23.5 (11.9-39.4)	0.09 (0.06-0.12)
C. albicans 16007	1.0×10^4	0.18 (－)	2.06 (1.14-3.49)	N.D.	0.06 (0.03-0.09)
C. albicans FP1840	8.4×10^3	0.38 (0.27-0.54)	17.2 (12.2-40.2)	37.2 (25.9-55.7)	0.16 (0.12-0.23)
C. tropicalis 16004	3.6×10^4	0.35 (0.26-0.48)	7.2 (－)	62.0 (44.2-98.0)	0.21 (0.15-0.29)
C. glabrata 16011	4.0×10^7	0.18 (0.12-0.26)	4.89 (3.37-6.97)	16.9 (10.2-24.0)	0.10 (0.07-0.13)
C .krusei 15001	7.2×10^7	1.61 (1.11-3.98)	＞20.0	＞80.0	0.71 (0.46-2.04)
C. parapsilosis 16005	1.4×10^7	3.21 (2.22-7.96)	4.57 (2.85-6.56)	18.3 (11.4-26.3)	0.08 (0.06-0.11)
C. guilliermondii 13003	1.2×10^8	0.77 (0.55-1.08)	6.27 (4.08-10.1)	44.2 (31.9-63.6)	0.32 (0.24-0.45)
A. fumigatus TIMM0063	1.8×10^5	0.36 (0.24-0.56)	＞20.0	＞80.0	0.28 (0.20-0.40)
A. fumigatus IFM40835	4.0×10^4	0.23 (0.15-0.35)	＞20.0	＞80.0	0.25 (0.18-0.36)

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹
　　cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与
感　染：生理食塩液に懸濁し、静脈内接種
ED_{50} 値：感染 15 日後の生存数を用いて probit 法又はグラフ法で算出
N.D.：検討せず
－：計算不能

［各種易感染状態における感染防御効果］[27)]

Cyclophosphamide、hydrocortisone 又は 5-fluorouracil を投与して易感染状態にしたマウスに致死菌量の *C. albicans* 16001 を静脈内接種し、1 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与したときの ED_{50} 値を推定した結果、*C. albicans* による全身感染に対する本剤の防御効果は宿主の易感染状態によって極端に減弱するものではないことが示唆された。

宿主条件	菌　量 (CFU)	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)			
		ミカファンギンナトリウム	FLCZ	ITCZ	AMPH-B
正常	1.4×10^6	0.13 (0.08-0.20)	2.83 (1.56-5.12)	51.4 (33.2-127)	0.07 (0.05-0.11)
cyclophosphamide	3.0×10^4	0.14 (0.10-0.19)	2.00 (0.93-4.30)	23.5 (11.9-39.4)	0.09 (0.06-0.12)
hydrocortisone	4.0×10^4	0.30 (0.20-0.44)	6.88 (4.90-16.1)	＞80.0	0.19 (0.14-0.26)
5-fluorouracil	1.9×10^5	0.33 (0.23-0.45)	7.84 (5.11-12.6)	80.0*	0.18 (0.12-0.26)

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹
cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与
hydrocortisone 100mg/kg、感染 1 日前、3 時間後、1 及び 2 日後、皮下投与
5-fluorouracil 150mg/kg(感染 4 日前)及び 75mg/kg(感染 1 日後)、静脈内投与
感　染：生理食塩液に懸濁し、静脈内接種
ED_{50} 値：感染 15 日後の生存数を用いて probit 法又はグラフ法で算出
*：実施した上限投与量において 50%生存

［感染防御効果に及ぼす投与開始時期の影響］[27)]

顆粒球減少マウスに致死菌量の *C .albicans* 16007 を静脈内接種し、1 又は 24 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与したときの ED_{50} を求めて検討した結果、本剤は投与開始時期の影響を受けにくいことが示唆された。

感染菌株	菌　量 (CFU)	投与開始時期	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)		
			ミカファンギンナトリウム	FLCZ	AMPH-B
C. albicans 16007	3.0×10^4	感染 1 時間後	0.13 (－)	2.06 (1.14-3.49)	0.07 (0.04-0.11)
		感染 24 時間後	0.18 (0.10-0.30)	7.51 (4.36-13.7)	0.09 (0.05-0.15)

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹
cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与
感　染：生理食塩液に懸濁して静脈内接種
ED_{50} 値：感染 15 日後の生存数を用いて probit 法又はグラフ法で算出
－：計算不能

［腎臓内生菌数に及ぼす効果］[27)]

顆粒球減少マウスに 1.0×10^5 CFU の *C. albicans* FP633 を静脈内接種し、1 時間後に本剤、AMPH-B 及び FLCZ を 1 回投与したときの感染 24 時間後の腎臓内生菌数を測定した結果、本剤の 0.5mg/kg 以上の投与は、感染直後と比較して腎臓内生菌数を有意に減少させた(P＜0.01)。

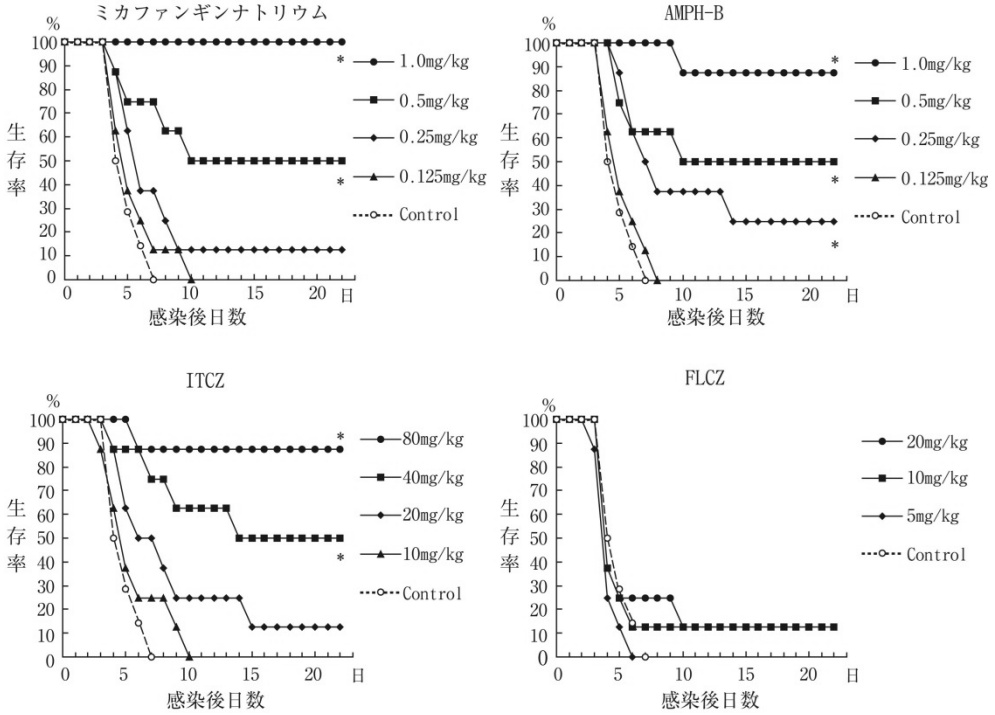
薬　剤	投与量(mg/kg)	腎臓内生菌数(log CFU/腎臓)
Control 群：感染直後	－	3.35±0.04
感染 24 時間後	－	4.93±0.04
ミカファンギンナトリウム	1.0	1.73±0.07*
	0.5	2.62±0.14*
	0.25	4.20±0.05
AMPH-B	1.0	2.35±0.07*
	0.5	2.98±0.08*
	0.25	3.50±0.11
FLCZ	4.0	3.86±0.05

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 6 匹
cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前、腹腔内投与
感　染：生理食塩液に懸濁し、1.0×10^5CFU、静脈内接種
判　定：感染直後及び 24 時間後の腎臓内生菌数(平均値±S.E.)
*：Control 群の感染直後の生菌数に対し有意に減少(P＜0.01；一元配置分散分析及び Dunnett の多重比較)

2）呼吸器感染に対する防御効果（マウス）[28)]

［生存率に及ぼす作用(生存曲線)］

顆粒球減少マウスに致死菌量の *A. fumigatus* IFM40836 を経鼻接種し、1.5 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与して生存率を検討した結果、本剤は 0.5mg/kg 以上の投与で Control 群と比較して有意な延命効果を示し(P＜0.0125)、1.0mg/kg では最終観察の感染 22 日後までマウスを全例生存させた。一方、AMPH-B 及び ITCZ は各々0.25 及び 40mg/kg 以上の投与量で有意な延命効果を示した(P＜0.0125)が、FLCZ では 20mg/kg でも有意な延命効果は認められなかった。



マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹(Control 群のみ 14 匹)

cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与

感　染：生理食塩液に懸濁し、7.0×10^5CFU 経鼻接種

*：P＜0.0125(Control 群に対し Wilcoxon rank sum test 及び Bonferroni の補正)

［生存率に及ぼす作用(ED_{50})］[28)]

顆粒球減少マウスに致死菌量の *A. fumigatus* TIMM0063、IFM40835 又は IFM40836 を経鼻接種し、1.5 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与したときの ED_{50} を下記に示す。

感染菌株	菌　量 (CFU)	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)			
		ミカファンギンナトリウム	FLCZ	ITCZ	AMPH-B
A. fumigatus TIMM0063	8.0×10^5	0.33 (0.23-0.45)	＞20.0	28.3 (20.5-38.6)	0.25 (0.16-0.36)
A. fumigatus IFM40835	8.3×10^5	0.26 (0.18-0.36)	＞20.0	34.0 (－)	0.25 (0.16-0.36)
A. fumigatus IFM40836	7.0×10^5	0.45 (0.32-0.64)	＞20.0	40.3 (28.0-62.4)	0.46 (0.31-0.76)

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹

cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与

感　染：生理食塩液に懸濁し、経鼻接種

ED_{50} 値：感染 15 日後の生存数を用いて probit 法又はグラフ法で算出

－：計算不能

［各種易感染状態における感染防御効果］[28)]
5-fluorouracil 又は hydrocortisone を投与して易感染状態にしたマウスに致死菌量の *A. fumigatus* IFM40836 を経鼻接種し、各々の条件下で本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与、ITCZ を経口投与したときの ED_{50} 値を推定した結果、*A. fumigatus* による呼吸器感染に対する本剤の防御効果は、宿主の易感染状態によって極端に減弱するものではないことが示唆された。

宿主条件	菌　量 (CFU)	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)			
		ミカファンギンナトリウム	FLCZ	ITCZ	AMPH-B
5-fluorouracil	2.7×10^5	0.66 (0.43-1.06)	＞20	＞80	0.51 (0.34-0.75)
hydrocortisone	5.1×10^4	1.12 (0.72-1.77)	＞20	＞80	0.27 (0.17-0.40)

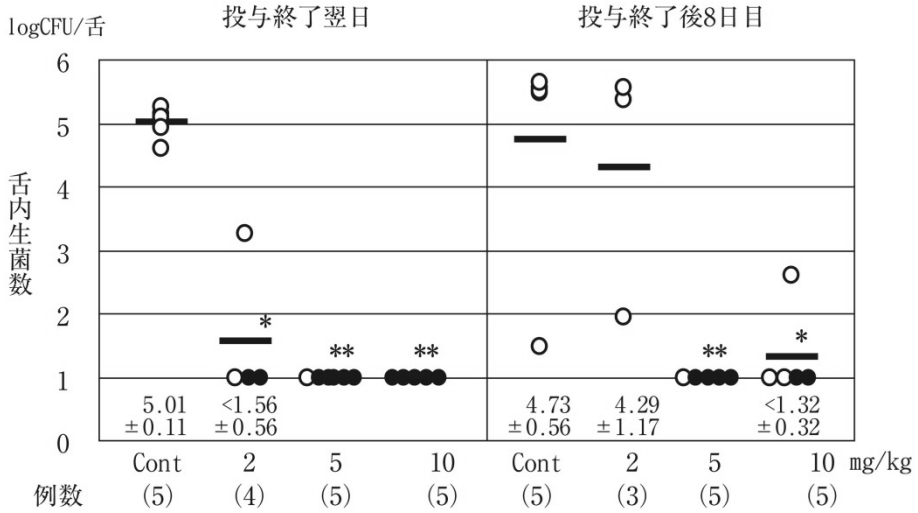
マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹
5-fluorouracil 150mg/kg(感染 4 日前)及び 75mg/kg(感染 1 日後)、静脈内投与
hydrocortisone 100mg/kg、感染 1 日前、3 時間後、1 及び 2 日後、皮下投与
感　染：生理食塩液に懸濁し、経鼻接種
投　与：静脈内投与(ITCZ は経口投与)
5-fluorouracil：感染 1.5 時間後より 1 日 1 回 4 日間及び感染 6 日後より 1 日 1 回 5 日間の計 9 回
hydrocortisone：感染 1.5 時間後より 1 日 1 回 4 日間
ED_{50} 値：感染 15 日後の生存数を用いて probit 法により算出

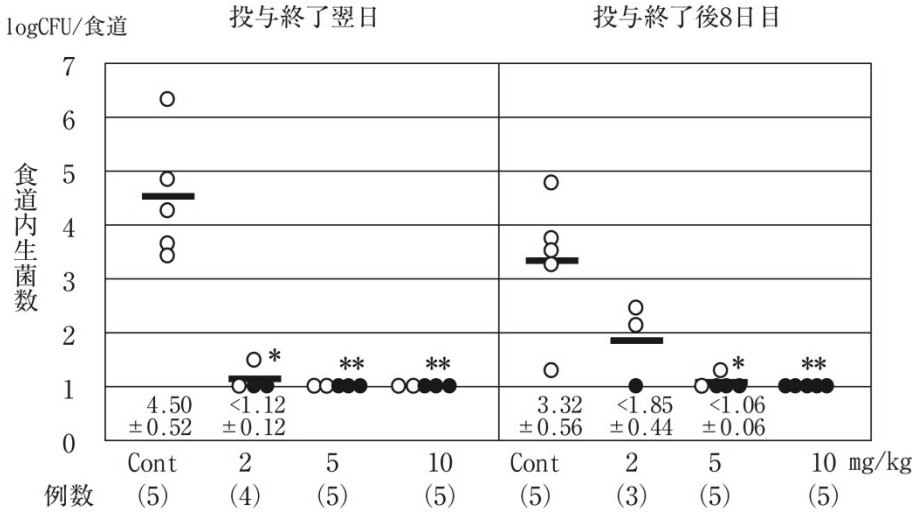
［感染防御効果に及ぼす投与開始時期の影響］[28)]
顆粒球減少マウスに致死菌量の *A. fumigatus* IFM40836 を経鼻接種し、1.5 又は 24 時間後より 1 日 1 回 4 日間、本剤、AMPH-B 及び FLCZ を静脈内投与したときの ED_{50} を求めて検討した結果、本剤の感染 24 時間後から投与を開始したときの ED_{50} 値は、感染 1.5 時間後より投与を開始したときの ED_{50} 値の 3.8 倍大きい値を示した。

感染菌株	菌　量 (CFU)	投与開始時期	ED_{50}：mg/kg(95%信頼限界)		
			ミカファンギンナトリウム	FLCZ	AMPH-B
A. fumigatus IFM40836	1.5×10^6	感染 1.5 時間後	0.32 (0.14-0.71)	＞20	0.27 (0.15-0.46)
		感染 24 時間後	1.21 (0.43-4.93)	＞20	0.50 (0.28-1.18)

マウス：ICR 系、雄性、4 週齢、1 群 8 匹
cyclophosphamide 200mg/kg、感染 4 日前及び 1 日後、腹腔内投与
感　染：生理食塩液に懸濁して経鼻接種
ED_{50} 値：感染 16 日後の生存数を用いて probit 法により算出

3）口腔・食道カンジダ症に対する治療効果（マウス）[29),33)]
C. albicans 19002 を 4 日間経口接種することにより口腔・食道カンジダ症を惹起させた先天的複合免疫不全マウスに本剤を初回接種 13 日後より 1 日 2 回、11 日間静脈内投与した結果、本剤は優れた菌数減少効果を示し、除菌的治療効果が認められた。





――：各群の平均値　　○●：個々値(●は検出限界未満の個体)

マ ウ ス：雄性 N：NIH-*bg-nu-xid* BR 系、3～5 週齢

感　　染：0.1-1×10^7CFU、4 日間経口接種

検出限界：1.00 log CFU/臓器

全個体が検出限界以下の場合を除き、平均値±S.E.を併記

*：P＜0.05(Control 群に対しノンパラメトリックな Dunnett の多重比較)

**：P＜0.01(Control 群に対しノンパラメトリックな Dunnett の多重比較)

○他の抗真菌薬との併用効果

1）他の抗真菌薬との *in vitro* 併用効果[34)]

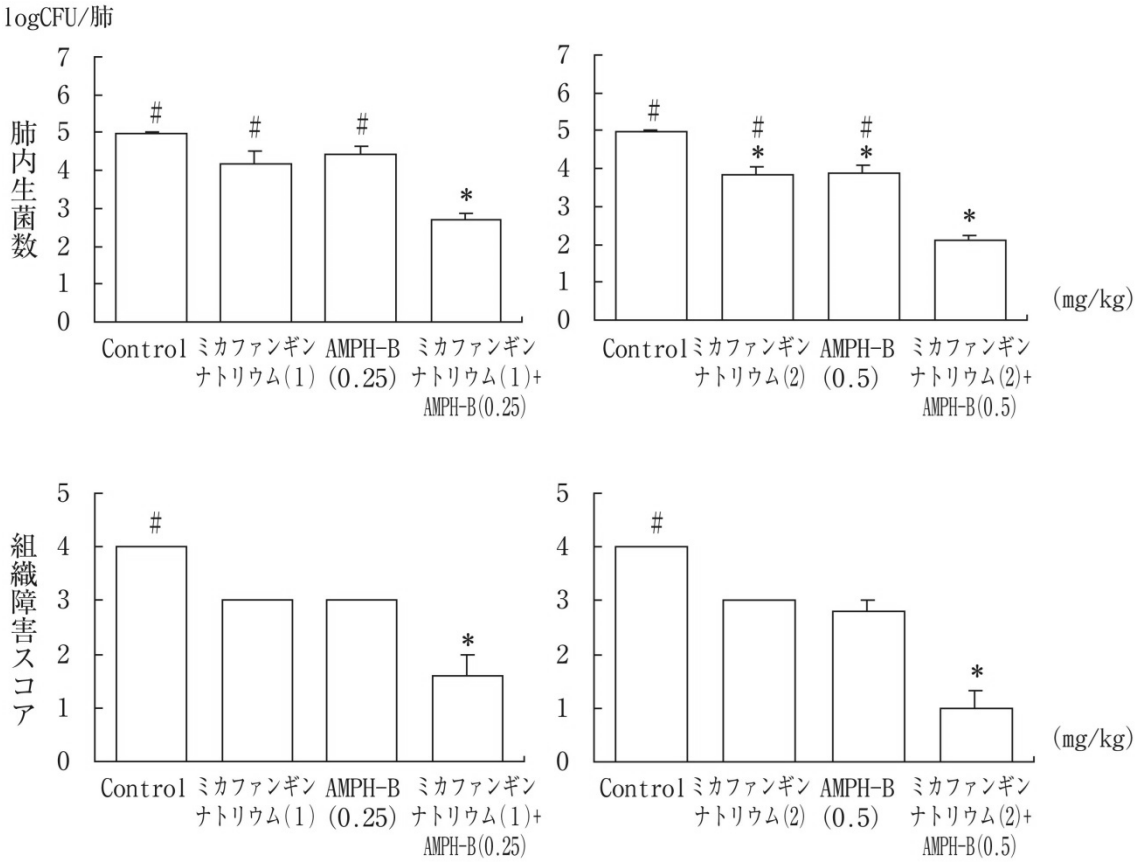
C. albicans、*A. fumigatus*、*C. neoformans* に対する本剤と AMPH-B、ITCZ 及び FLCZ との併用効果をチェッカーボード法で検討した結果、本剤は AMPH-B、ITCZ 及び FLCZ との併用により、*C. albicans* に対してそれぞれ 41%、85%及び 85%の株に相加作用、*A. fumigatus* に対してはそれぞれ 67%、87%及び 13%の株に相加又は相乗作用を示し、いずれの菌種においても拮抗作用を示さなかった。*C. neoformans* に対して本剤は AMPH-B との併用により、67%の株に相乗作用、33%の株に相加作用を示したが、ITCZ との併用においては 83%の株に拮抗作用を示した。

菌種(株数)	併用薬	併用効果			
		相　乗	相　加	無	拮　抗
*C. albicans** (27) **	AMPH-B	0	11 (41%)	16 (59%)	0
	ITCZ	0	22 (85%)	4 (15%)	0
	FLCZ	0	22 (85%)	4 (15%)	0
A. fumigatus (30)	AMPH-B	1(3%)	19 (63%)	10 (33%)	0
	ITCZ	1(3%)	25 (83%)	4 (13%)	0
	FLCZ	0	4 (13%)	26 (87%)	0
C. neoformans (18)	AMPH-B	12(67%)	6 (33%)	0	0
	ITCZ	0	0	3 (17%)	15 (83%)
	FLCZ	0	0	18 (100%)	0

方法：微量液体希釈法(CLSI M27-A に準拠)によるチェッカーボード法
次式により FIC index を算出し、以下の基準で併用効果を判定
FIC index=(ミカファンギンナトリウムの併用時 MIC/ミカファンギンナトリウムの単独時 MIC)
＋(併用薬の併用時 MIC/併用薬の単独時 MIC)
(判定基準)　FIC index≦0.5　：相乗作用
0.5＜FIC index≦1　：相加作用
1＜FIC index≦2　：無作用
FIC index＞2　：拮抗作用
測定培地：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)
接種菌量：1.0～2.5×10^3cells/mL
培養条件：35℃、72 時間(*：48 時間)
**：ITCZ 及び FLCZ は 26 株
MIC 判定基準：①*C. albicans* 及び *C. neoformans*；
AMPH-B との併用時は、肉眼的に透明又は菌の増殖が認められない最小薬剤濃度
FLCZ 及び ITCZ との併用時は、発育対照と比較して顕著な濁度又は増殖の減少を示す最小薬剤濃度
②*A. fumigatus*；発育対照と比較して顕著な濁度又は増殖の減少を示す最小薬剤濃度
(注)クリプトコックス属(*C. neoformans*)は本剤の適応外菌種である。

2）マウスの *A. fumigatus* 呼吸器感染に対する AMPH-B との併用効果[35)]

易感染状態マウスに *A. fumigatus* IFM40836 を経鼻接種し、感染 1 日後より 1 日 1 回 5 日間本剤及び AMPH-B をそれぞれ単独、又は 2 剤併用で静脈内投与したときの感染 6 日後の肺内生菌数及び組織傷害スコアを検討した結果、肺内生菌数は併用投与することにより明らかな減少効果が認められ(P＜0.01)、組織傷害スコアは、Control 群と比較して有意に低値を示した(P＜0.01)。
感染 6 日後の肺病理像の観察では Control 群、本剤(2mg/kg)及び AMPH-B(0.5mg/kg)の単独投与群において気管支を中心とした高度の菌集落と、それを取り囲むような高度の炎症像が認められた。しかし、併用投与群においては菌集落がほとんど認められず、炎症も比較的軽度であった。



マウス：雄性 BALB/c 系、5 週齢、1 群 5 匹(組織傷害スコアの Control 群は 3 匹)
hydrocortisone 100mg/kg(感染 1 日前、3 時間前及び 1 日後)、50mg/kg(感染 3 日後)、皮下投与
感　染：*A. fumigatus* IFM40836 を生理食塩液に懸濁し、4.9×10^5 CFU を経鼻接種
判　定：感染 6 日後の肺内生菌数及び組織傷害スコア(平均値±S.E.)
組織傷害スコア：著変なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)、極めて高度(4)
*、#：各々Control 群、併用群に対し P＜0.01
(生菌数、Tukey の多重比較；組織傷害スコア、ノンパラメトリックな Tukey の多重比較)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

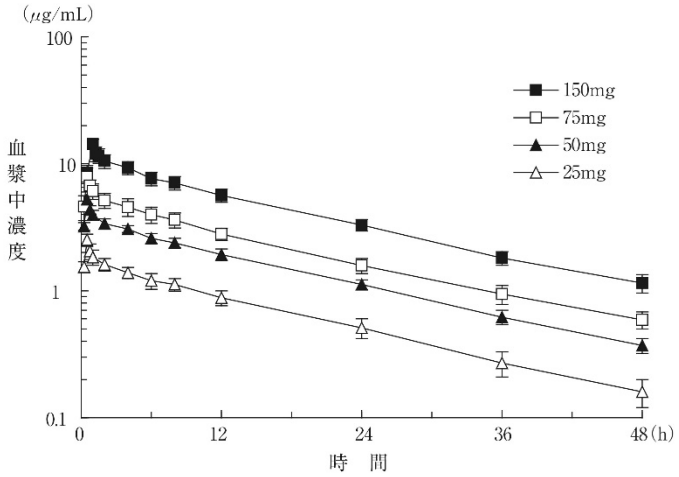
① 単回投与 [36)]

健康成人 23 例に本剤 25mg、50mg 及び 75mg を 30 分あるいは 150mg を 1 時間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中未変化体の AUC は投与量に比例して増加した。血漿中濃度は投与終了時に最高となり、消失半減期は 13.9 時間であった。

投与量 (mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	6	2.52±0.28	0.5±0	34.3±5.8	14.0±1.2
50	6	5.23±0.38	0.5±0	74.3±6.2	14.2±1.2
75	6	7.90±1.35	0.5±0	106.5±13.4	13.3±0.7
150	5	14.30±1.31	1.0±0	216.6±23.1	14.0±0.9
25～150	23	－	－	－	13.9±1.0

－：算出せず　　(平均値±S.D.)

(HPLC 法)



(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

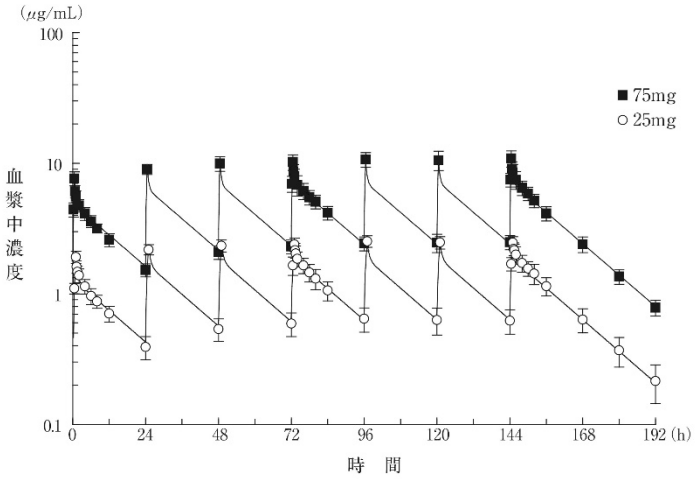
② 反復投与[6),36),37)]

健康成人 6 例に本剤 25mg を 1 日 1 回、7 日間、1 時間かけて静脈内持続投与もしくは本剤 75mg を 1 日 1 回、7 日間、30 分間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中未変化体濃度は第 4 日には定常状態に達し、最終投与時の C_{max} はそれぞれ 2.46μg/mL、10.87μg/mL、消失半減期はそれぞれ 14.6 時間、14.0 時間であった。血漿蛋白結合率は 99.8%以上であった。

用法及び用量		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25mg/1h/日×7 日[6)]	第 1 日	1.91±0.20	1±0	18.8±2.5	－
	第 4 日	2.39±0.28	1±0	27.9±4.5	－
	第 7 日	2.46±0.27	1±0	29.6±4.6	14.6±1.5
75mg/0.5h/日×7 日[36)]	第 1 日	7.64±0.93	0.5±0	69.9±7.2	－
	第 4 日	10.21±1.38	0.5±0	108.3±13.6	－
	第 7 日	10.87±1.53	0.5±0	111.3±14.1	14.0±0.7

－：算出せず　　(平均値±S.D.、n=6)

(HPLC 法)



(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

2）深在性真菌症患者（成人）[38)]

深在性真菌症の患者 65 例に本剤 12.5mg、25mg、50mg、75mg、100mg 及び 150mg を反復静脈内持続投与したとき、定常状態において血漿中未変化体の C_{max}(投与終了前後)及び C_{min}(投与終了後約 24 時間値、トラフ濃度に相当)は投与量にほぼ比例し、延べ 95 例の消失半減期は 13.5±3.1(平均値±S.D.)時間であり、各投与量間で差はみられず、健康成人と同程度であった。また、高齢者(65～77 歳)と非高齢者(26～63 歳)の消失半減期はそれぞれ、13.7±2.5 時間、13.4±3.5 時間と同程度であった。

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

3）移植患者（外国人データ）[37),39),40)]

骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者を対象に、米国では本剤 12.5～200mg を、また英国では 3～8mg/kg(約 230～600mg)を 1 日 1 回、1 時間かけて反復静脈内持続投与したとき、定常状態(投与 7 日目)における未変化体の AUC は投与量に比例し、消失半減期はいずれの投与量においてもほぼ一定した値であった。

投与量		例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
米国 (mg)	12.5	7	3.9±7.3	15.6±11.6	9.9±1.8
	25	8	4.8±2.7	24.4±7.5	13.8±4.0
	50	7	6.4±5.7	49.0±11.1	12.5±2.6
	75	8	8.3±4.8	66.1±20.6	13.2±4.4
	100	7	28.2±22.9	110.0±31.8	13.9±3.1
	150	8	17.6±8.4	166.4±49.3	13.1±2.5
	200	8	26.5±20.7	208.3±65.5	15.9±4.8
英国 (mg/kg)	3	8	21.1±2.8	234±33.6	14.0±1.4
	4	10	29.2±6.2	339±72.2	14.2±3.2
	6	8	38.4±6.9	479±157	14.9±2.6
	8	8	60.8±26.9	663±212	17.2±2.3

(平均値±S.D.)

(HPLC 法)

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響[41)]

健康成人を対象とした合計 14 の薬物間相互作用試験が実施された。本剤とミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス、プレドニゾロン、シロリムス、ニフェジピン、フルコナゾール、リトナビル、リファンピシン、ボリコナゾールとの相互作用の可能性を検討したが、他剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

一方、本剤の単回投与、反復投与は、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス、プレドニゾロン、フルコナゾール、ボリコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

本剤を反復投与後の定常状態にあるとき、シロリムスの AUC はシロリムス単独投与時と比べて 21%上昇したが、C_{max} への影響はなく、ニフェジピンの AUC 及び C_{max} はニフェジピン単独投与時と比べてそれぞれ 18%及び 42%上昇した。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

0.050(1/h)

(健康成人、本剤 25、50、75 及び 150mg 単回静脈内持続投与の平均の $t_{1/2}$=13.9 時間より算出)[36)]

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

(4) クリアランス

CL_t=0.197mL/min/kg(健康成人、本剤 25、50、75 及び 150mg 単回静脈内持続投与)[36)]

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

(5) 分布容積

Vd_{ss}=0.228L/kg(健康成人、本剤 25、50、75 及び 150mg 単回静脈内持続投与)[36)]

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1) 成人

本剤が投与された 148 例の健常人及び患者の血漿中未変化体濃度データを用いて母集団解析を行った。モデルは線形な 2-コンパートメントモデルを用い、CL_t と年齢、体重、性別及び患者か健常人かの関係について検索した[42)]。

2) 小児

国内成人領域での製造承認申請時に用いた国内 5 試験における健康成人及び成人患者 148 例の本剤の血漿中濃度データを基に、本剤の CL_t に影響を及ぼす背景因子の探索及びその程度を非線形混合効果モデル(NONMEM)法を用いて検討した。その後、国内では成人を対象とした承認申請後臨床試験(FJ-463-0006)及び国内小児第Ⅲ相試験(FJ-463-FP01)が実施されたので、これら 2 試験の本剤の血漿中濃度データを加えた全例 198 例のデータを用いて、新たに母集団薬物動態解析を実施し、体内動態に及ぼす変動要因の探索を行った[43)]。

(2) パラメータ変動要因

小児患者においては、体重が主な変動要因であることが示唆され、体重当たりの投与量(mg/kg)にすることで、成人患者と同等の血中濃度が得られるものと考えられた[44)]。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当しない

(2) 吸収部位、吸収率、腸肝循環

該当しない

＜参考＞　腸肝循環(ラット)[45)]

胆汁のドナーとレシピエントを対とした 3 組のラットを用意し、ドナーに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与してレシピエントの 48 時間後までの胆汁、尿及び糞中放射能を測定した結果、レシピエントにおける放射能の尿及び糞中排泄率はドナーに対する投与量のそれぞれ 0.2±0.0%(平均値±S.E.)及び 29.9±0.7%であったが、これに対して胆汁への排泄率は 0.7±0.0%と少なく、^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムの腸肝循環は無視し得る程度であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞　脳内移行性(ラット)[46)]

ラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与したとき、大脳内放射能濃度は 5 分後に最高値を示し、対血漿比は 0.02 であった。また、脳下垂体内濃度も 5 分後に最高値を示し、対血漿比は 0.32 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞　胎児移行性(ラット)[47)]

妊娠 13 及び 18 日目のラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与したとき、胎児全身濃度は投与後 1 あるいは 2 日に最高に達し、母獣血漿中濃度に対する比率はそれぞれ 25 及び 58%であった。妊娠 13 日目のラットにおける出産前(投与後 7 日)の胎児全身濃度は最高時の約 1/10 にまで低下し、そのときの濃度は母獣血漿中濃度と同程度であった。

組　織		放射能濃度(ng eq./mL 又は g)				
		時　間				
		5 分	6 時間	1 日	7 日	10 日
胎児※	全身	2±1	48±2 (0.04)	71±12 (0.25)	7±1 (1.00)	13±1
	全血	－	－	－	5±1 (0.76)	3±1
	脳	－	－	－	9±1 (1.39)	4±0
	心臓	－	－	－	6±1 (0.84)	3±0
	肺	－	－	－	7±0 (1.05)	7±0
	肝臓	－	－	－	11±2 (1.65)	19±3
	腎臓	－	－	－	10±1 (1.43)	8±0

※：10 日目は乳児　(　)内：対血漿比　－：測定せず　　(平均値±S.E.、n=3)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞　乳汁中移行(ラット)[48)]

哺育中ラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間で最高濃度となり、その濃度は血漿中放射能濃度と同程度であった。また、投与後 24 時間以後は 1.4 日の半減期で血漿中放射能濃度と並行して減少した。

投与後時間 (時間)	濃度(ng eq./mL)		乳汁/血漿
	乳汁	血漿	
0.083	5±1	3367±74	0.00±0.00
1	148±19	2259±49	0.06±0.01
2	314±16	1913±29	0.16±0.01
6	1139±137	1184±45	0.95±0.09
24	807±50	450±52	1.83±0.19
72	505±116	135±24	3.65±0.28
168	35±12	20±3	1.61±0.37
240	14±6	8±1	1.69±0.47

(平均値±S.E.、n=3)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞　組織移行性(ラット)[46]

ラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与したとき、組織内放射能濃度は投与後 5 分に血漿、全血、大脳、脳下垂体、眼球、顎下腺、甲状腺、心臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、筋肉、胃で最高値を示し、投与後 6 時間には胸腺、肝臓、皮膚、精巣、空腸及び結腸で最高値を示した。投与後 5 分での血漿に対する濃度比は肺及び腎臓でそれぞれ 1.86 及び 1.09 と血漿よりやや高く、一方、大脳、眼球、白色脂肪及び精巣は 0.02～0.08 と低く、その他の組織では 0.17～0.93 であった。いずれの組織も投与後 5 分あるいは 6 時間に比べて投与後 1 日では放射能濃度は減少した。投与後 3 日以降は白色脂肪を除いていずれの組織も血漿中放射能濃度とほぼ並行した推移で消失した。

(6) 血漿蛋白結合率

99.8%以上(限外濾過法)(健康成人、本剤 75mg 7 日間反復静脈内持続投与)[36]

＜参考＞　蛋白結合における相互作用[49]

ヒト蛋白結合における本剤とテイコプラニン及びアムホテリシン B との相互作用をヒト血清を用いた *in vitro* 蛋白結合試験により検討した。その結果、テイコプラニンあるいはアムホテリシン B の共存により、本剤の非結合分率に変動はなく、テイコプラニンあるいはアムホテリシン B は本剤の血清蛋白結合率に影響を及ぼさないと考えられた。

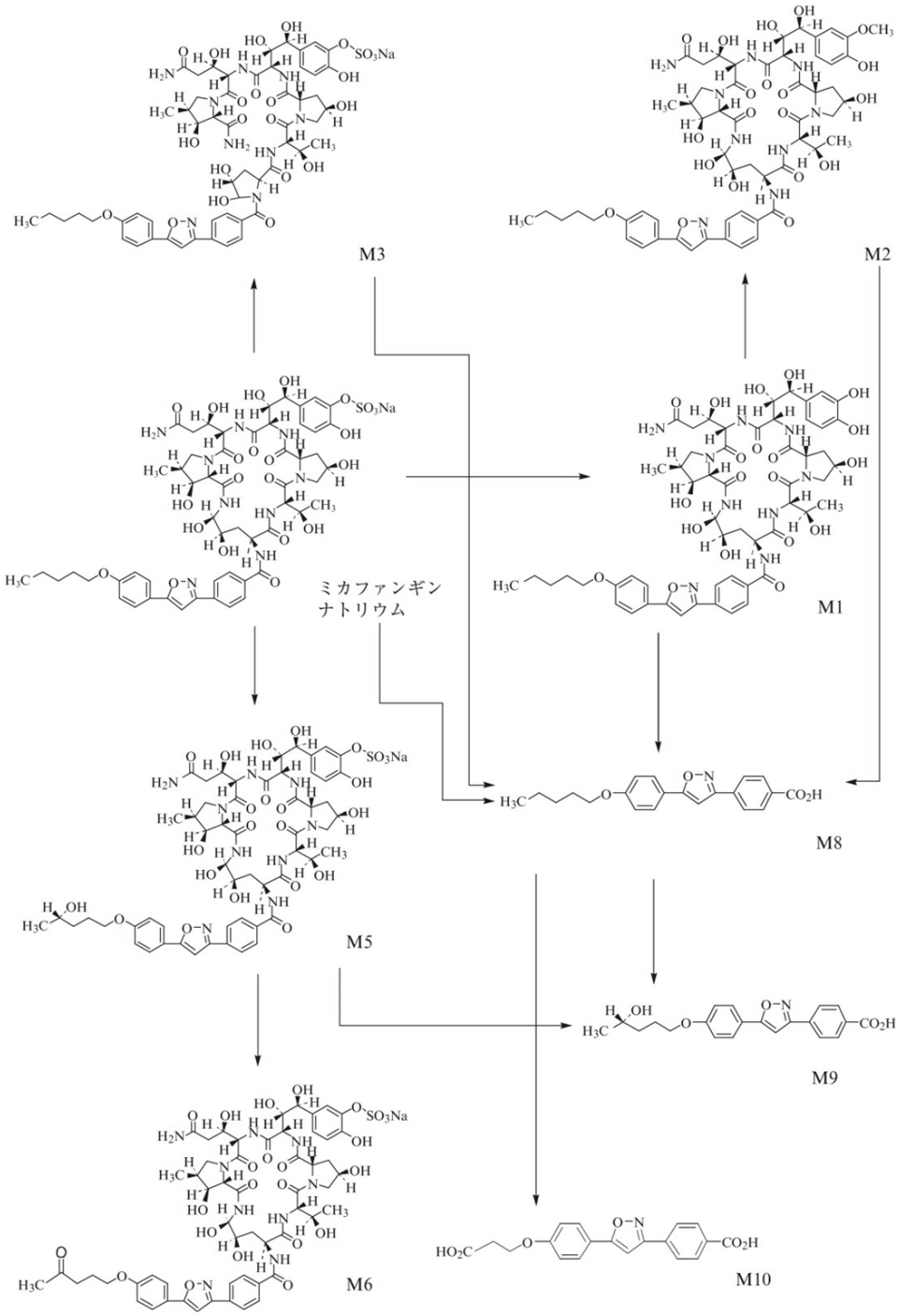
一方、テイコプラニン及びアムホテリシン B はその薬物動態の性質(低分布容積ではない低クリアランス)より、その血清蛋白結合は本剤の影響を受けないと考えられた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝物として 8 種類が同定又は推定された。ミカファンギンは主に肝で代謝を受けると考えられるが、ヒトの尿及び糞中にミカファンギンの側鎖の水酸化体(M5)が主代謝物として投与量の 3.7%排泄された [50]。M5 はチトクローム P450 の CYP1A2、2B6、2C 及び 3A により生成し、その他、カテコール体(M1)はミカファンギンからサルファターゼにより、メトキシ体(M2)は M1 から COMT(catechol O-methyltransferase)により、開環体(M3)はミカファンギンから水溶液中で非酵素的に生成すると考えられた [51)~53)]。

推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[51)]

CYP1A2、2B6、2C 及び 3A4(代謝物 M5 の生成に関与)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤の代謝物 3 種類、M1、M2 及び M5 の各種標準菌株に対する MIC を本剤の MIC と比較検討した結果は下記のとおりである[54)]。

菌　株		MIC(μg/mL)			
		ミカファンギンナトリウム	M1	M2	M5
	C .albicans ATCC90028	0.0078	0.0625	0.0078	8
	C. tropicalis TIMM0313	0.0313	0.25	0.0313	32
	C. glabrata ATCC90030	0.0156	0.125	0.0313	32
	C. kefyr ATCC28838*	0.0625	1	0.125	64
	C. krusei IFM5460	0.125	1	0.25	＞64
	C. parapsilosis IFM5774	0.5	4	1	＞64
	C. stellatoidea IFM5491	0.0156	0.0625	0.0313	16
※	*S. cerevisiae* ATCC9763	0.0625	0.5	0.125	＞64
※	*C. neoformans* TIMM0354*	＞64	16	＞64	＞64
※	*T. cutaneum* IFM40140	＞64	16	＞64	＞64
	A. fumigatus TIMM0063*	0.0078	0.125	0.0156	1
	A. niger ATCC6275*	0.0156	0.0625	0.0078	4
	A. nidulans IFM5369*	0.0156	0.125	0.0156	8
	A. flavus ATCC9643*	0.0156	0.25	0.0156	16
	A. terreus IFM40852*	0.0156	0.125	0.0156	4
	A. versicolor IFM41406*	0.0156	0.125	0.0156	2

※：適応外菌種

方　　法：微量液体希釈法(CLSI M27-A に準拠)
測定培地：RPMI1640/165mM MOPS(pH7.0)
接種菌量：1.0～2.5×10^3cells/mL
培養条件：35℃、2 日(*：3 日)
MIC 判定基準：①酵　母：肉眼的に菌の増殖が認められない最小薬剤濃度
②糸状菌：発育対照と比較して濁度又は増殖の顕著な減少を示す最小薬剤濃度

活性代謝物の速度論的パラメータ
白人の健康成人に ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウム 28.3mg を 1 時間かけて単回静脈内持続投与したときの血漿中代謝物 M1、M2 及び M5 の割合は下表のとおりである(外国人データ)[50]。

時間(h)	1	4	8	24	48
血漿からの放射能回収率(%)	67.1±4.6	66.1±6.5	67.0±5.2	51.6±3.1	30.5±3.1
放射能濃度(μg eq./mL)	2.29±0.21	1.52±0.17	1.28±0.14	0.84±0.09	0.50±0.07
	血漿中放射能濃度比率(%)				
未変化体	66.39±4.40	62.12±7.97	58.85±6.35	40.63±2.75	19.26±1.56
M1	0.04±0.10	0.00±0.00	0.29±0.72	0.34±0.38	1.95±0.45
M2	0.00±0.00	0.00±0.00	0.11±0.27	0.00±0.00	0.00±0.00
M5	0.22±0.26	2.84±1.04	5.60±1.08	8.28±1.15	6.41±1.07

(平均値±S.D.、n=6)

(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄される(外国人データ)[50]。

(2) 排泄率

健康成人 6 例に ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウム 28.3mg を 1 時間かけて単回静脈内持続投与したとき、投与後 7 日までの尿及び糞中放射能の排泄率はそれぞれ投与放射能の 7.36%及び 43.80%であった。尿中及び糞中には未変化体がそれぞれ投与放射能の 0.70%、11.71%排泄され、他は代謝物であった(外国人データ)[50]。

	投与量に対する排泄率(%) (カッコ内は試料中放射能に対する%)	
試料(採取時間)	尿(0～168h)	糞(0～168h)
試料からの抽出率(%)	103.9±4.0	58.8±7.3
排泄率(対投与量%)	7.36±1.36	43.80±6.03
未変化体	0.70±0.09 (9.73±1.89)	11.71±3.48 (26.38±6.03)
M1	0.08±0.09 (1.03±1.14)	0.30±0.30 (0.68±0.63)
M2	0.00±0.00 (0.00±0.00)	0.29±0.17 (0.67±0.35)
M3	0.02±0.03 (0.23±0.36)	1.75±0.59 (3.94±0.95)
M5	3.62±1.04 (48.92±7.33)	0.09±0.18 (0.21±0.41)
M11	0.00±0.00 (0.00±0.00)	1.68±0.90 (3.90±2.17)

(平均値±S.D.、n=6)

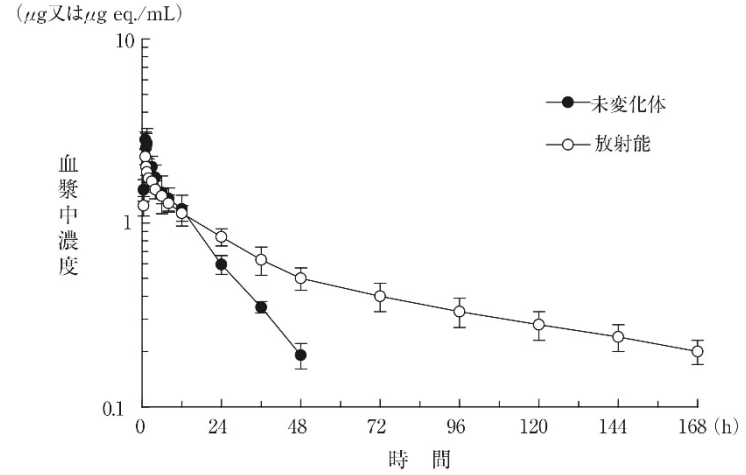
(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

（3）排泄速度

健康成人6例に^{14}C標識ミカファンギンナトリウム28.3mgを1時間かけて単回静脈内持続投与したとき、血漿中放射能濃度の推移は投与終了時で 2.29μg eq./mL、投与後 24 時間で 0.84μg eq./mL、投与後 7 日で 0.19μg eq./mL となった。投与後 42～51 日では、投与後 7 日の約 1/8 である 0.023μg eq./mL まで減少した(外国人データ)[55]。

	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd_{β} (L/kg)	CL_t (mL/min/kg)
放射能※	1.0±0.0	2.29±0.21	109.6±16.5	92.8±7.1	0.455±0.033	0.057±0.004
未変化体	1.2±0.3	2.97±0.38	42.4±5.1	13.6±0.7	0.172±0.015	0.146±0.009

※：放射能量の量表示は μg eq.　　(平均値±S.D.、n=6)



(注)本剤の承認された成人の 1 日用量はアスペルギルス症：50～150mg(重症又は難治性では 300mg まで)、カンジダ症：50mg(重症又は難治性では 300mg まで)である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、本剤の肝取り込み及び胆汁排泄には Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)及び bile salt export pump (BSEP)が関与していることが報告されている[56]。また、本剤は、P-糖蛋白質の阻害作用がないことが報告されている[57]。

9. 透析等による除去率

（1）持続的血液透析濾過（CHDF）

ミカファンギン 150～300mg の持続静注を施行中の ICU 入室患者 13 例を対象とし、CHDF 施行群及び非施行群の薬物動態を検討した。

CHDF 施行患者 3 例で測定した結果、CHDF 回路の入口と出口の血清中ミカファンギン濃度はそれぞれ平均 12.7±10.2μg/mL、12.3±10.1μg/mL と変化はなかった。

定常状態分布容積、クリアランス値、血清中濃度/投与量比の推移にも両群間に相違はなかった。

ICU 入室患者において CHDF はミカファンギンの薬物動態に影響を与えず、CHDF 施行中にミカファンギンの用量調整を行う必要がないことが示された[58]。

（2）持続的静静脈血液濾過（CVVH）

生体肝移植施行後のCVVH施行患者に、ミカファンギンを真菌感染症予防を目的に40～50mg/日を投与した。

CVVH 実施 4 例において、透析液中濃度の流出/流入比の平均は 0.96、クリアランス 0.054mL/min/kg、濾過量は 1.0mg であり、処置の影響はなく、用量調整の必要がないことが示された[59]。

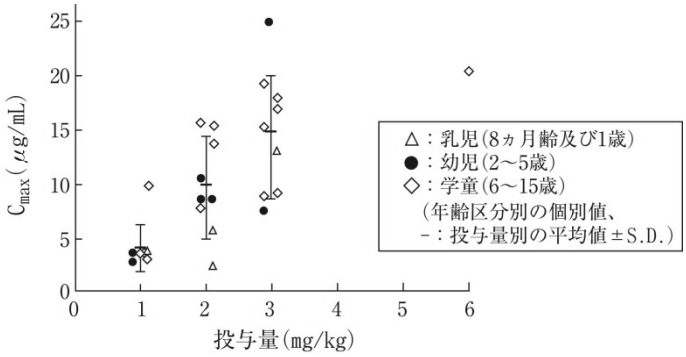
10. 特定の背景を有する患者

(1) 深在性真菌症患者（小児）[60)]

深在性真菌症の 8 カ月～15 歳の小児患者 19 例(のべ 26 例)に本剤 1mg/kg(7 例)、2mg/kg(9 例)、3mg/kg(9 例)及び 6mg/kg(1 例)を 1～3 時間かけて静脈内持続投与したとき、定常状態での C_{max} は、投与量に比例して増加した。消失半減期は 13.1 時間であった。乳児(3 例)の血漿中濃度は幼児、学童に比べてやや低い傾向がみられた。

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	7	5.03±2.33	13.0±1.8
2	9	10.25±4.45	12.3±1.9
3	9	14.76±5.52	14.4±3.2※
6	1	21.11	11.3
1～6	26	－	13.1±2.4

－：算出せず、※：n=8　　(平均値±S.D.)



(2) 深在性真菌症患者（低出生体重児：外国人データ）[61)]

深在性真菌症の 584～2014g の低出生体重患者 22 例に本剤 0.75mg/kg、1.5mg/kg 及び 3mg/kg を 30 分以上かけて単回静脈内持続投与した。低出生体重児の C_{max} は小児より低く、半減期は短かった。

体重 (g)	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg・h/mL)	CLt (mL/min/kg)	$t_{1/2}$※2 (h)
500-1000	0.75	4	1.31±0.31	8.8±1.4	1.32±0.21	5.5
＞1000		6	2.53±0.92	16.5±9.0	0.97±0.82	8.0
＞1000	1.5	6	4.51±1.34	44.1±24.0	0.64±0.15※1	7.8※1
＞1000	3	6	9.28±5.31	59.5±29.0	1.19±1.32	8.2

※1：n=5、※2：調和平均値　　(平均値±S.D.)

(注)本剤の承認された小児の 1 日用量はアスペルギルス症：1～3mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)、カンジダ症：1mg/kg(重症又は難治性では 6mg/kg まで)である。

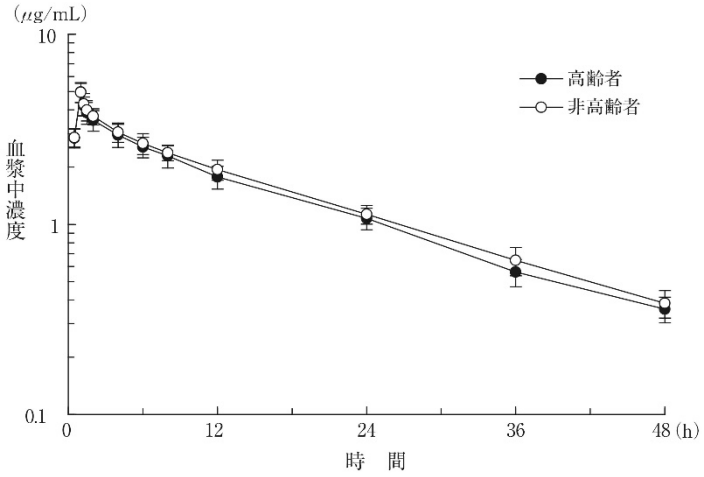
(3) 高齢者[62)]

高齢者 10 例(平均 71 歳、66～78 歳)及び非高齢者 10 例(平均 22 歳、20～24 歳)に本剤 50mg を 1 時間かけて静脈内持続投与すると、血漿中未変化体濃度は高齢者群、非高齢者群とも同様な推移を示し、両群間で C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び蛋白結合率に差はみられなかった。

	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	蛋白結合率 (%)
高齢者	10	4.968±0.599	1±0	71.51±9.03	14.9±1.0	99.85±0.01
非高齢者	10	4.949±0.562	1±0	76.60±9.38	15.2±0.9	99.85±0.02

(平均値±S.D.)

(HPLC 法)



11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.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

(解説)
一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから、禁忌に設定している。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意
＜効能共通＞
8.1 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。
8.2 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、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。
8.3 白血球減少、好中球減少、溶血性貧血(血管内溶血を含む)、血小板減少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うこと。[11.1.1参照]
8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。[11.1.3、15.2.1 参照]
8.5 急性腎障害等の重篤な腎障害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うこと。[11.1.4 参照]
＜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＞
8.6 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。

(解説)
8.1 本剤投与中の患者で肝機能障害、黄疸の発現症例が報告されている(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)。動物実験においても高用量群に肝機能検査値の上昇と肝障害像などが認められており、高用量群の長期投与後に肝細胞腫瘍の発生が観察された(「Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)。したがって、本剤の投与により効果が認められない場合には、漫然と使用することなく、治療上必要最小限の投与期間にとどめるよう記載した。
8.2 本剤の投与開始後に、本剤が有効でない原因菌が判明した場合は、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行い、また本剤投与による効果が認められない場合においても、漫然と使用することなく同様の処置を行うことが必要である。
8.4 本剤投与中の患者で肝機能障害、黄疸の発現症例が報告されている。本剤使用時には、肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察しながら投与することが必要である(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)。
8.6 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及び用量に従い増量するなど適切な処置を行うよう注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）
特に他のキャンディン系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には注意すること。

(解説)
海外において本剤と他のキャンディン系抗真菌剤との交差過敏症が報告されていることから設定している。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させることがある。

(解説)
本剤投与前から肝機能異常が認められ、本剤投与後に悪化した症例が報告されており、肝障害のある患者に本剤を投与した場合、症状が悪化する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)
妊婦に対する使用経験がなく、妊婦に対する安全性が確立していないため記載した。
なお、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験は「**Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験**」の項を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。［16.3.1 参照］

(解説)
哺育中ラットに ^{14}C 標識ミカファンギンナトリウムを 1mg/kg 静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 6 時間で最高となり、その濃度は血漿中放射能濃度と同程度であった。また、投与後 24 時間以後は 1.4 日の半減期で血漿中放射能濃度と平行して消失したとの報告[48]があり、ヒトにおいても母乳中に移行する可能性がある。授乳中の婦人に本剤を投与することはなるべく避けるとともに、投与の必要があるときは授乳を避けること。(「**Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性**」の項参照)

（7）小児等

9.7 小児等
9.7.1 十分配慮すること。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。
9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。［17.2.2 参照］
9.7.3 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。［16.6.1 参照］

(解説)
9.7.1 小児における臨床試験では、国内での小児第Ⅲ相試験で 20 例中、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇が 3 例(15.0%)に合計 9 件認められたが、いずれも重篤な副作用ではなかった。一方、海外臨床試験[注)]での小児 231 例中、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、肝腫、黄疸、肝機能検査値異常とされた肝機能障害が 27 例(11.7%)に合計 42 件認められ、このうち高ビリルビン血症の 2 例が重篤な副作用とされた。これらの臨床試験において、小児における本剤の肝機能に関連する副作用発現率は成人と比較しやや高くなる傾向が認められた。
注)侵襲性アスペルギルス症を対象とした試験及びカンジダ血症及び侵襲性カンジダ症を対象とした試験と、米国第Ⅲ相予防投与試験、並びに米国小児 MTD 試験の計 4 臨床試験
9.7.2 市販後の特定使用成績調査において、低出生体重児及び新生児での使用例が少ないながらも収集された。(「Ⅴ.5.(6)1)②小児特定使用成績調査」の項参照)

（8）高齢者

9.8 高齢者
用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)
一般に高齢者では腎機能などの生理的機能の低下あるいは体重の減少がみられることが多く、生理機能低下の個人差も大きいことから、安全性に配慮し記載している。
なお、成人の申請時までの国内及び海外の臨床試験において 65 歳以上高齢者の副作用発現率は、65 歳未満の患者と比較して臨床上で問題となる差は認められなかった。

年齢別副作用発現状況（国内成人臨床試験）

	65 歳以上	65 歳未満
評価対象例数	30 例	37 例
副作用発現症例数(%)	3 例(10%)	9 例(24.3%)

年齢別副作用発現状況（海外臨床試験※）

	65 歳以上	65 歳未満
評価対象例数	77 例	722 例
副作用発現症例数(%)	22 例(28.6%)	267 例(37.0%)

※： 最小有効用量検討試験、アスペルギルス症を対象とした試験、カンジダ症を対象とした試験

また、国内の高齢男子 10 例(平均 71 歳、66～78 歳)及び非高齢者 10 例(平均 22 例、20～24 歳)に本剤 50mg を 1 時間かけて単回静脈内持続投与したとき、高齢者群の血漿中未変化体濃度は非高齢者群と同様な推移を示し、薬物動態パラメータや蛋白結合率に差は見られなかった[62)]。(「Ⅶ.10.(3)高齢者」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シロリムス	本剤との併用によりシロリムスの AUC が 21%上昇したとの報告[41]がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、シロリムスの副作用発現に注意し必要に応じてシロリムスの投与量を調節すること。	機序不明

(解説)

リンパ脈管筋腫症治療剤であるシロリムス(販売名：ラパリムス錠)との薬物相互作用臨床試験において、本剤との併用によりシロリムスの AUC が 21%上昇したとの報告[41]があることから、本項に記載し、注意喚起することとした。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血液障害

白血球減少(頻度不明)、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)があらわれることがある。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。[8.3参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

AST、ALT、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)があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.4 急性腎障害

急性腎障害等の重篤な腎障害(頻度不明)があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)

(解説)

11.1.3 本剤投与中の患者で肝機能障害、黄疸の発現症例が報告されている。本剤使用時には、肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察しながら投与することが必要である。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇	AST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上昇、ミオグロビン上昇、発熱、注射部位反応(腫脹、疼痛、紅斑等)

◆副作用頻度一覧表等

1）アスペルギルス症及びカンジダ症

① 国内臨床試験（成人・小児）における副作用

副作用（随伴症状）発現頻度

	成人*	小児*	合計
調査例数	67	20	87
副作用発現例数	12	1	13
副作用発現率(%)	17.9	5.0	14.9
副作用発現件数	12	1	13

副作用症状		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
皮膚	発疹	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
	丘疹性皮疹	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
筋・骨格	関節炎	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
消化器	下痢	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
	軟便	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
循環器	高血圧	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
	動悸	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
血管	静脈炎	2(3.0)	0(0.0)	2(2.3)
	血管痛	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
一般的全身障害	アナフィラキシー様反応(アナフィラキシー様症状)	0(0.0)	1(5.0)	1(1.1)
	悪寒	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)
	頭痛	1(1.5)	0(0.0)	1(1.1)

副作用（臨床検査値の異常変動）発現頻度

	成人*	小児*	合計
臨床検査実施例数	67	20	87
異常変動発現例数	11	5	16
異常変動発現率(%)	16.4	25.0	18.4
異常変動発現件数	21	13	34

臨床検査値異常		異常例数/検査例数(%)	異常例数/検査例数(%)	異常例数/検査例数(%)
血液	好中球減少	1/67(1.5)	0/20(0.0)	1/87(1.1)
	好酸球増多	1/67(1.5)	0/20(0.0)	1/87(1.1)
肝臓	AST(GOT)上昇	1/67(1.5)	3/20(15.0)	4/87(4.6)
	ALT(GPT)上昇	2/67(3.0)	3/20(15.0)	5/87(5.7)
	LDH 上昇	1/67(1.5)	1/20(5.0)	2/87(2.3)
	Al-P 上昇	3/67(4.5)	1/20(5.0)	4/87(4.6)
	γ-GTP 上昇	2/66(3.0)	2/19(10.5)	4/85(4.7)
腎臓	BUN 上昇	3/67(4.5)	1/20(5.0)	4/87(4.6)
	クレアチニン上昇	2/67(3.0)	0/20(0.0)	2/87(2.3)
	クレアチニンクリアランス低下	1/1	0/20(0.0)	1/21
代謝異常	カリウム低下	1/67(1.5)	1/20(5.0)	1/87(1.1)
	カリウム上昇	1/67(1.5)	1/20(5.0)	1/87(1.1)
その他	CK(CPK 上昇)	1/1	0	1/1
	ミオグロビン上昇	1/1	0	1/1

* 成人：国内成人第Ⅱ相試験［FJ-463-0003］
小児：国内小児第Ⅲ相試験［FJ-463-FP01］

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

① ［参考］海外臨床試験（米国第Ⅲ相予防投与試験）［98-0-050］における副作用

	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

	成人	小児	合計
副作用症状	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)
頻脈	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)
［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)

	成人	小児	合計
副作用症状	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
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)

3）製造販売後調査等

① アスペルギルス症及びカンジダ症

i）使用成績調査（成人）における副作用

	使用成績調査の累計
調査症例数	1074
副作用の発現症例数(%)	306(28.49)
副作用の発現件数	562

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
感染症及び寄生虫症	4(0.37)
帯状疱疹	1(0.09)
肺炎	1(0.09)
ブドウ球菌性肺炎	1(0.09)
敗血症	1(0.09)
血液及びリンパ系障害	33(3.07)
貧血	21(1.96)
再生不良性貧血	1(0.09)
播種性血管内凝固	1(0.09)
好酸球増加症	3(0.28)
溶血性貧血	1(0.09)
特発性血小板減少性紫斑病	1(0.09)
白血球減少症	2(0.19)
汎血球減少症	2(0.19)
血小板増加症	1(0.09)
免疫系障害	2(0.19)
アナフィラキシー様反応	1(0.09)
薬物過敏症	1(0.09)
内分泌障害	1(0.09)
副腎機能不全	1(0.09)
代謝及び栄養障害	31(2.89)
脱水	1(0.09)
高クロール血症	2(0.19)
高カリウム血症	9(0.84)
低クロール血症	8(0.74)
低カリウム血症	8(0.74)
低ナトリウム血症	7(0.65)
高アルカリフォスファターゼ血症	4(0.37)
食欲減退	1(0.09)
高脂血症	1(0.09)
神経系障害	1(0.09)
脳梗塞	1(0.09)
眼障害	1(0.09)
眼瞼浮腫	1(0.09)
心臓障害	3(0.28)
心不全	1(0.09)
動悸	1(0.09)
上室性頻脈	1(0.09)
血管障害	1(0.09)
循環虚脱	1(0.09)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2(0.19)
呼吸不全	2(0.19)

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
胃腸障害	3(0.28)
出血性胃潰瘍	1(0.09)
急性膵炎	1(0.09)
腹膜炎	1(0.09)
胃腸潰瘍	1(0.09)
肝胆道系障害	78(7.26)
胆嚢炎	1(0.09)
肝不全	1(0.09)
肝機能異常	54(5.03)
高ビリルビン血症	2(0.19)
黄疸	5(0.47)
肝障害	18(1.68)
皮膚及び皮下組織障害	5(0.47)
薬疹	1(0.09)
紅斑	2(0.19)
発疹	2(0.19)
筋骨格系及び結合組織障害	1(0.09)
関節痛	1(0.09)
背部痛	1(0.09)
腎及び尿路障害	24(2.23)
高窒素血症	1(0.09)
腎障害	9(0.84)
腎不全	2(0.19)
急性腎不全	3(0.28)
腎機能障害	9(0.84)
全身障害及び投与局所様態	3(0.28)
胸部不快感	1(0.09)
悪寒	1(0.09)
発熱	2(0.19)
臨床検査	189(17.60)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43(4.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47(4.38)
好塩基球数増加	3(0.28)
抱合ビリルビン増加	3(0.28)
血中アミラーゼ増加	1(0.09)
血中ビリルビン増加	12(1.12)
血中クロール減少	9(0.84)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.19)
血中クレアチニン増加	5(0.47)
血中乳酸脱水素酵素増加	16(1.49)
血中カリウム減少	8(0.74)
血中カリウム増加	5(0.47)
血中ナトリウム減少	2(0.19)

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
血中尿素減少	5(0.47)
血中尿素増加	17(1.58)
好酸球数増加	11(1.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23(2.14)
ヘマトクリット減少	7(0.65)
ヘモグロビン減少	10(0.93)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1(0.09)
肝機能検査異常	5(0.47)
リンパ球数減少	13(1.21)
単球数増加	9(0.84)
好中球数減少	3(0.28)
血小板数減少	12(1.12)

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
赤血球数減少	6(0.56)
白血球数減少	8(0.74)
白血球数増加	4(0.37)
血中リン減少	1(0.09)
血小板数増加	19(1.77)
単球百分率増加	2(0.19)
血中アルカリホスファターゼ増加	32(2.98)
肝酵素上昇	2(0.19)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	6(0.56)
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.09)
脊椎圧迫骨折	1(0.09)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver13.0 基本語
※※器官別大分類は発現症例数(副作用等の発現症例率)、各副作用は発現件数(発現件数率)を示す。

電子添文の臨床成績に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり(電子添文／MedDRA PT):
肝機能障害／肝機能異常、肝障害、肝機能検査異常、肝酵素上昇
Al-P 上昇／血中アルカリホスファターゼ増加、高アルカリホスファターゼ血症
腎障害／腎機能障害、腎障害、急性腎不全、腎不全

ii）小児特定使用成績調査における副作用

	特定使用成績調査の累計
調査症例数	191
副作用の発現症例数(%)	42(21.99)
副作用の発現件数	54

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
感染症及び寄生虫症	2(1.05)
トリコスポロン感染	1(0.52)
シュードモナス感染	1(0.52)
代謝及び栄養障害	1(0.52)
高トリグリセリド血症	1(0.52)
胃腸障害	2(1.05)
下痢	1(0.52)
嘔吐	1(0.52)
肝胆道系障害	26(13.61)
肝機能異常	24(12.57)
高ビリルビン血症	1(0.52)
肝障害	1(0.52)
皮膚及び皮下組織障害	3(1.57)
薬疹	1(0.52)
発疹	2(1.05)

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
全身障害及び投与局所様態	1(0.52)
発熱	1(0.52)
臨床検査	12(6.28)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.09)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.62)
血中ビリルビン増加	3(1.57)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.57)
肝酵素上昇	1(0.52)
尿沈渣異常	1(0.52)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver13.0 基本語
※※器官別大分類は発現症例数(副作用等の発現症例率)、各副作用は発現件数(発現件数率)を示す。

電子添文の臨床成績に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり(電子添文／MedDRA PT):
肝機能障害／肝機能異常、肝障害、肝酵素上昇
黄疸／血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症

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

i）予防投与特定使用成績調査における副作用

	特定使用成績調査の累計
調査症例数	241
副作用の発現症例数(%)	86(35.68)
副作用の発現件数	143

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
感染症及び寄生虫症	5(2.07)
肺炎	1(0.41)
偽膜性大腸炎	1(0.41)
カンジダ性敗血症	1(0.41)
トリコスポロン感染	1(0.41)
ステノトロフォモナス感染	1(0.41)
血液及びリンパ系障害	1(0.41)
血栓性微小管症	1(0.41)
免疫系障害	2(0.83)
生着症候群	2(0.83)
代謝及び栄養障害	3(1.24)
高血糖	1(0.41)
高トリグリセリド血症	1(0.41)
低アルブミン血症	1(0.41)
低カリウム血症	1(0.41)
神経系障害	1(0.41)
頭痛	1(0.41)
胃腸障害	11(4.56)
腹痛	1(0.41)
上腹部痛	1(0.41)
下痢	8(3.32)
腸炎	1(0.41)
悪心	3(1.24)
口腔内痛	1(0.41)
口内炎	1(0.41)
嘔吐	1(0.41)
肝胆道系障害	43(17.84)
胆嚢炎	1(0.41)
肝機能異常	25(10.37)
肝障害	17(7.05)

副作用等の種類 (MedDRA PT※)	発現症例※※ (件数)　率(%)
皮膚及び皮下組織障害	4(1.66)
発疹	3(1.24)
丘疹性皮疹	1(0.41)
腎及び尿路障害	4(1.66)
出血性膀胱炎	1(0.41)
血尿	1(0.41)
腎障害	1(0.41)
腎機能障害	1(0.41)
一般・全身障害及び投与部位の状態	11(4.56)
倦怠感	1(0.41)
多臓器不全	1(0.41)
発熱	9(3.73)
臨床検査	29(12.03)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14(5.81)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(3.73)
抱合ビリルビン増加	1(0.41)
血中ビリルビン増加	3(1.24)
血中クレアチニン増加	1(0.41)
血中免疫グロブリン G 減少	1(0.41)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.41)
血中尿素増加	1(0.41)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(4.15)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.41)
アンチトロンビンⅢ減少	1(0.41)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(1.66)
肝酵素上昇	4(1.66)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver13.1 基本語

※※器官別大分類は発現症例数(副作用等の発現症例率)、各副作用は発現件数(発現件数率)を示す。

電子添文の臨床成績に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり(電子添文／MedDRA PT):
肝機能障害／肝機能異常、肝障害、肝酵素上昇

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 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。下表に配合直後に濁りが生じる主な薬剤及び配合直後に力価低下が生じる主な薬剤を示す。

配合直後に濁りが生じる主な薬剤

バンコマイシン塩酸塩、アルベカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン、ジベカシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、シプロフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、シメチジン、ドブタミン塩酸塩、ドキサプラム塩酸塩水和物、ペンタゾシン、ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩、チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ヒドロキソコバラミン酢酸塩、メナテトレノン、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、ドキソルビシン塩酸塩

配合直後に力価低下が生じる主な薬剤

アンピシリンナトリウム、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、アセタゾラミドナトリウム

14.3 薬剤投与時の注意

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

含量/溶解液量	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)

(解説)

14.1 本剤は溶解時に泡立ちやすく、一度泡立つと泡が消えにくい性質を有しているため、溶解時には強く振り混ぜないように注意すること。本剤は強く振り混ぜなくともすぐに溶解する。

14.2 表「配合直後に濁りが生じる主な薬剤」に示した薬剤と配合すると、配合直後に沈殿が生成し、濁ることが確認されているため、これらの薬剤とは配合しないこと。本剤とバンコマイシン塩酸塩及びミノサイクリン塩酸塩との沈殿物を検討した結果、沈殿が生じた配合薬の主成分は塩酸や硫酸等との「塩」であることから、沈殿物は本剤と配合薬のフリー体との複合体であると考えられた。また、本剤は塩基性溶液中で不安定なため、表「配合直後に力価低下が生じる主な薬剤」に示した薬剤と配合すると、配合直後に塩基性を示し力価の低下が生じるため、これらの薬剤とは配合しない。

なお、本剤と全ての注射薬との配合変化が確認できているわけではないため、表に示したものは主な薬剤であり、これら以外の薬剤との配合において、濁りが生じることや、力価が低下することもありうる。

14.3 溶解後は光によって徐々に分解するため、直射日光を避けて使用すること。

使用時に遮光袋を用いる必要性に関して、医療現場の実態に合わせた溶解液、濃度、照度の条件下で光安定性試験を実施した(「**ⅩⅢ.2.その他の関連資料**」の項参照)。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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及びALT等の上昇と単細胞壊死等の肝障害像が認められた[63]。なお、3カ月間反復静脈内投与試験の32mg/kg投与群及び6カ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カ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[64)~68)]。また、ラットに32mg/kgを6カ月間反復静脈内投与し、その後18カ月間休薬した試験[67)]及び3カ月間反復静脈内投与し、その後21カ月間休薬した試験[68)]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カ月間反復静脈内投与した試験[65)]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カ月及び6カ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。[8.4参照]

15.2.2 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カ月間)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[69)]。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[70)]。

15.2.3 *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・ネオフォルマンス[注)]に対する作用を減弱させた[35)]。

注)クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である。

(解説)

15.2.1 動物実験において高用量群に肝機能検査値の上昇と肝障害像などが認められ、長期投与後に肝変異細胞巣の発生とその一部の腫瘍化が観察された。

ラットの肝に発生した変異細胞巣(Foci)の推移に関する検討試験 [71]

動物種	投与経路 投与期間	休薬期間	投与量 (mg/kg/day)	性 (匹/群)	成績	
					Foci	腫瘍
ラット (Crj：CD(SD)系) (6 週齢)	静脈内投与 3 カ月	0 カ月	0、20、32	雌(20)	20mg/kg：Foci 発生なし。 32mg/kg：Foci 発生あり。21 カ月の休薬期間を通じて退縮せず、面積は拡大する傾向あり。	腫瘍発生は認められなかった。
		6 カ月	0、20、32	雌(20)		
		12 カ月	0、20、32	雌(20)		
		21 カ月	0、20、32	雌(50)		20mg/kg：腫瘍発生は認められなかった。 32mg/kg：対照群に比べ有意な肝細胞腫瘍(肝細胞腺腫：adenoma)数の発生増加が認められた。
	静脈内投与 6 カ月	0 カ月	0、20、32	雌(20)	20mg/kg：Foci 発生あり。18 カ月の休薬期間を通じて退縮せず、面積は拡大する傾向あり。 32mg/kg：Foci 発生あり。18 カ月の休薬期間を通じて退縮せず、面積は拡大する傾向あり。	肝細胞腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。
		6 カ月	0、20、32	雌(20)		
		12 カ月	0、20、32	雌(20)		
		18 カ月	0、20、32	雌(50)		20mg/kg：腫瘍発生は認められたが、対照群との間に有意差はなかった。 32mg/kg：対照群に比べ有意な肝細胞腫瘍数の増加が認められた。なお、有意な発生増加が認められたのは、肝細胞腺腫(adenoma)であり、肝細胞癌(carcinoma)の有意な発生増加は認められなかった。

15.2.2 イヌにおいて、10 及び 32mg/kg を 9 カ月間投与すると精子細胞及び精母細胞の障害による精細管委縮あるいは精巣上体中精子数の減少が認められ、32mg/kg 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 [69]。ただし、これらの変化は抗がん剤等でおこるものと比較して極めて軽度であり、回復性をもつと考えられる。また、これらの変化は 9 カ月間という長期投与で初めてみられており、32mg/kg を 3 カ月間投与してもみられなかった。ラットにおいては、10 及び 32mg/kg を 3 カ月間投与すると精巣上体頭部管上皮の空胞化がみられ、32mg/kg では精巣上体精子数の減少も認められた [70]。しかし、いずれの用量においても受胎能は正常であり、精巣の形態にも異常はみられておらず、機能障害に結びつくものではなかった。また、ラットに 32mg/kg を 6 カ月間投与しても精巣形態に異常がないことが確認されている [65]。したがって、イヌやラットでのこれらの変化がヒトで起きる懸念は極めて低いと考えられるが、生殖機能の重要性を考慮し記載した。

15.2.3「Ⅵ.2.(2)**薬効を裏付ける試験成績**○他の抗真菌薬との併用効果」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [72)]

ミカファンギンナトリウムの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討した。*in vivo* の試験では大及び中動物(イヌ、ウサギ)は 30 分間静脈内持続投与とし、小動物(マウス、ラット)は静脈内急速投与とした。ただし、ラットの循環器系試験では 30 及び 60 分間静脈内持続投与も加えた。最高用量及び濃度は *in vivo* 試験の場合 100mg/kg とし、*in vitro* 試験では原則として 1×10^{-3}g/mL とした。

以下に各試験結果の要約を示す。

1) 一般症状及び行動

100mg/kg を静脈内急速投与したラットの 6 例中 3 例に鼻周囲汚染がみられ、2 例には血尿、活動性低下及び泌尿生殖器周囲汚染が観察された。

2) 中枢神経系

100mg/kg(静脈内急速投与)はマウスの自発運動量を軽度抑制したが、ヘキソバルビタール誘発麻酔、電撃及びペンテトラゾール誘発痙攣、痛覚並びにウサギの体温には作用を示さなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋

1×10^{-3}g/mL は摘出回腸と摘出輸精管を、1×10^{-5}、1×10^{-4} 及び 1×10^{-3}g/mL は摘出胃底を収縮させた。一方、摘出気管筋静止緊張に対しては作用を示さなかった。上記平滑筋を用いた各種オータコイドとの相互作用検討において、1×10^{-4} 及び 1×10^{-3}g/mL はヒスタミン収縮、塩化バリウム収縮を抑制した。また、セロトニン収縮に対し 1×10^{-5}g/mL 以上の濃度は抑制的に作用した。一方、アドレナリン収縮に対しては上記オータコイドとは逆に増強作用(1×10^{-4} 及び 1×10^{-3}g/mL)を示した。アセチルコリンとの間には相互作用はなかった。

4) 呼吸・循環器系

32mg/kg 以上(静脈内急速投与)はラットの心拍数を増加させ、100mg/kg で降圧及び血漿中ヒスタミン濃度の上昇を示した。30 分間静脈内持続投与の場合も 100mg/kg で降圧、心拍数の増加及び血漿中ヒスタミン濃度の上昇を示したが、60 分間に投与時間を延ばすとこれらの程度は軽減され、特に心拍数には作用を示さなかった。イヌへの 30 分間静脈内持続投与は 100mg/kg で血漿中ヒスタミン濃度の上昇傾向を示したが、呼吸運動、血圧、心拍数及び心電図に異常はみられなかった。

5) 消化器系

ラットの胃腸管内輸送能に作用を示さなかった。

6) 水及び電解質代謝

100mg/kg はラットの尿量、尿中 Na^{+}、K^{+}及び Cl^{-}排泄量を増加させた。一方、ラットの尿中尿酸排泄量、麻酔イヌの糸球体濾過量及び腎血漿流量には作用を示さなかった。

7) 血液系

ウサギ血小板のアデノシン二リン酸誘発凝集に対して 1×10^{-4}g/mL 以上は抑制作用を、また、コラーゲン誘発に対しては 1×10^{-3}g/mL が抑制作用を示した。一方、5×10^{-4}g/mL 以上は溶血を示した。しかし、10～100mg/kg を投与したマウスの出血時間を延長させることはなかった。

安全性薬理試験結果(1)

試験項目			動物	投与経路	投与量 (mg/kg 又は g/mL)	試験結果
一般症状及び行動	一般症状観察		ラット	i.v.*1	10、32、100	100mg/kg：6 例中 3 例に鼻周囲汚染、2 例に血尿、活動性低下及び泌尿生殖器周囲汚染
中枢神経系	自発運動量		マウス	i.v.	10、32、100	100mg/kg：投与後 10～30 分に 17%の軽度抑制
	ヘキソバルビタール誘発麻酔 (協力及び拮抗作用)		マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
	電撃誘発痙攣 (協力及び拮抗作用)		マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
	ペンテトラゾール誘発痙攣	協力作用	マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
		拮抗作用	マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
	痛覚(Haffner 法)		マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
	体温		ウサギ	infusion*2 (30 分間)	10、32、100	作用なし
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸	アセチルコリン相互作用	モルモット	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	作用なし
		ヒスタミン相互作用	モルモット	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	相互作用：ヒスタミン収縮の 27%(1×10^{-4}g/mL)及び 58% (1×10^{-3}g/mL)の抑制
		塩化バリウム相互作用	モルモット	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	単独作用：軽度収縮(1×10^{-3} g/mL) 相互作用：塩化バリウム収縮の 20%(1×10^{-4}g/mL)及び 31% (1×10^{-3}g/mL)の抑制
	摘出気管筋静止緊張		モルモット	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	作用なし
	摘出輸精管 (ノルアドレナリン相互作用)		ラット	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	単独作用：軽度収縮(1×10^{-3} g/mL) 相互作用：ノルアドレナリン収縮の 20%(1×10^{-4}g/mL)及び 22%(1×10^{-3}g/mL)の増強
	摘出胃底 (セロトニン相互作用)		ラット	*in vitro*	1×10^{-6} 1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	単独作用：収縮(1×10^{-5}g/mL 以上) 相互作用：セロトニン収縮の 36%(1×10^{-5}g/mL)、40%(1×10^{-4} g/mL)及び 49%(1×10^{-3} g/mL)の抑制

＊1：静脈内急速投与
＊2：静脈内持続投与

安全性薬理試験結果(2)

試験項目			動物	投与経路	投与量(mg/kg 又は g/mL)	試験結果
呼吸・循環器系	呼吸運動		イヌ	infusion*2 (30 分間)	10、32、100	作用なし
	血圧		イヌ	infusion (30 分間)	10、32、100	作用なし
			ラット	i.v.*1	10、32、100	100mg/kg：投与直後～投与後 15 分に 26%の最大降圧
				infusion (30 分間)	10、32、100*3	100mg/kg：投与終了時～投与終了後 60 分に 27 又は 22%(30mL/kg)の最大降圧
				infusion (60 分間)	100	100mg/kg：投与終了後 10～45 分に 17%の最大降圧
	心拍数		イヌ	infusion (30 分間)	10、32、100	作用なし
			ラット	i.v.	10、32、100	32mg/kg 以上:投与直後に 28 及び 29%の増加
				infusion (30 分間)	10、32、100*3	100mg/kg：投与終了時に 19%の増加
				infusion (60 分間)	100	作用なし
	心電図		イヌ	infusion (30 分間)	10、32、100	作用なし
	血漿中ヒスタミン濃度		イヌ	infusion (30 分間)	10、32、100	100mg/kg:投与終了後 5 分に軽度上昇(17.8nM)
			ラット	i.v.	10、32、100	100mg/kg：投与後 5 分に上昇(13300nM)
				infusion (30 分間)	10、32、100*3	100mg/kg：投与終了後 5 分に上昇(13300nM 又は 10700nM (30mL/kg))
				infusion (60 分間)	100	100mg/kg：投与終了後 5 分に上昇(2510nM)
消化器系	胃腸管内輸送能		ラット	i.v.	10、32、100	作用なし
水及び電解質代謝	尿量、尿中 Na^+、K^+、Cl^-及び尿酸排泄量		ラット	i.v.	10、32、100	100mg/kg : 尿量、尿中 Na^+、K^+及び Cl^-排泄量の増加 (33、39、52 及び 32%)
	腎機能	糸球体濾過量	麻酔イヌ	infusion (30 分間)	10、32、100	作用なし
		腎血漿流量				作用なし
血液系	出血時間		マウス	i.v.	10、32、100	作用なし
	血小板凝集	アデノシン二リン酸誘発	ウサギ	*in vitro*	1×10^{-5} 1×10^{-4} 1×10^{-3}	1×10^{-4}g/mL 以上：抑制 (13 及び 96%)
		コラーゲン誘発				1×10^{-3}g/mL：抑制(85%)
	溶血作用		ウサギ	*in vitro*	1×10^{-5}、5×10^{-5}、1×10^{-4}、5×10^{-4}、1×10^{-3}、5×10^{-3}、1×10^{-2}	5×10^{-4}g/mL 以上：溶血 (56、81、88 及び 90%)

＊1：静脈内急速投与
＊2：静脈内持続投与
＊3：投与容量：10mL/kg(10、32、100mg/kg)、30mL/kg(100mg/kg)

(3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
(1) 単回投与毒性試験 [73)]

動物種 (系統)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性 (匹/群)	概略の 致死量 (mg/kg)	一般状態等
ラット (Crj：CD(SD) 系) (6 週齢)	静脈内	62.5 125 250	雄(5) 雌(5)	125 250	死亡例：自発運動低下、間代性痙攣、腹臥位、呼吸数減少、耳介と四肢暗赤色、顔面腫脹 生存例：自発運動低下、呼吸促迫、耳介と四肢暗赤色、顔面腫脹
イヌ (ビーグル) (5 カ月齢)		100 200	雄(1) 雌(1)	＞200 ＞200	100 及び 200mg/kg を投与したが両投与群に死亡はなかった。 100mg/kg 投与群は一過性の腫脹(眼瞼周囲、四肢)と総ビリルビン上昇を示し、200mg/kg 投与群には、これらに加えて一過性の流涎、紅潮(耳介、眼瞼周囲、腹部皮膚)や貧血、AST 活性上昇なども認められた。これらの血液及び血液化学検査値は投与 13 日には正常に回復した。

(2) 反復投与毒性試験
ラット［Crj：CD(SD)系、雌雄］[63)~66),74)]：
3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与した試験では、高用量の 32mg/kg 投与群に種々の所見がみられた。これらは、赤血球数減少と網赤血球率上昇、AST 及び ALT 活性上昇、総ビリルビン及びカリウムの増加、並びに肝臓の単細胞壊死と好酸性小体形成、脾臓の重量増加、鬱血、髄外造血亢進及び褐色色素沈着、膀胱粘膜上皮の空胞化、投与部位血管周囲の出血及び細胞浸潤などであった。これら所見のうち、総ビリルビンの増加、脾臓の鬱血及び投与部位の障害は 10mg/kg 投与群でも認められた。これに対し 3.2mg/kg 投与群には毒性所見は認められなかったことから、4 週間反復静脈内投与の無毒性量は 3.2mg/kg と判断した。次に、これら毒性所見の回復性を調べるため、32mg/kg を 4 週間投与する群と投与に続き 2 及び 4 週間休薬する群を設けた試験を実施したところ、投与終了時にみられた所見は休薬によりすべて消失した。
急速投与とは別に、持続投与による毒性が 10 及び 32mg/kg の 1 日 1 回 4 週間投与において調べられた。その結果、持続投与の 10 及び 32mg/kg 投与群でも急速投与と同様の所見が認められた。ただし、投与部位の障害は急速投与に比べ若干軽度であった。
続いて実施した 3 カ月間反復静脈内投与試験(1.25、2.5、5 及び 10mg/kg を 1 日 1 回)では、5mg/kg 投与群にカリウムの増加と甲状腺重量の減少がみられ、10mg/kg 投与群にはこれらの所見に加えて網赤血球率と血中総ビリルビンの増加も認められた。3 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量は、4 週間反復静脈内投与試験のそれに近似な 2.5mg/kg であった。

1、3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回 6 カ月間反復静脈内投与した試験では、10 及び 32mg/kg 投与群に毒性所見がみられた。すなわち、10mg/kg 投与群の主たる所見は、脾臓重量増加及び髄外造血亢進などを伴う貧血であり、32mg/kg 投与群はこれらに加え尿量増加、腎尿細管上皮の褐色色素沈着、AST 及び ALT 活性上昇、肝臓の単細胞壊死、肝細胞質の好酸性小体出現、肝臓の変異細胞巣数増加、腎臓の集合管上皮及び腎盂粘膜上皮の空胞化並びに膀胱粘膜上皮の空胞化などであった。以上の結果から、6 カ月間反復静脈内投与の無毒性量は 3.2mg/kg と判断した。
6 カ月間反復静脈内投与試験で認められた肝障害の回復性を、32mg/kg を 1 日 1 回 3 あるいは 6 カ月間反復静脈内投与した後、4 週間及び 3 カ月間休薬して調べた。3 及び 6 カ月間のいずれの投与期間においても、投与終了時点で認められた単細胞壊死などの肝障害は休薬により回復した。また、これらの肝障害に続いて生じたと考えられる変異細胞巣数については回復も進展もしなかった。

以上、ミカファンギンの無毒性量は、4 週間、3 カ月間及び 6 カ月間反復静脈内投与のそれぞれで 3.2、2.5 及び 3.2mg/kg であった。

イヌ［ビーグル、雌雄］[69),75)]：
4 週間反復静脈内投与試験(3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回)では、32mg/kg 投与群に肝臓の腫大、淡明化及び細胞肥大が観察されたが、3.2 及び 10mg/kg 投与群に毒性所見はみられなかった。
続いて実施した 3 カ月間反復静脈内投与試験(3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回)の 32mg/kg 投与群には白血球数減少、ALT 活性上昇、肝臓の重量増加、細胞肥大並びに脾臓の重量増加と鬱血が認められた。ただし、これらの所見は 4 週間の休薬で消失あるいは消失傾向を示した。4 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与の無毒性量はいずれも 10mg/kg であった。
9 カ月間反復静脈内投与試験(3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回)では、精細管萎縮を伴う精巣重量低下及び精巣上体の精子数減少が 10 及び 32mg/kg 投与群に、また、32mg/kg 投与群の肝臓には重量増加、腫大と淡明化、更に細胞肥大なども観察された。これらのことから、9 カ月間反復静脈内投与の無毒性量は 3.2mg/kg であった。

新生児ラット［Crj：CD(SD)系、雌雄］[76),77)]：
幼若動物に対する毒性を調べる目的で、4 日齢の新生児ラットに 3.2、10 及び 32mg/kg のミカファンギンを 1 日 1 回 2 ないし 4 週間反復静脈内投与した。2 週間反復投与において毒性所見は 32mg/kg 投与群に見られ、その主な所見は、AST、ALT 及び Al-P 活性の上昇、腎重量増加、肝臓の単細胞壊死と好酸性小体形成であった。4 週間反復投与においても毒性所見は 32mg/kg 投与群において見られ、その所見としては、赤血球数の減少、尿沈渣中の小円形上皮細胞出現例数及び細胞数の増加、脾臓及び肝臓相対重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、腎盂粘膜上皮の空胞化と膀胱粘膜上皮の空胞化、肝細胞の単細胞壊死及び好酸性小体が観察された。これらの結果から新生児ラットにおける無毒性量は 10mg/kg と判断した。

反復投与毒性一覧

動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	性 (匹/群)	成　績
ラット (Crj：CD(SD)系) (6 週齢)	静脈内急速投与 4 週	0、3.2、10、32	雄(10) 雌(10)	無毒性量：3.2mg/kg 10mg/kg 以上：総ビリルビンの増加、脾臓の鬱血、投与部位血管周囲の出血及び細胞浸潤 32mg/kg：赤血球数減少、網赤血球率上昇、AST 及び ALT 活性上昇、カリウムの増加、肝臓の単細胞壊死と好酸性小体形成、脾臓の重量増加、髄外造血亢進及び褐色色素沈着、膀胱粘膜上皮の空胞化
	静脈内急速投与 4 週 (2 及び 4 週休薬)	0、32	雄(10) 雌(10)	毒性所見は休薬により回復
	静脈内持続投与 4 週	0、10、32	雄(10) 雌(10)	毒性の質：急速投与と同等 毒性の程度：急速投与と同等もしくは改善
	静脈内急速投与 13 週	0、1.25、2.5、5、10	雄(10) 雌(10)	無毒性量：2.5mg/kg 5mg/kg 以上：カリウムの増加と甲状腺重量の減少 10mg/kg：網赤血球率と血中総ビリルビンの増加
	静脈内急速投与 26 週	0、1.0、3.2、10、32	雄(14) 雌(14)	無毒性量：3.2mg/kg 10mg/kg 以上：脾臓重量増加及び髄外造血亢進などを伴う貧血 32mg/kg：尿量増加、腎尿細管上皮の褐色色素沈着、AST 及び ALT 活性上昇、肝臓の単細胞壊死、肝細胞質の好酸性小体出現、肝臓の変異細胞巣数増加、腎臓の集合管上皮及び腎盂粘膜上皮の空胞化並びに膀胱粘膜上皮の空胞化

動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	性 (匹/群)	成　績
ラット (Crj：CD(SD)系) (6 週齢)	静脈内急速投与 13 週 (4 及び 13 週休薬)	0、32	雄(10) 雌(10)	毒性所見は休薬により回復あるいは回復傾向
	静脈内急速投与 26 週 (4 及び 13 週休薬)	0、32	雄(10) 雌(10)	毒性所見は休薬により回復あるいは回復傾向
イヌ (ビーグル) (6～7 カ月齢)	静脈内急速投与 4 週	0、3.2、10、32	雄(3) 雌(3)	無毒性量：10mg/kg 32mg/kg：肝臓の腫大、淡明化及び細胞肥大
イヌ (ビーグル) (6 カ月齢)	静脈内急速投与 13 週(4 週休薬)	0、3.2、10、32	雄(3) 雌(3)	無毒性量：10mg/kg 32mg/kg : 白血球数減少、ALT 活性上昇、肝臓の重量増加、肝細胞肥大並びに脾臓の重量増加と鬱血 毒性所見は休薬により消失あるいは回復
	静脈内急速投与 39 週	0、3.2、10、32	雄(4) 雌(4)	無毒性量：3.2mg/kg 10mg/kg 以上：精細管萎縮を伴う精巣重量低下及び精巣上体の精子数減少 32mg/kg : 肝臓の重量増加、腫大及び淡明化、細胞肥大
新生児ラット (Crj：CD(SD)系) (生後 4 日齢)	静脈内急速投与 2 週	0、3.2、10、32	雄(6) 雌(6)	無毒性量：10mg/kg 32mg/kg：AST、ALT 及び Al-P 活性の上昇、腎重量増加、肝臓の単細胞壊死と好酸性小体形成
新生児ラット (Crj：CD(SD) IGS 系) (生後 4 日齢)	静脈内急速投与 4 週	0、3.2、10、32	雄(10) 雌(10)	無毒性量：10mg/kg 32mg/kg：尿沈渣中の小円形上皮細胞出現例数及び細胞数増加、α_2-グロブリン分画比率・β-グロブリン分画比率・平均赤血球容積・脾臓相対重量・肝臓相対重量の増加、赤血球数の減少、腎盂粘膜細胞及び膀胱粘膜細胞の空胞化、肝細胞の単細胞壊死と好酸性小体形成

(3) 遺伝毒性試験 [78)]

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験及び雄マウス［ICR 系］を用いた小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [70), 79)]

妊娠前及び妊娠初期の雌雄ラット［Crj：CD(SD)系］に 3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した試験では、いずれの投与量も親動物の生殖機能と初期胚発生に影響を与えなかった。なお、10 及び 32mg/kg 投与群には、精巣上体頭部管上皮の空胞化、更に 32mg/kg 投与群には精巣上体重量の微増が認められた。32mg/kg 投与群の精巣上体中の精子は、形態では正常であったが精子数は減少した。しかし、この減少はその他の生殖機能パラメータに異常を与えるものではなかった。一般毒性的パラメータとしては 32mg/kg 投与群の親動物(雄)に ALT 活性の上昇と雌に一時的な体重増加の抑制が認められた。これらのことから、本試験における親動物に対する無毒性量は雄 3.2mg/kg、雌 10mg/kg、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 32mg/kg と判断した。

胎児の器官形成期に 3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した雌ラット［Crj：CD(SD)系］の試験では、いずれの投与量も胚・胎児の発生に影響を与えず、母動物の毒性所見も 32mg/kg 投与群の ALT 活性上昇に限られていた。また、雌ウサギ［ニュージーランドホワイト系(Kbl：NZW)SPF］の試験(3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回)では 32mg/kg 投与群の 1 例に流産が認められたが、胚・胎児の発生パラメータには異常を示唆する所見あるいは検査値はなかった。胚・胎児に対する無毒性量はラット、ウサギとも 32mg/kg、母動物に対する無毒性量はラット、ウサギともに 10mg/kg であり、加えて本剤に催奇形性のないことが確認された。
器官形成期、周産期及び授乳期の雌ラット［Crj：CD(SD)系］に 3.2、10 及び 32mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した試験では、32mg/kg 投与群の出生児において出生 0 日の体重が低値を示した以外、いずれの投与群の出生児にも異常所見は認められなかった。一方、母動物については、32mg/kg 投与群に吻部の腫脹、投与部位の黒色化と脱落、体重及び摂餌量の低値が認められた。以上のことから、出生児に対する無毒性量は 10mg/kg、母動物に対する無毒性量は 10mg/kg と判断した。

	動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	性 (匹/群)	成　績(無毒性量)
妊娠前及び 妊娠初期 投与試験	ラット (Crj：CD(SD)系) (雄：6 週齢) (雌：13 週齢)	静脈内	0、3.2、10、 32	雄(20) 雌(20)	親 動 物：雄；3.2mg/kg 雌；10mg/kg 胚・胎児：32mg/kg
胎児の 器官形成期 投与試験	ラット (Crj：CD(SD)系) (11 週齢)	静脈内 妊娠 7～17 日	0、3.2、10、 32	雌(20)	母 動 物：10mg/kg 胚・胎児：32mg/kg
	ウサギ (ニュージーランド ホワイト系) (17 週齢)	静脈内 妊娠 6～18 日	0、3.2、10、 32	雌(16～18)	母動物：10mg/kg 出生児：32mg/kg
周産期及び 授乳期 投与試験	ラット (Crj：CD(SD)系) (10～13 週齢)	静脈内 妊娠 7 日～ 分娩後 20 日	0、3.2、10、 32	雌(20)	母動物：10mg/kg 出生児：10mg/kg

(6) 局所刺激性試験 [80)]

ミカファンギンナトリウムの 0.02、0.025 及び 0.05％溶液を雄ウサギ［ニュージーランドホワイト系］の筋肉内に投与してその刺激性を調べたところ、刺激性の程度は生理食塩液(溶媒対照)＜0.02％溶液≒0.025％溶液＜0.425％酢酸溶液(陽性対照)＜0.05％溶液＜1.7％酢酸溶液(陽性対照)の順であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性 [81)]

雄モルモット［Hartley 系］にミカファンギンナトリウムあるいはミカファンギンナトリウムとアジュバントの混和添加物をモルモットの皮下に投与した試験で抗原性は陰性であった。

2) 類縁物質の毒性 [82)]

ミカファンギンナトリウムに 30,000 ルクスの光を 5 日間照射した強制劣化品の毒性は、ラット［Crj：CD(SD)系］に単回あるいは 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与した試験から、ミカファンギンナトリウムのそれとほとんど同程度であることが確認された。また、雄モルモット［Hartley 系］を用いた抗原性試験、細菌あるいは細胞を用いた遺伝毒性試験の成績も陰性であった。

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：ファンガード点滴用 25mg・50mg・70mg
　　劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ミカファンギンナトリウム
　　劇薬

2．有効期間

有効期間：3 年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

設定されていない

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：カスポファンギン、アムホテリシン B、フルコナゾール、イトラコナゾール、
　　ボリコナゾール等

7．国際誕生年月日

2002 年 10 月 8 日(日本)

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ファンガード点滴用 25mg	2006 年 4 月 20 日	21800AMZ10356	2006 年 6 月 1 日	2006 年 7 月 7 日
ファンガード点滴用 50mg	2002 年 10 月 8 日※	21400AMZ00623	2002 年 12 月 6 日	2002 年 12 月 6 日
ファンガード点滴用 75mg		21400AMZ00624		2002 年 12 月 6 日

※製造承認年月日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2006 年 4 月 20 日　小児に対する用法及び用量を追加
2007 年 1 月 26 日　「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」を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再審査結果＞

公表年月：2013 年 6 月 13 日

内　　容：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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

［成人］2002 年 10 月 8 日～2010 年 10 月 7 日(8 年、終了)

［小児］2006 年 4 月 20 日～2010 年 10 月 7 日(成人の残余期間、終了)

※上記については、薬食発第 0401002 号(平成 19 年 4 月 1 日付)により、再審査期間が 2010 年 10 月 7 日まで延長された。

［予防］2007 年 1 月 26 日～2011 年 1 月 25 日(4 年、終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成 18 年厚生労働省告示第 107 号)の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ファンガード点滴用 25mg	6179400D3023	6179400D3023	117183901	620003489
ファンガード点滴用 50mg	6179400D1020	6179400D1020	115109102	640462040
ファンガード点滴用 75mg	6179400D2027	6179400D2027	115110702	640462041

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1．引用文献

1）社内報告書：用法・用量の設定根拠 (2002年10月8日承認 申請資料概要 2.用法・用量(案)及びその設定根拠) (DIR200176)
2）社内報告書：小児：用法・用量の設定根拠 (2006年4月20日承認 CTD 1.8.2) (DIR200177)
3）社内報告書：予防：効能・効果及び用法・用量の設定根拠 (2007年1月26日承認 CTD 1.8.2) (DIR200178)
4）社内報告書：体重による用量調節 (2002年10月8日承認 申請資料概要2.用法・用量(案)及びその設定根拠2) (4)) (DIR210158)
5）社内報告書：使用上の注意(案)及びその設定根拠 (2007年1月26日承認 CTD1.8.3) (DIR210159)
6）東 純一 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：104-147 (FUN-00127)
7）Hiemenz J et al.：Antimicrob Agents Chemother 2005；49(4)：1331-1336 (PMID: 15793107) (FUN-00570)
8）社内報告書：米国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験 (2002年10月8日承認 申請資料概要ト.1.2) (1)) (DIR200168)
9）社内報告書：英国第Ⅰ/Ⅱ相最大耐量試験 (2002年10月8日承認 申請資料概要ト.1.2) (2)) (DIR200169)
10）Seibel NL et al.：Antimicrob Agents Chemother 2005；49(8)：3317-3324 (PMID: 16048942) (FUN-00640)
11）Kohno S et al.：Scand J Infect Dis 2004；36(5)：372-379 (PMID: 15287383) (FUN-00422)
12）社内報告書：国内での小児第Ⅲ相試験 (2006年4月20日承認 CTD 2.7.6.1) (DIR200172)
13）Pettengell K et al.：Aliment Pharmacol Ther 2004；20(4)：475-481 (PMID: 15298643) (FUN-00407)
14）社内報告書：侵襲性アスペルギルス症に対する試験 (2002年10月8日承認 申請資料概要ト.1.2) (4)) (DIR200170)
15）社内報告書：カンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 (2002年10月8日承認 申請資料概要ト.1.2) (5)) (DIR200171)
16）van Burik JAH et al.：Clin Infect Dis 2004；39(10)：1407-1416 (PMID: 15546073) (FUN-00452)
17）Hanadate T et al.：J Infect Chemother 2011；17(5)：622-632 (PMID: 21437682) (FUN-02230)
18）池田 文昭 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：8-19 (FUN-00114)
19）Uchida K et al.：J Antibiotics 2000；53(10)：1175-1181 (PMID: 11132964) (FUN-00009)
20）Tawara, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(1)：57-62 (PMID: 10602723) (FUN-00003)
21）Garcia-Effron G et al.：Antimicrob Agents Chemother 2009；53(1)：112-122 (PMID: 18955538) (FUN-01687)
22）Garcia-Effron G et al.：Antimicrob Agents Chemother 2009；53(9)：3690-3699 (PMID: 19546367) (FUN-01809)
23）Castanheira M et al.：Antimicrob Agents Chemother 2010；54(6)：2655-2659 (PMID: 20368396) (FUN-01955)
24）Beyda ND et al.：Ann Pharmacother 2012；46(7-8)：1086-1096 (PMID: 22811350) (FUN-02779)
25）社内報告書：作用機序 (2002年10月8日承認 申請資料概要ホ.1.2)) (DIR210160)
26）社内報告書：試験管内抗真菌作用 (2002年10月8日承認 申請資料概要ホ.1.1)) (DIR DIR210161)
27）松本 哲 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：30-36 (FUN-00116)
28）松本 哲 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：37-42 (FUN-00117)
29）中井 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：48-53 (FUN-00119)
30）Ikeda, F. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(3)：614-618 (PMID: 10681327) (FUN-00004)
31）Maesaki, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(6)：1728-1730 (PMID: 10817741) (FUN-00006)
32）Matsumoto, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(3)：619-621 (PMID: 10681328) (FUN-00005)
33）社内報告書 (DIR020087)
34）社内報告書：他の抗真菌薬との併用効果 (2002年10月8日承認 申請資料概要ホ.1.5)) (DIR210162)
35）二木 芳人 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：58-67 (FUN-00121)
36）東 純一 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：155-184 (FUN-00129)
37）社内報告書：ヒトにおける成績 (2002年10月8日承認 申請資料概要へ.3.) (DIR210163)
38）社内報告書：深在性真菌症患者・薬物動態 (DIR020062)
39）社内報告書：移植患者・薬物動態 (DIR020063)
40）社内報告書：移植患者・薬物動態 (DIR020064)
41）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (DIR110045)
42）社内報告書：母集団薬物動態解析 (2002年10月8日承認 申請資料概要へ.3.1) (4)) (DIR210164)
43）社内報告書：母集団薬物動態解析(PPK解析) (2007年1月26日承認 CTD 2.7.2.3.1) (DIR210165)
44）Tabata K et al.：Drug Metab Pharmacokinet 2006；21(4)：324-331 (PMID: 16946560) (FUN-01008)
45）社 内報告書：腸肝循環 (2002年10月8日承認 申請資料概要へ.2.4) (3)) (DIR210190)

46）社内報告書：臓器・組織内放射能濃度 (2002年10月8日承認 申請資料概要へ.2.2) (1)) (DIR210166)
47）社内報告書：胎盤・胎児への移行性 (2002年10月8日承認 申請資料概要へ.2.2) (3)) (DIR210167)
48）社内報告書：ラット・薬物動態 (DIR020070)
49）社内報告書 (DIR020086)
50）社内報告書：健康成人・薬物動態 (DIR020065)
51）社内報告書：ヒト肝ミクロソーム・代謝 (DIR020066)
52）社内報告書：ラット及びヒト・代謝 (DIR020067)
53）社内報告書：*in vitro*・代謝 (DIR020068)
54）池田 文昭 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：54-57 (FUN-00120)
55）社内報告書：健康成人・薬物動態 (DIR020069)
56）Yanni SB et al.：Drug Metab Dispos 2010；38(10)：1848-1856 (PMID: 20606004) (FUN-02017)
57）Sakaeda T et al.：J Pharm Pharmacol 2005；57(6)：759-764 (PMID: 15969931) (FUN-00597)
58）Hirata K et al.：Yakugaku Zasshi 2007；127(5)：897-901 (PMID: 17473532) (FUN-01228)
59）Kishino S et al.：Clin Transplant 2004；18(6)：676-680 (PMID: 15516243) (FUN-00454)
60）社内報告書：深在性真菌症小児患者・薬物動態 (DIR060001)
61）社内報告書：深在性真菌症低出生体重児患者・薬物動態 (DIR060002)
62）東 純一 他：日本化学療法学会雑誌 2002；50(Suppl.1)：148-154 (FUN-00128)
63）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR020071)
64）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR020073)
65）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR020075)
66）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR020077)
67）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR060215)
68）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR060214)
69）社内報告書：ビーグル犬・毒性試験 (DIR020079)
70）社内報告書：ラット・毒性試験 (DIR020081)
71）社内報告書：その他の毒性試験 (2007年1月26日承認 CTD 2.6.6.8.1) (DIR200185)
72）社内報告書：一般薬理 (2002年10月8日承認 申請資料概要ホ.2.) (DIR210188)
73）社内報告書：単回投与毒性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.1.) (DIR210180)
74）社内報告書：反復投与毒性(ラット) (2002年10月8日 承認申請資料概要ニ.2.)) (DIR210185)
75）社内報告書：反復投与毒性(イヌ) (2002年10月8日 承認申請資料概要ニ.2.)) (DIR210186)
76）社内報告書：反復投与毒性(新生児ラット) (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.2.10)) (DIR210187)
77）社内報告書：新生児ラット4週間反復投与毒性試験 (2006年4月20日承認 CTD 2.6.6.8.1) (DIR210191)
78）社内報告書：遺伝毒性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.4.) (DIR210181)
79）社内報告書：生殖発生毒性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.3.) (DIR210189)
80）社内報告書：局所刺激性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.6.) (DIR210182)
81）社内報告書：抗原性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.7.1)) (DIR210183)
82）社内報告書：類縁物質の毒性 (2002年10月8日承認 申請資料概要ニ.8.) (DIR210184)
83）社内報告書 (RAK040010)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

2017 年 9 月現在、日本を含む世界 70 ヵ国以上で承認され、米国、英国、など 60 ヵ国以上で発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○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
○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

6. 用法及び用量

「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照

米国における承認状況

国　　名	米　国
会　社　名	Astellas Pharma US, Inc.
販　売　名	MYCAMINE®
剤形・規格	50 mg and 100 mg single-dose vials
承 認 年 月	2005 年 5 月
効能又は効果	MYCAMINE is an echinocandin indicated in adult and pediatric patients for： ・Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, *Candida* Peritonitis and Abscesses in adult and pediatric patients 4 months of age and older. ・Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, *Candida* Peritonitis and Abscesses ***without*** meningoencephalitis and/or ocular dissemination in pediatric patients younger than 4 months of age. ・Treatment of Esophageal Candidiasis in adult and pediatric patients 4 months of age and older. ・Prophylaxis of *Candida* Infections in adult and pediatric patients 4 months of age and older undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Limitations of Use ・The safety and effectiveness of MYCAMINE have not been established for the treatment of candidemia ***with*** meningoencephalitis and/or ocular dissemination in pediatric patients younger than 4 months of age as a higher dose may be needed. ・MYCAMINE has not been adequately studied in patients with endocarditis, osteomyelitis or meningoencephalitis due to *Candida*. ・The efficacy of MYCAMINE against infections caused by fungi other than *Candida* has not been established.

米国における承認状況（つづき）

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>

Recommended Dosage Administered by Indication, Weight and Age

<table>
<tr><th>Adult</th><th>Pediatric Patients
4 Months and Older
30 kg or less</th><th>Pediatric Patients
4 Months and Older
greater than 30 kg</th><th>Pediatric Patients
Younger than 4 Months
of Age</th></tr>
<tr><td colspan="4">Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, Candida Peritonitis and Abscesses</td></tr>
<tr><td>100 mg daily</td><td colspan="2">2 mg/kg/day
(maximum 100 mg daily)</td><td>See below</td></tr>
<tr><td colspan="4">Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, Candida Peritonitis and Abscesses <u>without</u> Meningoencephalitis and/or Ocular Dissemination</td></tr>
<tr><td>See above</td><td colspan="2">See above</td><td>4 mg/kg/day</td></tr>
<tr><td colspan="4">Treatment of Esophageal Candidiasis</td></tr>
<tr><td>150 mg daily</td><td>3 mg/kg/day</td><td>2.5 mg/kg/day
(maximum 150 mg daily)</td><td>Not approved</td></tr>
<tr><td colspan="4">Prophylaxis of Candida Infections in HSCT Recipients</td></tr>
<tr><td>50 mg daily</td><td colspan="2">1 mg/kg/day
(maximum 50 mg daily)</td><td>Not approved</td></tr>
</table>

・Infuse over 1 hour.

</td></tr>
</table>

米国の添付文書(2019 年 12 月改訂)

〈https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021506s023lbl.pdf〉(2023/6/6 アクセス)

英国における承認状況

国　　名	英　国
会　社　名	Astellas Pharma Ltd.
販　売　名	Mycamine
剤形・規格	50 mg and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
承 認 年 月	2008 年 4 月
効能又は効果	Mycamine is indicated for： Adults, adolescents ≧ 16 years of age and elderly: - Treatment of invasive candidiasis. - Treatment of oesophageal candidiasis in patients for whom intravenous therapy is appropriate. - Prophylaxis of *Candida* infection in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation or patients who are expected to have neutropenia (absolute neutrophil count＜500 cells/μl) for 10 or more days. Children (including neonates) and adolescents＜16 years of age: - Treatment of invasive candidiasis. - Prophylaxis of *Candida* infection in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation or patients who are expected to have neutropenia (absolute neutrophil count＜500 cells/μl) for 10 or more days. The decision to use Mycamine should take into account a potential risk for the development of liver tumours. Mycamine should therefore only be used if other antifungals are not appropriate. Consideration should be given to official/national guidance on the appropriate use of antifungal agents.
用法及び用量	Treatment with Mycamine should be initiated by a physician experienced in the management of fungal infections. Posology Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (including histopathology) should be obtained prior to therapy to isolate and identify causative organism(s). Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly. The dose regimen of micafungin depends on the body weight of the patient as given in the following tables: *Use in adults, adolescents ≧ 16 years of age and elderly* Indication / Body weight＞40 kg / Body weight ≦ 40 kg Treatment of invasive candidiasis / 100 mg/day* / 2 mg/kg/day* Treatment of oesophageal candidiasis / 150 mg/day / 3 mg/kg/day Prophylaxis of *Candida* infection / 50 mg/day / 1 mg/kg/day *If the patient's response is inadequate, e.g. persistence of cultures or if clinical condition does not improve, the dose may be increased to 200 mg/day in patients weighing＞40 kg or 4 mg/kg/day in patients ≦ 40 kg. *Treatment duration* Invasive candidiasis: The treatment duration of *Candida* infection should be a minimum of 14 days. The antifungal treatment should continue for at least one week after two sequential negative blood cultures have been obtained and ***after*** resolution of clinical signs and symptoms of infection. Oesophageal candidiasis: Micafungin should be administered for at least one week after resolution of clinical signs and symptoms. Prophylaxis of *Candida* infections: Micafungin should be administered for at least one week after neutrophil recovery.

英国における承認状況（つづき）

用法及び用量
(つづき)

Use in children ≥ 4 months of age up to adolescents＜16 years of age

Indication		
	Body weight＞40 kg	Body weight ≤ 40 kg
Treatment of invasive candidiasis	100 mg/day*	2 mg/kg/day*
Prophylaxis of *Candida* infection	50 mg/day	1 mg/kg/day

*If the patient's response is inadequate, e.g. persistence of cultures or if clinical condition does not improve, the dose may be increased to 200 mg/day in patients weighing＞40 kg or 4 mg/kg/day in patients weighing ≤ 40 kg.

Use in children (including neonates)＜4 months of age

Indication	
Treatment of invasive candidiasis	4-10 mg/kg/day*
Prophylaxis of *Candida* infection	2 mg/kg/day

*Micafungin dosed at 4 mg/kg in children less than 4 months approximates drug exposures achieved in adults receiving 100 mg/day for the treatment of invasive candidiasis. If central nervous system (CNS) infection is suspected, a higher dosage (e.g. 10 mg/kg) should be used due to the dose-dependent penetration of micafungin into the CNS.

Treatment duration
Invasive candidiasis: The treatment duration of *Candida* infection should be a minimum of 14 days. The antifungal treatment should continue for at least one week after two sequential negative blood cultures have been obtained and ***after*** resolution of clinical signs and symptoms of infection.
Prophylaxis of *Candida* infections: Micafungin should be administered for at least one week after neutrophil recovery. Experience with Mycamine in patients less than 2 years of age is limited.

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. There are currently insufficient data available for the use of micafungin in patients with severe hepatic impairment and its use is not recommended in these patients.

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy in children (including neonates) less than 4 months of age of doses of 4 and 10 mg/kg for the treatment of invasive candidiasis with CNS involvement has not been adequately established.

Method of administration
For intravenous use.

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by intravenous infusion over approximately 1 hour. More rapid infusions may result in more frequent histamine mediated reactions.

英国の SPC (2023 年 4 月更新)
〈https://www.medicines.org.uk/emc/product/7528/smpc〉(2023/6/6 アクセス)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2．海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 12 月)	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on findings from animal studies, MYCAMINE may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *(see Data)*. There is insufficient human data on the use of MYCAMINE in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, intravenous administration of micafungin sodium to pregnant rabbits during organogenesis at doses four times the maximum recommended human dose resulted in visceral abnormalities and increased abortion *(see Data)*. Advise pregnant women of the risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. Data *Animal Data* In an embryo-fetal toxicity study in pregnant rabbits, intravenous administration of micafungin sodium during organogenesis (days 6 to 18 of gestation) resulted in fetal visceral abnormalities and abortion at 32 mg/kg, a dose equivalent to four times the recommended human dose based on body surface area comparisons. Visceral abnormalities included abnormal lobation of the lung, levocardia, retrocaval ureter, anomalous right subclavian artery, and dilatation of the ureter. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of micafungin in human milk, the effects on the breast-fed infant or the effects on milk production. Micafungin was present in the milk of lactating rats following intravenous administration. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MYCAMINE, and any potential adverse effects on the breast-fed child from MYCAMINE, or from the underlying maternal condition.

米国の添付文書(2019 年 12 月改訂)
〈https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021506s023lbl.pdf〉(2023/6/6 アクセス)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2021 年 7 月)

参考 ：分類の概要
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)
B3 ：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

（2）小児に関する記載
日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
9.7.1 十分配慮すること。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。
9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。
9.7.3 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 12 月)	**8.4 Pediatric Use** Pediatric Patients 4 Months of Age and Older The safety and effectiveness of MYCAMINE for the treatment of esophageal candidiasis, candidemia, acute disseminated candidiasis, *Candida* peritonitis and abscesses, esophageal candidiasis, and for prophylaxis of *Candida* infections in patients undergoing HSCT have been established in pediatric patients 4 months of age and older. Use of MYCAMINE for these indications and in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adult and pediatric patients with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients 4 months of age and older. Pediatric Patients Younger than 4 Months of Age *Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, Candida Peritonitis and Abscesses* ***Without*** *Meningoencephalitis and/or Ocular Dissemination in Pediatric Patients Younger Than 4 Months of Age* The safety and effectiveness of MYCAMINE for the treatment of candidemia, acute disseminated candidiasis, *Candida* peritonitis and abscesses ***without*** meningoencephalitis and/or ocular dissemination at a dosage of 4 mg/kg once daily have been established in pediatric patients younger than 4 months of age. This use and dosage of MYCAMINE are supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adult and pediatric patients 4 months of age and older with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients younger than 4 months of age. *Treatment of Candidemia, Acute Disseminated Candidiasis, Candida Peritonitis and Abscesses* ***With*** *Meningoencephalitis and/or Ocular Dissemination in Pediatric Patients Younger Than 4 Months of Age* The safety and effectiveness of MYCAMINE have ***not*** been established for the treatment of candidemia ***with*** meningoencephalitis and/or ocular dissemination in pediatric patients younger than 4 months of age. *Treatment of Esophageal Candidiasis and Prophylaxis of Candida Infections in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients Younger Than 4 Months of Age* The safety and effectiveness of MYCAMINE in pediatric patients younger than 4 months of age have not been established for the: • Treatment of esophageal candidiasis • Prophylaxis of *Candida* infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation
英国の SPC (2023 年 4 月)	**Special warnings and precautions for use** Paediatric population The incidence of some adverse reactions was higher in paediatric patients than in adult patients. **Undesirable effects** Paediatric population The incidence of some adverse reactions was higher in paediatric patients than in adult patients. Additionally, paediatric patients < 1 year of age experienced about two times more often an increase in ALT, AST and AP than older paediatric patients. The most likely reason for these differences were different underlying conditions compared with adults or older paediatric patients observed in clinical studies. At the time of entering the study, the proportion of paediatric patients with neutropenia was several-fold higher than in adult patients (40.2% and 7.3% of children and adults, respectively), as well as allogeneic HSCT (29.4% and 13.4%, respectively) and haematological malignancy (29.1% and 8.7%, respectively).

米国の添付文書〈https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021506s023lbl.pdf〉(2023/6/6 アクセス)
英国の SPC〈https://www.medicines.org.uk/emc/product/7528/smpc〉(2023/6/6 アクセス)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

溶解後の光安定性に関する試験 [83)]

1)試料

①ファンガード点滴用 50mg

②溶解液

［生理食塩液］

品　名	容量	形態	製造会社
大塚生食注 TN	100mL	キット	大塚製薬
フィシザルツ PL-D	100mL	キット	扶桑薬品工業
生食溶解液キット H	100mL	キット	菱山製薬
テルモ生食 TK	100mL	キット	テルモ
生理食塩液「ヒカリ」	100mL	ボトル	光製薬

［糖質輸液］

品　名	容量	形態	製造会社
大塚糖液 5%	100mL	ボトル	大塚製薬
グルノン 5%-PL	100mL	ボトル	扶桑薬品工業
光糖液 5%	100mL	ボトル	光製薬
テルモ糖注 5w/v%	100mL	バッグ	テルモ

［補液］

品　名	容量	形態	製造会社
ソリタ-T3 号	200mL	ボトル	清水製薬
ヴィーン F 注	500mL	ボトル	日研化学
ヴィーン D 注	200mL	バッグ	日研化学
アミノフリード	500mL	バッグ	大塚製薬
KN 補液 3B	200mL	バッグ	大塚製薬
ポタコール R	250mL	バッグ	大塚製薬
ラクテック注	250mL	バッグ	大塚製薬

※2004 年 2 月時点

※製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載

2)試験方法

ファンガード点滴用 50mg を 1)-②に示した溶解液に溶解し、試料溶液とした。

3)保存条件及び保存期間

試料溶液を、1,000 ルクス、2,000 ルクス及び 3,000 ルクスの照度下で、それぞれ 3 時間、6 時間及び 24 時間保存した。なお、一部の輸液については、3,000 ルクスの照度下での安定性試験のみを実施した。

4)測定項目

外観、pH、類縁物質及び力価

5)試験結果

試験結果を表 1～4 に示す。いずれの輸液(生理食塩液、5w/v%ブドウ糖注射液及び補液)を用いた場合においても、試料溶液の外観に変化は認めなかったが、経時的に光分解物(類縁物質 5)が増加し、力価残存率が低下した。類縁物質 5 の生成量は、5w/v%ブドウ糖注射液よりも生理食塩液に溶解した場合の方が、また、溶解液の濃度が薄い方が生成率は高かった。

また、輸液バッグ又はボトルの種類により、類縁物質 5 の生成量はわずかに異なっており、テルモ製＞菱山製薬製、光製薬製＞扶桑薬品工業製＞大塚製薬製の生理食塩液の順に、生成量が多かった。

一方、補液に溶解した試料溶液は、3,000 ルクスの照度下でのみ安定性試験を実施したが、容量が 200mL から 500mL と大きかったことから、類縁物質 5 の生成量は、生理食塩液及び 5w/v%ブドウ糖注射液に溶解した場合よりもやや多かったが、テルモ製の生理食塩液(テルモ生食 TK)の場合とほぼ同等であった。

表 1. ファンガード点滴用の溶解後の光安定性試験結果［0.5mg（力価）/mL、生理食塩液］

試験項目	保存期間 ＼ 溶解液	大塚生食注 TN (大塚製薬)			フィシザルツ PL-D (扶桑薬品工業)			生食溶解液キット H (菱山製薬)			テルモ生食 TK (テルモ)		
	照度	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス
外観	調製直後	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	3 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	6 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	24 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	調製直後	5.79	5.93	6.06	5.56	5.59	5.60	5.54	5.63	5.62	5.51	5.66	5.59
	3 時間	5.85	5.80	6.07	5.62	5.85	5.65	5.57	5.60	5.54	5.52	5.65	5.57
	6 時間	5.83	5.85	6.04	5.60	5.59	5.59	5.56	5.59	5.58	5.52	5.64	5.57
	24 時間	5.88	5.55	5.96	5.72	5.47	5.50	5.55	5.50	5.43	5.59	5.47	5.46
類縁物質 類縁物質 5 (%)	調製直後	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満
	3 時間	0.39	0.80	0.98	0.38	0.70	0.76	0.35	0.90	0.94	0.62	1.03	1.31
	6 時間	0.75	1.57	1.94	0.81	1.33	1.68	0.78	1.70	1.83	1.29	2.09	2.61
	24 時間	3.06	4.13	5.27	3.16	4.48	5.48	3.00	4.89	5.80	4.56	7.01	6.58
類縁物質 総量 (%)	調製直後	1.18	1.18	1.15	1.19	1.22	1.12	1.17	1.17	1.11	1.18	1.20	1.15
	3 時間	1.57	1.99	2.19	1.59	1.98	1.97	1.53	2.10	2.15	1.80	2.34	2.57
	6 時間	1.97	2.96	3.29	2.00	2.57	2.96	1.98	2.96	3.20	2.49	3.43	4.08
	24 時間	4.47	5.99	7.45	4.71	6.48	7.82	4.42	6.82	8.29	6.36	9.76	9.40
力価 (残存率%)	調製直後	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	3 時間	100.6	99.7	98.2	99.3	99.8	99.0	100.2	100.4	100.4	99.0	98.5	98.8
	6 時間	99.6	96.0	98.0	100.3	99.2	99.0	99.7	99.2	99.5	97.4	97.3	96.6
	24 時間	96.8	93.7	94.4	95.4	94.3	93.4	95.5	95.5	93.0	93.3	88.8	88.8

表 2. ファンガード点滴用の溶解後の光安定性試験結果 [3.0mg(力価)/mL、生理食塩液]

試験項目	保存期間	溶解液 / 照度	大塚生食注 TN (大塚製薬)			フィシザルツ PL-D (扶桑薬品工業)			生食溶解液キット H (菱山製薬)			テルモ生食 TK (テルモ)		
			1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス	1,000 ルクス	2,000 ルクス	3,000 ルクス
外観		調製直後	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		3 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		6 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		24 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
pH		調製直後	5.87	5.77	5.72	5.63	5.64	5.60	5.61	5.65	5.53	5.65	5.63	5.56
		3 時間	5.86	5.76	5.68	5.61	5.64	5.55	5.59	5.64	5.53	5.61	5.62	5.50
		6 時間	5.80	5.75	5.70	5.61	5.62	5.60	5.59	5.60	5.52	5.61	5.64	5.60
		24 時間	5.78	5.67	5.71	5.59	5.55	5.59	5.57	5.58	5.56	5.55	5.57	5.55
類縁物質	類縁物質 5 (%)	調製直後	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満
		3 時間	0.13	0.20	0.24	0.10	0.16	0.19	0.12	0.17	0.19	0.17	0.25	0.37
		6 時間	0.25	0.38	0.43	0.21	0.33	0.37	0.23	0.32	0.38	0.35	0.49	0.70
		24 時間	1.03	1.19	1.84	0.80	1.39	1.36	0.80	1.45	1.50	1.26	1.99	2.52
	総量 (%)	調製直後	1.20	1.19	1.29	1.22	1.20	1.24	1.23	1.20	1.29	1.22	1.29	1.20
		3 時間	1.38	1.44	1.60	1.31	1.41	1.49	1.38	1.43	1.63	1.43	1.53	1.64
		6 時間	1.53	1.62	1.71	1.43	1.58	1.69	1.48	1.54	1.69	1.59	1.74	1.97
		24 時間	2.41	2.48	3.30	2.09	2.75	2.89	2.04	2.78	2.90	2.60	3.51	4.01
力価 (残存率%)		調製直後	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		3 時間	99.9	100.6	99.5	99.7	99.8	100.5	99.6	100.5	100.1	98.9	100.0	100.1
		6 時間	100.0	100.3	99.8	99.5	99.8	99.3	99.4	99.7	99.7	99.1	99.4	98.7
		24 時間	98.1	99.4	97.1	98.8	98.8	98.8	97.9	99.2	98.1	97.6	97.8	96.7

表 3. ファンガード点滴用の溶解後の光安定性試験結果（照度：3,000 ルクス）

試験項目	保存期間 ＼ 溶解液		生理食塩液		5w/v%ブドウ糖注射液［0.5mg(力価)/mL］			
			生理食塩液「ヒカリ」(光製薬)		大塚糖液 5% (大塚製薬)	グルノン 5%-PL (扶桑薬品工業)	光糖液 5% (光製薬)	テルモ糖注 5w/v% (テルモ)
			0.5mg(力価)/mL	3.0mg(力価)/mL				
外観		調製直後	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		3 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		6 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		24 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
pH		調製直後	5.54	5.54	5.55	5.81	5.50	5.80
		3 時間	5.50	5.53	5.56	5.79	5.42	5.76
		6 時間	5.45	5.54	5.53	5.88	5.48	5.78
		24 時間	5.51	5.51	5.56	5.81	5.40	5.79
類縁物質	類縁物質 5 (%)	調製直後	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満
		3 時間	0.65	0.18	0.39	0.35	0.37	0.54
		6 時間	1.28	0.41	0.78	0.75	0.74	1.14
		24 時間	5.70	1.90	2.66	3.40	2.82	4.46
	総量 (%)	調製直後	1.21	1.23	1.24	1.19	1.20	1.22
		3 時間	1.92	1.41	1.66	1.55	1.57	1.78
		6 時間	2.68	1.66	2.09	2.03	2.02	2.76
		24 時間	8.00	3.31	4.38	5.25	4.58	6.60
力価 (残存率%)		調製直後	100	100	100	100	100	100
		3 時間	101.5	100.2	100.3	98.6	99.2	99.4
		6 時間	101.2	100.2	98.9	97.7	98.2	98.0
		24 時間	92.4	98.3	96.1	94.9	95.1	93.6

表 4. ファンガード点滴用の溶解後の光安定性試験結果（照度：3,000 ルクス）

試験項目		保存期間 ＼ 溶解液	補液						
			ソリタ-T3 号 (清水製薬)	ヴィーン F 注 (日研化学)	ヴィーン D 注 (日研化学)	アミノフリード (大塚製薬)	KN 補液 3B (大塚製薬)	ポタコール R (大塚製薬)	ラクテック注 (大塚製薬)
			0.25mg(力価)/mL	0.1mg(力価)/mL	0.25mg(力価)/mL	0.1mg(力価)/mL	0.25mg(力価)/mL	0.2mg(力価)/mL	0.2mg(力価)/mL
外観		調製直後	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		3 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		6 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		24 時間	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
pH		調製直後	5.15	7.02	5.35	6.76	5.43	4.87	6.47
		3 時間	5.16	6.98	5.38	6.63	5.45	4.88	6.51
		6 時間	5.10	6.94	5.35	6.63	5.45	4.89	6.49
		24 時間	5.10	6.95	5.37	6.58	5.46	4.90	6.51
類縁物質	類縁物質 5 (%)	調製直後	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満	(測定不能)*1	0.05 未満	0.05 未満	0.05 未満
		3 時間	0.77	1.14	1.46		1.28	1.27	1.39
		6 時間	1.61	2.18	2.78		2.46	2.50	2.49
		24 時間	5.83	6.73	7.66		7.22	7.14	7.17
	総量 (%)	調製直後	1.65	1.46	1.50	1.43*2	1.54	1.52	1.56
		3 時間	2.48	2.90	3.16	2.20*2	3.04	2.92	3.01
		6 時間	3.43	4.47	4.79	2.85*2	4.31	4.36	4.10
		24 時間	8.48	11.39	11.29	8.21*2	10.55	10.23	10.73
力価 (残存率%)		調製直後	100	100	100	100	100	100	100
		3 時間	100.8	100.3	99.1	97.3	99.1	99.7	99.1
		6 時間	100.0	97.2	97.2	95.3	96.5	97.4	97.3
		24 時間	93.4	89.2	87.0	74.6	88.3	88.6	88.2

*1：アミノフリード中の成分が類縁物質 5 の溶出位置に妨害ピークとして溶出するため、算出できなかった。しかし、24 時間保存後の試料溶液の液体クロマトグラムにおいて、類縁物質 5 の溶出位置付近に 3%を超えるピークは検出されていない。

*2：類縁物質 5 は含まれていない。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号