

総合製品情報概要

キャンディン系抗真菌剤 薬価基準収載

カンサイダス[®]

点滴静注用50mg,70mg
注射用カスポファンギン酢酸塩

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）

- 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

Contents

I	開発の経緯	3
II	製品特性	4
III	製品情報（ドラッグインフォメーション）	5
IV	臨床成績	12
	国内第Ⅲ相臨床試験成績〈成人〉	12
	海外第Ⅲ相臨床試験成績〈成人〉	15
	海外第Ⅱ相臨床試験成績〈成人〉	21
	国内第Ⅱ相臨床試験成績〈小児〉	23
	海外第Ⅱ相臨床試験成績〈小児〉	25
V	薬物動態	30
	血中濃度	30
	患者における薬物動態	33
	分布	33
	代謝（外国人データ、 <i>in vitro</i> ）	34
	排泄（外国人データ）	34
	腎機能障害患者の薬物動態（外国人データ）	35
	肝機能障害患者の薬物動態（外国人データ）	36
	高齢者の薬物動態（外国人データ）	38
	薬物相互作用	39
VI	薬効薬理	41
	作用機序	41
	非臨床試験	42
VII	安全性薬理試験及び毒性試験	50
	安全性薬理試験（イヌ、マウス、 <i>in vitro</i> ）	50
	毒性試験	50
VIII	有効成分に関する理化学的知見	53
IX	製剤学的事項	54
	製剤の安定性	54
	調製法	54
X	取扱い上の注意/包装/関連情報	56
XI	主要文献	57
XII	製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	58
参考資料	国内のガイドライン	59

I 開発の経緯

カンサイダス®点滴静注用50mg/同70mg（以下、本剤）は有効成分としてカスポファンギンを含有する点滴静脈内注射用抗真菌剤です。カスポファンギンは、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発され、世界で初めて承認されたキャンディン系抗真菌剤で、真菌グラレア・ロゾエンシス (*Glarea lozoyensis*) 由来のリポペプチド発酵産物ニューモカンジンB₀ (pneumocandin B₀) の半合成誘導体です。

本剤は、ヒトの細胞では産生されない真菌細胞壁の構成成分である β -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害する作用機序により、深在性真菌症の主要起炎菌であるカンジダ属又はアスペルギルス属に対して抗真菌活性を示します。また、その特有の作用機序から、アムホテリシンB、フルコナゾール、フルシトシン等に対して耐性を示すカンジダ属の臨床分離株、播種性カンジダ症及び播種性アスペルギルス症並びに口腔咽頭及び消化器カンジダ症の動物モデルにおいても抗真菌作用が示されました。

海外では、非臨床試験から得られたデータに基づいて各種適応症に対する臨床試験を実施しました。その結果、他の治療法（アムホテリシンB、アムホテリシンBリポソーム製剤又はイトラコナゾール）が無効又は不耐の患者における侵襲性アスペルギルス症に対する適応症が2000年にメキシコで、2001年に米国及びEUで承認されました。その後、食道又は口腔咽頭カンジダ症、侵襲性カンジダ症（カンジダ血症及び腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸膜腔内感染）、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する適応症が順次承認され、世界93ヵ国（2014年8月現在）で使用されています。

国内では、カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、カンジダ症又はアスペルギルス症に対する有効性及び安全性が検討されました。この第Ⅲ相試験を含む国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績に基づいて本剤の製造販売承認申請を行い、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症及びカンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症〔食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）〕を適応症とする承認を2012年1月に取得しました。

なお、本剤の小児に対する適応は、2014年8月現在、76ヵ国で承認されています。国内では、カンジダ症又はアスペルギルス症の日本人小児患者を対象に第Ⅱ相試験（074試験）を実施し、日本人小児患者における、安全性、有効性、薬物動態のデータが検討されました。この国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験成績に基づいて追加申請を行い、小児患者への適応の承認を2014年12月に取得しました。

Ⅱ 製品特性

1 成人及び小児の「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の適応を有するキャンディン系抗真菌剤です。

2 アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌感染症*に対する治療効果を示しました。

● 侵襲性アスペルギルス症に対する有効率は44.6%**でした。(22ページ)

● 侵襲性カンジダ症に対する有効率は73.4%でした。(19ページ)

* 食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）

** 他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。

3 Loading Doseにより、初日から目標トラフ値を達成しました（健康成人、外国人データ）。(33ページ)

4 国内の『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014』における、血液疾患領域の経験的治療/早期治療でA I推奨されています。外科系・救急・集中治療領域の侵襲性カンジダ症の標的治療においてA I推奨されています。(59～60ページ)

5 安全性

重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、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）（頻度不明）が報告されています。

主な副作用は、肝機能異常、ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加（いずれも5%以上）でした。

製品電子添文における副作用及び各試験成績の安全性（14、17、20、22、24、26、29ページ）をご参照ください。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

「2022年11月改訂(第2版、再審査結果)」

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		カンサイダス® 点滴静注用50mg	カンサイダス® 点滴静注用70mg
有効成分		カスポファンギン酢酸塩	
分量 ^{注)} (カスポファンギンとして)		54.6mg	75.6mg
添加剤 ^{注)}	精製白糖	39.0mg	54.0mg
	D-マンニトール	26.0mg	36.0mg

注)各バイアルには調製時の損失を考慮し、カスポファンギン及び添加剤が過量充填されている。最終溶解液には50mg又は70mg相当量のカスポファンギンがそれぞれ含まれている。

3.2 製剤の性状

販売名	カンサイダス® 点滴静注用50mg	カンサイダス® 点滴静注用70mg
剤形	バイアル	
pH	5.0～7.0	
性状	白色の塊又は粉末	

4. 効能又は効果

- 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
- カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - 食道カンジダ症
 - 侵襲性カンジダ症
 - アスペルギルス症(侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症〉

5.1 本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。

- ・ 1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
- ・ 好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- ・ 適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合

5.2 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

5.3 発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

〈侵襲性カンジダ症〉

5.4 カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外における検討は行われていない。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈侵襲性アスペルギルス症〉

5.5 他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・ 食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・ 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

〈小児〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mg/m²(体表面積)を、投与2日目以降は50mg/m²(体表面積)を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。なお、1日1回50mg/m²(体表面積)の投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m²(体表面積)まで増量することができる。いずれの場合も1日用量として70mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈成人〉

7.1 中等度の肝機能障害を伴う患者に対しては、下表を目安に本剤の用量調節をすること。[16.6.1 参照]

Child-Pughスコア	効能又は効果	
	食道カンジダ症	発熱性好中球減少症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症
7～9(中等度)	35mgを1日1回	投与初日に70mg、投与2日目以降は35mgを1日1回

軽度の肝機能障害(Child-Pughスコア5～6)を伴う患者に対しては通常の用量を投与する。

重度の肝機能障害(Child-Pughスコア10以上)を伴う患者に対しては本剤の投与経験がない。

7.2 エファビレンツ、ネビラピン、リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピンと本剤を併用する場合、本剤70mgの1日1回投与を検討すること。[10.2、16.7.3、16.7.4 参照]

〈小児〉

7.3 3ヵ月未満の患者では血中濃度が高くなる可能性があるので、3ヵ月未満の患者に投与する際は減量を考慮すること。
[16.1.2 参照]

7.4 小児の肝機能障害患者に対する検討は行われていない。

7.5 エファビレンツ、ネビラピン、リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピンと本剤を併用する場合、本剤70mg/m²(体表面積)の1日1回投与を検討すること。なお、1日用量として70mgを超えないこと。[10.2、16.7.3、16.7.4 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
[17.1.1、17.1.2 参照]

8.2 肝機能障害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。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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)

特に他のカ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。

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。ラットでは母動物に毒性があらわれる用量(5mg/kg/日)で、胎児体重の減少並びに頭蓋及び体躯の不完全骨化発現率の増加が認められている。さらに、同用量で頸肋の発現率増加がみられている。動物試験(ラット、ウサギ)で、胎盤通過が認められている。

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。ヒトの母乳中に移行するか否かは不明である。ラットでは乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

投与に際しては観察を十分に行うこと。小児の臨床試験では、成人と比べALT増加、AST増加、肝機能異常の発現頻度が高いことが報告されている。低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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
シクロスポリン [16.7.1 参照]	本剤をシクロスポリンと併用した際、シクロスポリンの血中濃度に変化はみられなかったが、本剤のAUCは増加した。また、両薬剤の併用により一過性のALT及びAST増加が認められた。シクロスポリンが投与されている患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。両薬剤を併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングの実施を考慮すること。	併用による本剤のAUCの増加には、トランスポーター(OATP1B1)を介した本剤の肝取り込みの阻害が関与していると考えられる。
タクロリムス [16.7.2 参照]	本剤をタクロリムスと併用した際、タクロリムスの投与後12時間血中濃度(C_{12hr})を減少させたが、本剤の血中濃度に有意な変化はみられなかった。本剤とタクロリムスを併用する場合は、タクロリムスの血中濃度のモニタリング及び用量調節が推奨される。	機序不明
リファンピシン [7.2、7.5、16.7.3 参照]	本剤をリファンピシン単回投与と併用した際、本剤のAUCが増加した。リファンピシンの誘導作用が定常状態で本剤を併用した際、本剤のトラフ濃度が減少した。いずれにおいても、リファンピシンの血中濃度に有意な変化はみられなかった。	リファンピシンの併用による本剤のクリアランス誘導には代謝過程よりも肝取り込みトランスポーター(OATP1B1)を介した輸送過程が影響すると考えられる。
エファビレンツ ネビラピン フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン [7.2、7.5、16.7.4 参照]	これらの薬剤と本剤の併用により、臨床的に有意な本剤の血中濃度の低下が生じるおそれがある。	これらの薬剤の併用による本剤のクリアランス誘導には代謝過程よりも取り込み輸送過程が影響すると考えられる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

発疹、顔面腫脹、血管浮腫、そう痒症、熱感、気管支痙攣、呼吸困難、潮紅等の異常があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT、ALPの上昇や肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 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) (頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
眼障害		眼そう痒症	
胃腸障害		悪心、腹部圧痛、下痢、血便排泄、下部消化管出血、口の感覚鈍麻	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		悪寒、発熱、血管穿刺部位炎症	腫脹、末梢性浮腫
肝胆道系障害	肝機能異常		
臨床検査	ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加	血中ALP増加、血中カリウム減少、プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中ビリルビン増加、血中カルシウム減少、血中クロール増加、血中ブドウ糖減少、血中カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少、血小板数減少、総蛋白減少、白血球数減少、尿中ビリルビン増加、好酸球数増加、LDH増加	ヘモグロビン減少、抱合ビリルビン増加、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中マグネシウム減少
代謝及び栄養障害		糖尿病	低カリウム血症、高カルシウム血症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、多汗症
血管障害		静脈炎、高血圧、血管障害	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		肺水腫	呼吸困難
血液及びリンパ系障害		貧血	
腎及び尿路障害		腎機能障害	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈成人〉

14.1.1 バイアル中の本剤の溶解

バイアルを常温に戻し、本品1バイアル(70mgバイアル又は50mgバイアル)に、生理食塩液あるいは注射用水10.5mLを注入し、ゆっくりと振り混ぜて粉末状の本剤を完全に溶解させる。バイアル中に溶解した本剤の溶液が混濁又は沈殿している場合はその溶液を使用しないこと。本剤の溶解後の濃度は、7.2mg/mL(70mgバイアル)又は5.2mg/mL(50mgバイアル)とそれぞれ異なるので希釈する時は注意すること。

14.1.2 本剤投与時の調製方法

希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。通常、バイアル中で溶解した本剤の溶液の必要量(下表参照)を、250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈し、点滴静注液とする。調製後の点滴静注液が混濁又は沈殿している場合はその静注液を使用しないこと。1日1回用量が50mg又は35mgの場合には、必要に応じて希釈液を100mLに減じて用いることができる。

点滴静注液の調製法

1日1回用量	調製に用いる バイアルと本数 [†]	点滴静注用バッグ 又はボトルへ添加 する本剤の溶液量	希釈後の本剤の濃度	
			通常の調製法 (250mLの希釈液に 本剤溶液を添加)	希釈液を減量した 調製法(100mLの希釈 液に本剤溶液を添加)
70mg	70mgバイアル 1本	10mL	0.28mg/mL	推奨しない
	50mgバイアル 2本 [‡]	14mL	0.28mg/mL	推奨しない
50mg	70mgバイアル 1本 [§]	7mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
	50mgバイアル 1本	10mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
35mg (中等度肝機能障害用)	70mgバイアル 1本	5mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL
	50mgバイアル 1本	7mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL

[†] 70mgバイアル、50mgバイアルのいずれを用いる際も、バイアル中の本剤の溶解には生理食塩液あるいは注射用水を10.5mL用いること。

[‡] 70mgバイアルが利用できない場合には、50mgバイアル2本を用いて1日1回用量70mgの点滴静注液を調製することができる。

[§] 50mgバイアルが利用できない場合には、70mgバイアル1本を用いて1日1回用量50mgの点滴静注液を調製することができる。

^{||} 100mLの希釈液を用いた調製法は推奨しない。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

〈小児〉

14.1.3 患者の体表面積(BSA)に基づく1日1回の用量の計算

本剤投与前に患者の体表面積(BSA)^{※)}に基づいて用量を計算する。

投与初日の用量(mg)は、 $BSA(m^2) \times 70mg/m^2$ で計算し、投与2日目以降の用量(mg)は、 $BSA(m^2) \times 50mg/m^2$ で計算する。

ただし、投与初日及び投与2日目以降の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mgを超えないこと。

14.1.4 バイアル中の本剤の溶解

バイアルを常温に戻し、本品1バイアル(70mgバイアル又は50mgバイアル)に、生理食塩液あるいは注射用水10.5mLを注入し、ゆっくりと振り混ぜて粉末状の本剤を完全に溶解させる。バイアル中に溶解した本剤の溶液が混濁又は沈殿している場合はその溶液を使用しないこと。本剤の溶解後の濃度は、7.2mg/mL(70mgバイアル)又は5.2mg/mL(50mgバイアル)とそれぞれ異なるので希釈する時は注意すること。

14.1.5 本剤投与時の調製方法

希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。バイアル中で溶解した本剤の溶液から計算した用量に相当する必要量を、点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈し、点滴静注液とする。調製後の点滴静注液が混濁又は沈殿している場合はその静注液を使用しないこと。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

〈共通〉

14.1.6 本剤の調製に際しては、ブドウ糖を含む希釈液を使用しないこと。本剤はブドウ糖を含む希釈液中では不安定である。

14.1.7 調製後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、バイアル中で溶解した本剤の溶液は、25℃以下で24時間以内に使用すること。また、希釈した点滴静注液は、25℃以下では24時間以内、冷所(2～8℃)では48時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与に際しては、他の薬物と混合しないこと。また、他剤と同じラインで同時に点滴静注を行わないこと。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを生理食塩水又は乳酸リンゲル液でフラッシュすること。他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで同時に点滴静注を行った場合のデータはない。

注)患者の体表面積(BSA)は以下に示すMosteller式により算出する。

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長(cm)} \times \text{体重(kg)}}{3,600}}$$

海外における臨床試験結果には、対照薬が国内の承認内容と異なる用法及び用量を用いた成績が含まれています。「禁忌」等その他項目につきましては、5～11ページをご参照ください。

IV 臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験成績〈成人〉

深在性真菌症患者を対象とした国内臨床試験（無作為化二重盲検試験）^{1)、2)}

1) Kohno S, et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013; 32: 387-397.

（利益相反：MSD社は本試験に資金提供。Kohno、Niki、Izumikawa、Okaは講演料、コンサルタント料又は研究助成金を、Kamei、Miyazaki、Takesue、Yoshidaは委員会参加の謝礼金をMSD社から受領。YoshinariはMSD社の社員、Kartsonisは米国MSD社の社員。）

2) 承認時評価資料（深在性真菌症を対象とした国内臨床試験：062試験）

試験方法

目的	カンサイダス®の安全性及び有効性について、ミカファンギンと比較検討する。
対象	カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症患者120例
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
投与方法	〈食道カンジダ症〉カンサイダス®：50mgを1日1回、約1時間かけて点滴静注 ミカファンギンナトリウム（以下、ミカファンギン）：150mgを1日1回、約1時間かけて点滴静注 * 投与期間：7～28日間 〈侵襲性カンジダ症〉カンサイダス®：50mg（投与初日のみ70mg）を1日1回、約1時間かけて点滴静注 ミカファンギン：150mgを1日1回、約1時間かけて点滴静注 * 投与期間：14～56日間 〈アスペルギルス症〉カンサイダス®：50mg（投与初日のみ70mg）を1日1回、約1時間かけて点滴静注 ミカファンギン：150mgを1日1回、約1時間かけて点滴静注 * 投与期間：14～84日間
評価項目	主要評価項目：重大な副作用（重篤な副作用又は副作用による投与中止）の発現率 副次評価項目：安全性（副作用、重篤な副作用、副作用による投与中止） 疾患分類別の総合効果の有効性（食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症） 〈有効の定義〉 食道カンジダ症：臨床症状効果及び画像診断（内視鏡検査）効果がともに有効 侵襲性カンジダ症： カンジダ血症…臨床症状効果及び真菌学的効果がともに有効 その他の侵襲性カンジダ症（カンジダ血症を除く）…臨床症状効果及び画像診断効果がともに有効 アスペルギルス症：臨床症状効果及び画像診断効果がともに有効
解析計画	安全性の主要評価項目である重大な副作用の発現率は治験薬を投与された全ての患者を対象として、Miettinen and Nurminenの方法で両投与群間における差の95%信頼区間を算出した。 有効性の主な評価項目である疾患分類別の総合効果の主要解析はPPS（per protocol set）を対象として独立有効性評価委員会が評価・判定し、治験薬の投与終了（食道カンジダ症は投与終了後5～7日）時点の評価・判定から導出される有効率及び95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、疾患別の総合効果についても同様に算出した。
安全性解析対象例数	カンサイダス®群60例、ミカファンギン群60例
有効性解析対象例数	食道カンジダ症：カンサイダス®群6例、ミカファンギン群6例 [PPS] 侵襲性カンジダ症：カンサイダス®群3例、ミカファンギン群1例 [PPS] アスペルギルス症：カンサイダス®群30例、ミカファンギン群33例 [PPS]

PPS：有効性の主要評価までに、治験薬を除く全身性の抗真菌薬が投与されず、主要評価（総合効果評価）を受け、治験薬を以下の期間投与された症例（食道カンジダ症：5日間以上、侵襲性カンジダ症：5日間以上、アスペルギルス症：7日間以上）

5. 効能又は効果に関連する注意 — 抜粋 —

〈侵襲性カンジダ症〉

5.4 カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外における検討は行われていない。[17.1.1、17.1.2参照]

〈侵襲性アスペルギルス症〉

5.5 他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。

■ 有効性

1) カンジダ症

食道カンジダ症に対し、カンサイダス®群では6例中6例、ミカファンギン群では6例中5例が有効と判定された。侵襲性カンジダ症に対し、カンサイダス®群の3例、ミカファンギン群の1例で有効と判定された。

■ 総合効果の有効例数 (PPS、副次評価項目)

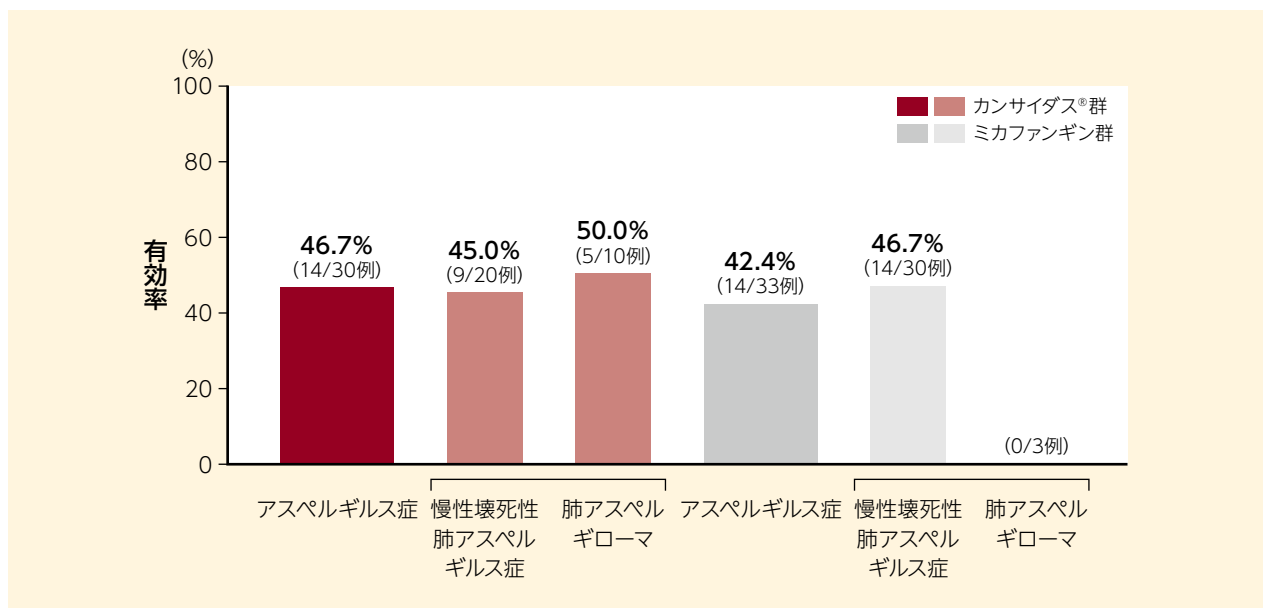
	カンサイダス® 有効例数/解析対象例数	ミカファンギン 有効例数/解析対象例数
食道カンジダ症	6/6例	5/6例
侵襲性カンジダ症	3/3例	1/1例
カンジダ血症	1/1例	—
カンジダ腹膜炎	2/2例	1/1例

2) アスペルギルス症

アスペルギルス症に対する総合効果の有効率は、カンサイダス®群が46.7% (14/30例)、ミカファンギン群が42.4% (14/33例) であった。

内訳をみると、慢性壊死性肺アスペルギルス症に対する有効率は、カンサイダス®群が45.0% (9/20例)、ミカファンギン群が46.7% (14/30例) であった。肺アスペルギローマに対する有効率は、カンサイダス®群が50.0% (5/10例)、ミカファンギン群は3例中0例であった。

■ 総合効果の有効率 (PPS、副次評価項目)



8. 重要な基本的注意 —抜粋—

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2参照]

■ 安全性

1) 重大な副作用の発現率

治験薬投与開始から最終投与後14日までの重大な副作用（重篤な副作用又は副作用による投与中止）の発現率は、カンサイダス®群が5.0%（3/60例）、ミカファンギン群が10.0%（6/60例）であった。

臨床症状の重篤な副作用はカンサイダス®群で発現せず、ミカファンギン群で1例（発疹）にみられた。臨床検査値の重篤な副作用はカンサイダス®群で発現せず、ミカファンギン群で1例（AST増加及びALT増加）にみられた。臨床症状の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で1例（発疹）、ミカファンギン群で4例（発疹、肝障害、心房細動、血圧上昇各1例）にみられた。臨床検査値の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で2例（血中Al-P増加、AST増加及びγ-GTP増加1例、AST増加及びALT増加1例）、ミカファンギン群で2例（AST増加及びALT増加1例、γ-GTP増加1例）であった。副作用による死亡例は両群で認められなかった。

■ 重大な副作用の発現率（主要評価項目）

カンサイダス®群	ミカファンギン群	差の推定値（95%信頼区間）†
5.0%（3/60例）	10.0%（6/60例）	-5.0%（-15.9, 5.2）

† Miettinen and Nurminenの方法
重大な副作用が発現した例数／解析対象例数

2) 副作用発現率（副次評価項目）

カンサイダス®群の臨床症状の副作用発現率は21.7%（13/60例）であり、主なものは高血圧、悪心、静脈炎各2例（3.3%）、臨床検査値の副作用発現率は23.3%（14/60例）であり、主なものはAST増加6例（10.0%）、ALT増加5例（8.3%）、好酸球数増加3例（5.0%）であった。ミカファンギン群の臨床症状の副作用発現率は30.0%（18/60例）であり、主なものは発疹3例（5.0%）、便秘、注射部位反応、血圧上昇、感覚鈍麻、紅斑、静脈炎各2例（3.3%）、臨床検査値の副作用発現率は28.3%（17/60例）であり、主なものはALT増加、好酸球数増加各4例（6.7%）、AST増加、血中カリウム増加各3例（5.0%）であった。

4. 効能又は効果

- 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
- カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - 食道カンジダ症
 - 侵襲性カンジダ症
 - アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）

5. 効能又は効果に関連する注意 — 抜粋 —

〈真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症〉

5.1 本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。

- ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
- ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- ・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合

5.2 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

5.3 発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

海外第Ⅲ相臨床試験成績〈成人〉

1. 持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした海外臨床試験（非劣性試験）^{3)、4)} （海外データ）

3) Walsh TJ, et al., *N Engl J Med*, 2004; 351: 1391-1402. ©Massachusetts Medical Society
（利益相反：MSD社は本試験に資金提供。Baden、Cornely、Donowitz、Walshは研究助成金を、Cornely、dePauw、Maertensはコンサルタント料又は講演料をMSD社から受領。Teppler、Bourque、Lupinacci、SableはMSD社米国研究所員。）
4) 承認時評価資料（持続性発熱性好中球減少症を対象とした海外臨床試験：026試験）

試験方法

目的	持続性発熱及び好中球減少症患者に対する経験的治療として、カンサイダス®の安全性、忍容性及び有効性をアムホテリシンBリポソーム製剤と比較する。
対象	持続性発熱性好中球減少症患者1,111例
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験（非劣性検証試験）
投与方法	カンサイダス®：50mg（投与初日のみ70mg）を1日1回、約1時間かけて点滴静注 アムホテリシンBリポソーム製剤 ³⁾ ：3.0mg/kgを1日1回、約2時間かけて点滴静注 ＊忍容性は良好であるが十分な臨床効果が得られない場合には、カンサイダス®又はアムホテリシンBリポソーム製剤の増量を可能とした（それぞれ70mg又は5.0mg/kg）。 ＊好中球減少症が改善（絶対好中球数 ≥ 500 cells/mm ³ ）した後72時間まで投与を継続。経験的治療の最長投与期間は28日間（侵襲性真菌感染症の場合は90日間まで）とした。
評価項目	主要評価項目：以下の5つの基準を全て満たす総合効果（有効又は無効の2段階評価）で有効と判定された患者の割合 （1）（真菌感染が存在した症例のみ対象）投与開始時に真菌感染が確認された症例において有効であった （2）治療期間中及び治療終了後7日以内にブレイクスルーを起こしていない （3）治療終了後7日間の生存 （4）好中球減少中の解熱（38℃以下の状態が48時間継続している） （5）無効又は毒性による治療の中断がない 副次評価項目：主要評価項目の各基準の評価 安全性評価項目：安全性（副作用発現率、腎毒性発現率 等）
解析計画	主要評価項目である総合効果について、各投与群における患者の割合（有効率）とその95%信頼区間、並びに両群の有効率の差（カンサイダス®群－アムホテリシンBリポソーム製剤群）とその95.2%信頼区間を、リスク分類、抗真菌薬予防投与の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算出した。カンサイダス®群のアムホテリシンBリポソーム製剤群に対する非劣性の検証は、総合効果の有効率の差の95.2%信頼区間（両側）が0を含み、下限が－10%を下回らない場合に非劣性と定義した。副次評価項目の各評価項目についても、各投与群における有効率とその95%信頼区間、並びに両群の有効率の差とその95%信頼区間を算出した。主な安全性解析として、副作用発現率、腎毒性発現率を集計した。p値0.05以下を統計学的有意性ありとした。
安全性解析対象例数	カンサイダス®群564例、アムホテリシンBリポソーム製剤群547例
有効性解析対象例数	カンサイダス®群556例、アムホテリシンBリポソーム製剤群539例 [MITT (modified intention-to-treat)]

MITT：治験薬の投与を1回以上受け、悪性腫瘍に対して化学療法又は造血幹細胞移植の既往があり、かつ組み入れ時に発熱及び好中球減少症が選択基準を満たした患者

注）本邦において「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対して承認されている用法・用量は「体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。」である。海外での初期投与量は、3.0mg/kg/日である。

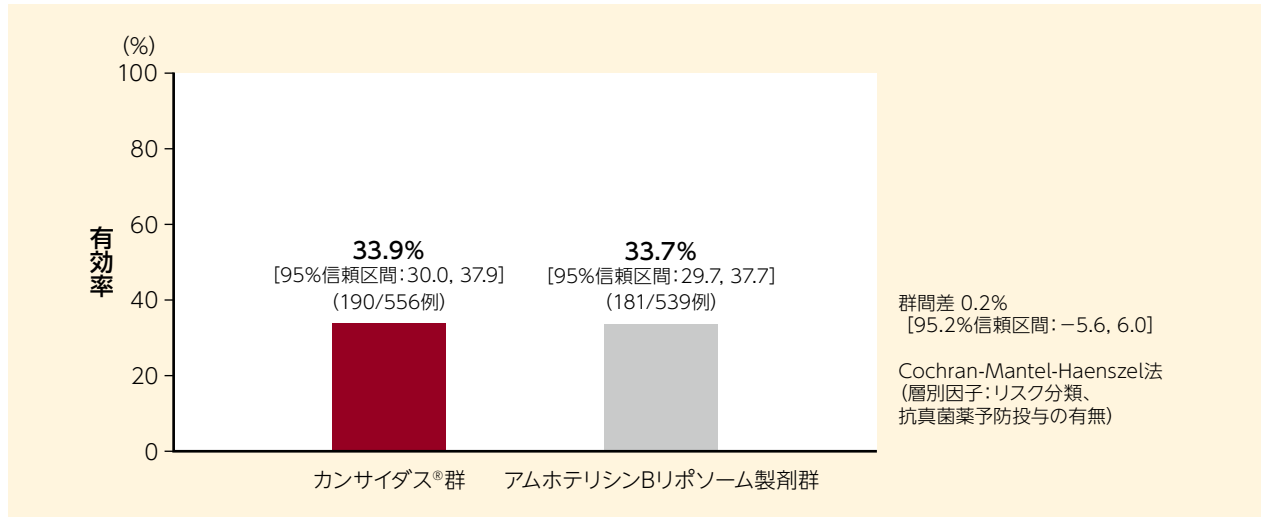
8. 重要な基本的注意 ー抜粋ー

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

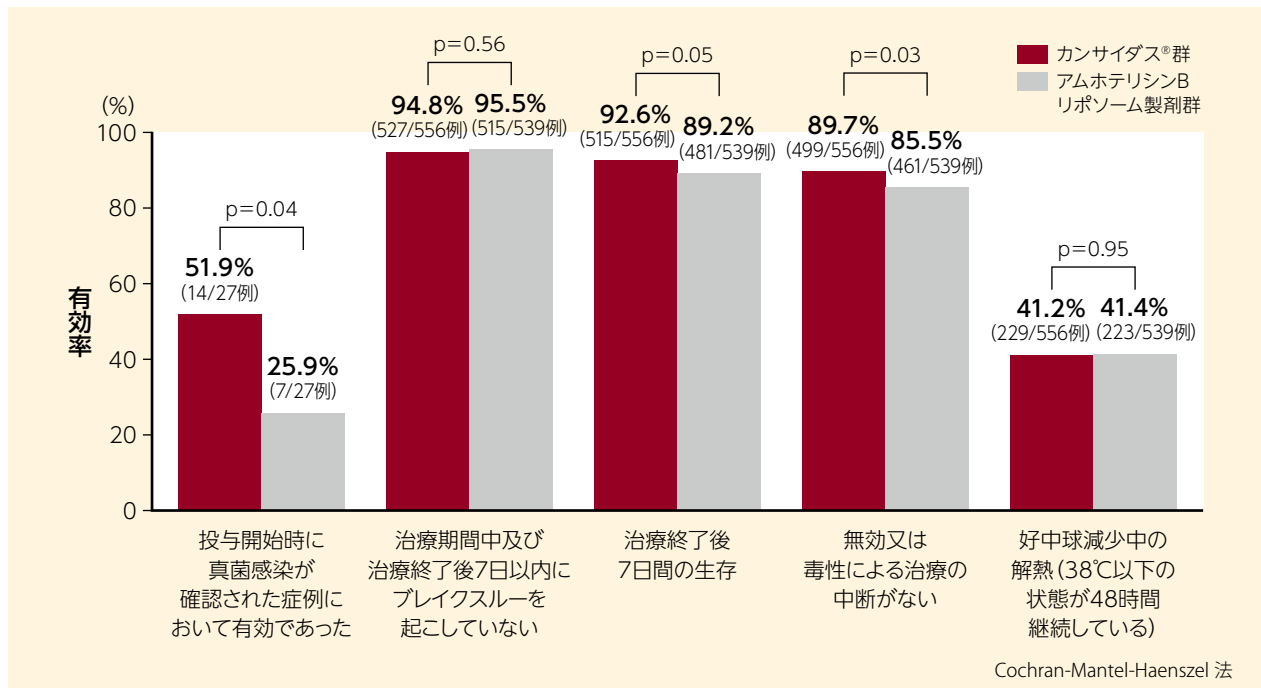
■ 有効性

MITT解析による総合効果の有効率（リスク分類と抗真菌薬予防投与の有無で調整）は、カンサイダス®群が33.9% [95%信頼区間：30.0, 37.9]、アムホテリシンBリポソーム製剤群が33.7% [95%信頼区間：29.7, 37.7]であった。有効率の差の推定値は0.2% [95.2%信頼区間：-5.6, 6.0]で、あらかじめ設定した非劣性マージン（95.2%信頼区間が0を含み、下限が-10%を下回らない）を満たしたことから、カンサイダス®のアムホテリシンBリポソーム製剤に対する非劣性が検証された。

■ 総合効果の有効率 (MITT、主要評価項目)



■ 各評価項目の有効率 (MITT、副次評価項目)



■ 安全性

カンサイダス®群の臨床症状の副作用発現率は47.0% (265/564例) であり、主なものは発熱96例 (17.0%)、悪寒78例 (13.8%)、発疹35例 (6.2%)、臨床検査値の副作用発現率は22.5% (127/564例) であり、主なものはALT増加49/561例 (8.7%)、血中カリウム減少41/563例 (7.3%)、AST増加39/561例 (7.0%)、Al-P増加39/559例 (7.0%) であった。アムホテリシンBリポソーム製剤群の臨床症状の副作用発現率は59.6% (326/547例) であり、主なものは悪寒135例 (24.7%)、発熱106例 (19.4%)、悪心62例 (11.3%)、臨床検査値の副作用発現率は32.0% (175/547例) であり、主なものはAl-P増加65/540例 (12.0%)、血中カリウム減少64/544例 (11.8%)、ALT増加48/542例 (8.9%) であった。

臨床症状の重篤な副作用はカンサイダス®群で9例 (急性腎不全、発疹各2例等)、アムホテリシンBリポソーム製剤群で16例 (呼吸窮迫、過敏症反応各3例、呼吸困難、急性腎不全、潮紅各2例等) にみられた。臨床検査値の重篤な副作用はカンサイダス®群で発現せず、アムホテリシンBリポソーム製剤群で1例 (血中総ビリルビン増加) にみられた。臨床症状の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で25例 [発疹 (Rash) 7例、発熱4例等]、アムホテリシンBリポソーム製剤群で35例 (発熱、過敏症反応、急性腎不全各4例等) にみられた。臨床検査値の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で3例 (ALT増加、Al-P増加及びAST増加1例、ALT増加1例、血中総ビリルビン増加及び血中直接ビリルビン増加1例)、アムホテリシンBリポソーム製剤群で13例 (Al-P増加、血中総ビリルビン増加、血清クレアチニン増加各4例等) にみられた。副作用による死亡例は、カンサイダス®群で1例 (腎機能不全)、アムホテリシンBリポソーム製剤群で2例 (心停止、呼吸窮迫各1例) であった。

2. 侵襲性カンジダ症患者を対象とした海外臨床試験（非劣性試験）^{5）、6）}（海外データ）

5) Mora-Duarte J, et al., *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 2020-2029.

（利益相反：MSD社は本試験に資金提供。Rotstein、Colombo、PerfectはMSD社のコンサルタントで、研究助成金や講演料をMSD社から受領。Thompson-Moyaは講演料をMSD社から受領。Smietana、Lupinacci、Sable、KartsonisはMSD社米国研究所員。）

6) 承認時評価資料（侵襲性カンジダ症を対象とした海外臨床試験：014試験）

■ 試験方法

目的	侵襲性カンジダ症治療時のカンサイダス®の安全性、忍容性及び有効性をアムホテリシンBと比較する。
対象	侵襲性カンジダ症患者239例
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験（非劣性検証試験）
投与方法	カンサイダス®：50mg（投与初日のみ70mg）を1日1回、約1時間かけて点滴静注 アムホテリシンB ^{注1）} ：非好中球減少症患者0.6～0.7mg/kg、好中球減少症患者0.7～1.0mg/kgを1日1回、約2時間以上かけて点滴静注 * 投与期間：最終の真菌培養結果（陽性）が確認されてから14日間投与。最低10日以上投与し、最長投与期間は28日間とした。
評価項目	主要評価項目：治療終了時の総合効果（臨床症状効果及び真菌学的効果）で有効と判定された患者の割合（有効の定義） 臨床症状効果（カンジダ属に起因する全ての徴候・症状が消失）及び真菌学的効果（フォローアップ期間中の培養検査により菌が消失又は推定消失）がともに有効 安全性評価項目：安全性（腎毒性発現率、副作用発現率 等）
解析計画	主要評価項目である総合効果について、各投与群における患者の割合（有効率）を算出し、両群の有効率の差とその95.6%信頼区間を、好中球減少の有無及びAPACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) スコア（≤20、>20）で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算出した。有効率の差の95.6%信頼区間（両側）が0を含み、下限が-20%を下回らない場合に非劣性と定義した。カンサイダス®のアムホテリシンBに対する非劣性が検証された場合は優越性についても検討し、有効率の差の95.6%信頼区間の下限が0を上回った場合に優越性が検証されたとした。主な安全性解析として、副作用発現率、腎毒性発現率を集計した。
安全性解析対象例数	カンサイダス®群114例、アムホテリシンB群125例
有効性解析対象例数	カンサイダス®群109例、アムホテリシンB群115例 [MITT]

MITT：試験薬の投与を1回以上受け、かつ侵襲性カンジダ症と確定診断された患者

注）本邦において静注として承認されている用法・用量は「通常、成人に対しては、1日体重1kg当りアムホテリシンB0.25mg（力価）より開始し、次回より症状を観察しながら漸増し、1日量として体重1kg当り0.5mg（力価）を点滴静注するが、投与量は1日体重1kg当り1mg（力価）または隔日体重1kg当り1.5mg（力価）までとする。副作用の発現のため投与困難な場合には、初回量は1日1mg（力価）より開始し、症状を観察しながら漸増し、1日総量50mg（力価）までを連日又は隔日1回点滴静注する。点滴静注は3～6時間以上かけて徐々に行う。」である。

5. 効能又は効果に関連する注意 — 抜粋 —

〈侵襲性カンジダ症〉

5.4 カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外における検討は行われていない。[17.1.1、17.1.2 参照]

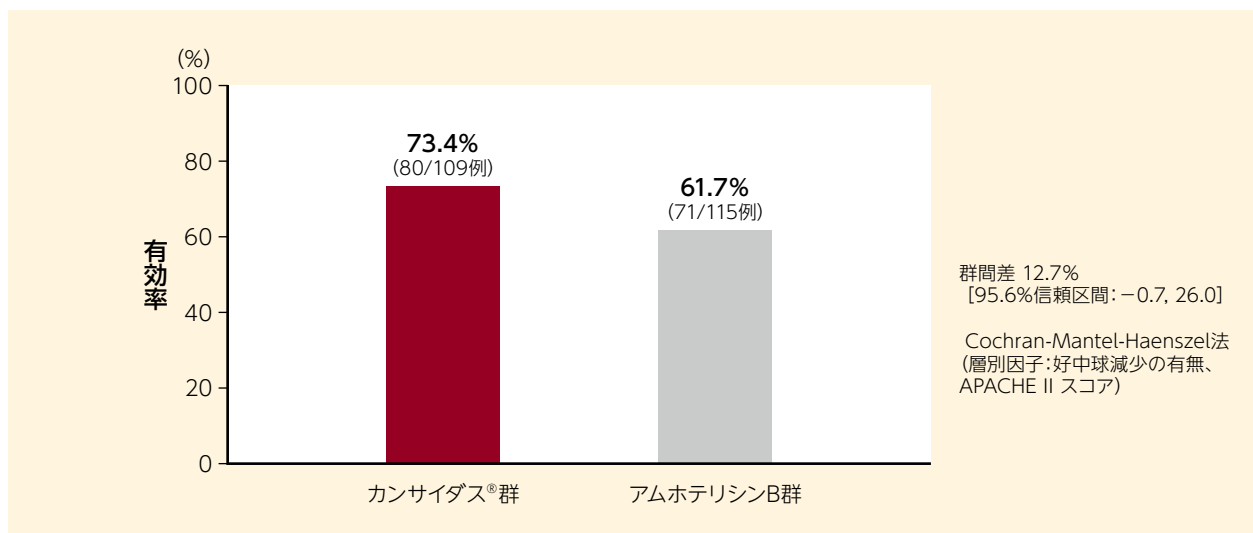
8. 重要な基本的注意 — 抜粋 —

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

■ 有効性

MITT解析による総合効果の有効率は、カンサイダス®群が73.4% (80/109例)、アムホテリシンB群が61.7% (71/115例)であった。有効率の差の推定値は12.7% [95.6%信頼区間: -0.7, 26.0] で、あらかじめ設定した非劣性マージン (95.6%信頼区間が0を含み、下限が-20%を下回らない) を満たしたことから、カンサイダス®のアムホテリシンBに対する非劣性が検証された。カンサイダス®のアムホテリシンBに対する優越性は認められなかった。

■ 総合効果の有効率 (MITT、主要評価項目)



■ 安全性

カンサイダス®群の臨床症状の副作用発現率は28.9% (33/114例) であり、主なものは発熱8例 (7.0%)、精神神経系7例 (6.1%)、悪寒6例 (5.3%)、臨床検査値の副作用発現率は24.3% (27/111例) であり、主なものは血清カリウム減少11/111例 (9.9%)、血清Al-P増加9/109例 (8.3%)、血清直接ビリルビン増加3/79例 (3.8%) であった。アムホテリシンB群の臨床症状の副作用発現率は58.4% (73/125例) であり、主なものは悪寒33例 (26.4%)、発熱29例 (23.2%)、頻脈、頻呼吸各13例 (10.4%)、臨床検査値の副作用発現率は54.0% (67/124例) であり、主なものは血清カリウム減少29/124例 (23.4%)、血清クレアチニン増加28/124例 (22.6%)、血中尿素増加19/120例 (15.8%) であった。

臨床症状の重篤な副作用はカンサイダス®群で1例 (静脈血栓症)、アムホテリシンB群で16例 (急性腎機能不全6例、高血圧4例、気管支収縮、頻脈各2例等) にみられた。臨床検査値の重篤な副作用はカンサイダス®群で発現せず、アムホテリシンB群で2例 (血清クレアチニン増加1例、白血球数減少、好中球数減少、血清総ビリルビン増加、AST増加、ALT増加及びAl-P増加1例) にみられた。臨床症状の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で3例 (腎機能不全、発熱、呼吸困難各1例)、アムホテリシンB群で21例 (急性腎機能不全、腎機能不全各4例、気管支収縮、悪寒、発熱、高血圧、頻脈、発疹各2例等) にみられた。臨床検査値の投与中止に至った副作用はカンサイダス®群で1例 (血清クレアチニン増加及び血中尿素窒素増加)、アムホテリシンB群で14例 (血清クレアチニン増加10例、AST増加、ALT増加各3例、血中尿素窒素増加2例等) にみられた。副作用による死亡例は、アムホテリシンB群の1例 (心停止) のみであった。

海外第Ⅱ相臨床試験成績〈成人〉

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^{7)、8)} (海外データ)

7) Maertens J, et al., *Clin Infect Dis*, 2004; 39: 1563-1571.

(利益相反: MSD社は本試験に資金提供。Raad、Patterson、DenningはMSD社から研究助成金を受領。Maertens、Raad、Boogaerts、Patterson、DenningはMSD社のコンサルタント又はスピーカー。WalthはMSD社のアワードを受賞。Sable、Kartsonis、Ngai、TaylorはMSD社研究所員。)

8) 承認時評価資料 (侵襲性アスペルギルス症を対象とした海外臨床試験: 019試験)

試験方法

目的	アムホテリシンB又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者でのカンサイダス [®] の安全性、忍容性及び有効性を検討する。
対象	アムホテリシンB (リボソーム製剤含む) 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者102例
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
投与方法	カンサイダス [®] : 50mg (投与初日のみ70mg) を1日1回、約1時間かけて点滴静注 * 投与期間: 28～90日間の治療を行い、臨床症状の解消から7日間以上、好中球減少の解消後14日間以上治療を継続。
評価項目	主要評価項目: カンサイダス [®] 最終投与日の総合効果 (画像診断効果を含む臨床症状効果) が有効 (「改善」又は「ほぼ改善」と判定された場合と定義) であった患者の割合 〈有効の定義〉 ・改善: 侵襲性アスペルギルス症に起因する全ての徴候・症状の消失及び画像所見又は気管支鏡検査所見の異常の消失 ・ほぼ改善: 侵襲性アスペルギルス症に起因する全ての徴候・症状の臨床的意義のある改善及び画像所見 (50%以上) 又は気管支鏡検査所見の異常の顕著な改善 安全性評価項目: 安全性 (副作用発現率 等)
解析計画	有効性の主要評価項目である総合効果について、MITT集団を対象とした治験責任医師による評価及びMITT集団のうち最初に登録された90例を対象とした独立有効性評価委員会による評価を実施し、有効率及び2項分布に基づく正確な95%信頼区間を算出した。また、前治療の無効／不耐の患者等に層別した有効率、EP (evaluable-patients) における有効率も算出した。なお、前治療の無効は7日間以上の標準治療で病状が進行又は治療を失敗した患者と定義した。主要な安全性解析として、有害事象及び臨床的に意味のある臨床検査値異常を集計した。 EP: MITT解析対象のうち、他の抗真菌薬の併用なし、有効性の評価に影響を及ぼしうるプロトコルからの逸脱なし、治療終了後に適切な臨床評価を実施、カンサイダス [®] を7日以上投与の条件を満たした患者を対象とした。
安全性解析対象例数	102例
有効性解析対象例数	83例* [MITT]

MITT: 侵襲性アスペルギルス症と診断 (確定診断例又は臨床診断例) され、治験薬が1回以上投与された患者

※最初に組み入れられた90例が有効性評価委員会により評価され、診断基準が不適格の5例及び評価データのない2例を除外した83例を評価対象とした

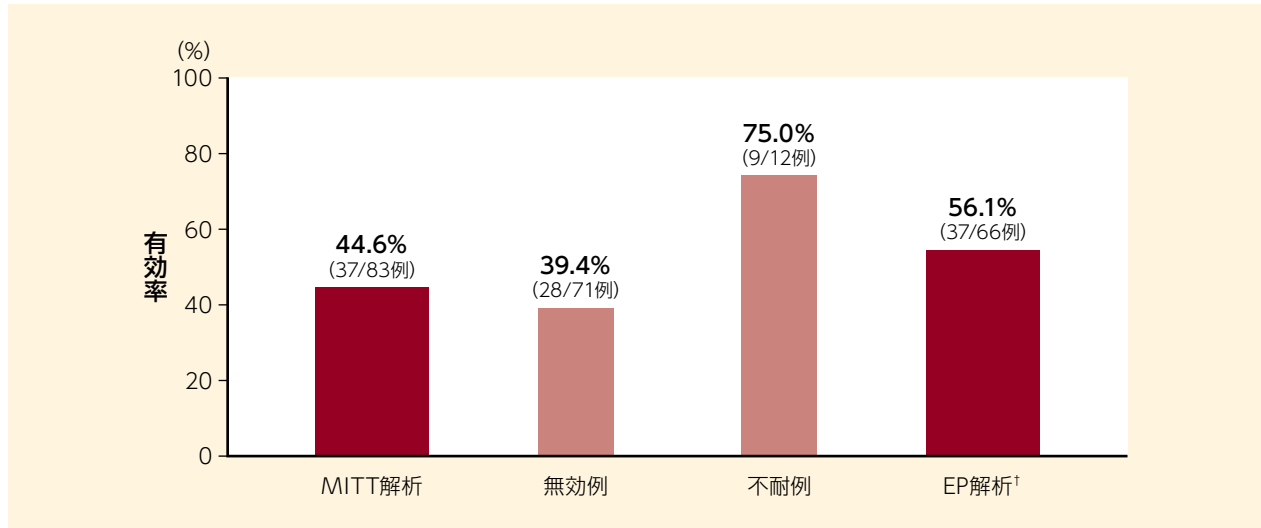
8. 重要な基本的注意 — 抜粋 —

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

■ 有効性

カンサイダス®50mg（投与初日のみ70mg）投与により臨床症状における「改善」又は「ほぼ改善」と判定された患者の割合は44.6%（37/83例）であった。

■ 総合効果の有効率（MITT、主要評価項目）



†EP解析：MITT解析対象のうち、他の抗真菌薬の併用なし、有効性の評価に影響を及ぼしうるプロトコルからの逸脱なし、治療終了後に適切な臨床評価を実施、カンサイダス®を7日以上投与の条件を満たした患者を対象とした。

■ 安全性

カンサイダス®50mg（投与初日のみ70mg）投与による臨床症状の副作用発現率は13.7%（14/102例）であり、主なものは無力症/疲労、発熱、注入静脈合併症、悪心、嘔吐、潮紅、発疹各2例（2.0%）であった。臨床検査値の副作用発現率は14.1%（14/99例）であり、主なものは尿蛋白増加3/87例（3.4%）、血清Al-P増加、血清クレアチニン増加各2/98例（2.0%）、好酸球数増加2/91例（2.2%）であった。

臨床症状の重篤な副作用は1例（肺浸潤）、臨床検査値の重篤な副作用は1例（高カルシウム血症）にみられた。臨床症状の投与中止に至った副作用は1例（肺浸潤）、臨床検査値の投与中止に至った副作用は1例（血清クレアチニン増加）にみられた。副作用による死亡例は認められなかった。

国内第Ⅱ相臨床試験成績〈小児〉

侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症患者を対象とした国内臨床試験⁹⁾

9) 承認時評価資料 (侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症 (小児) を対象とした国内臨床試験 : 074 試験)

試験方法

目的	カンサイダス®の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
対象	カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者 (3ヵ月～17歳) 20例
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
投与方法	カンサイダス® : 50mg/m ² (投与初日のみ70mg/m ² 、ただし1日用量として70mgを超えない) を1日1回、約1時間かけて点滴静注 投与期間 : 食道カンジダ症では7～28日間、侵襲性カンジダ症では14～56日間、アスペルギルス症では14～84日間とした。 最終投与後は14日間の追跡調査を実施した。
評価項目	有効性の主要評価項目 : カンサイダス®最終投与日の総合効果が「有効」であった患者の割合 〈有効の定義〉 食道カンジダ症 : 臨床症状効果及び画像診断 (内視鏡検査) 効果がともに有効 侵襲性カンジダ症 : カンジダ血症…臨床症状効果 (血清学的効果を含む) 及び真菌学的効果がともに有効 その他の侵襲性カンジダ症 (カンジダ血症を除く)…臨床症状効果 (血清学的効果を含む) 及び画像診断効果又は真菌学的効果がともに有効 アスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ) : 臨床症状効果 (血清学的効果を含む) 及び画像診断効果がともに有効 安全性評価項目 : 副作用発現率 等
解析計画	有効性の主要評価項目であるカンサイダス®最終投与日の総合効果の有効率は、最大の解析対象集団 (FAS) を対象として疾患分類 (侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症、アスペルギルス症) ごとに算出した。各疾患分類の評価対象例数が10例以上の場合には、Clopper-Pearsonによる正確な95%信頼区間を算出した。主要な安全性解析として、副作用発現率を集計した。
安全性解析対象例数	20例
有効性解析対象例数	20例 [FAS]

FAS : カンジダ属若しくはアスペルギルス属による深在性真菌症 (食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症) と診断された又は強く疑われ、試験薬が1回以上投与された患者

5. 効能又は効果に関連する注意 ―抜粋―

〈侵襲性カンジダ症〉

5.4 カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外における検討は行われていない。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈侵襲性アスペルギルス症〉

5.5 他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。

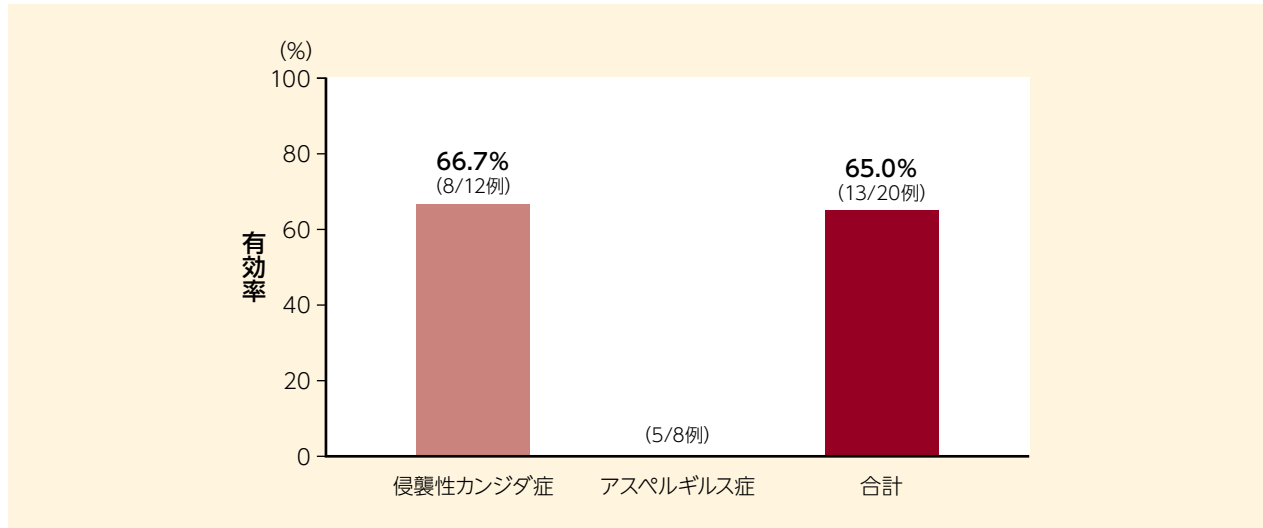
8. 重要な基本的注意 ―抜粋―

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

■ 有効性

カンサイダス®50mg/m² (投与初日のみ70mg/m²) 投与により、侵襲性カンジダ症では66.7% (8/12例)、アスペルギルス症では8例中5例で有効と判定された。

■ 疾患別の総合効果の有効率 (FAS、主要評価項目)



■ 安全性

カンサイダス®50mg/m² (投与初日のみ70mg/m²) 投与による臨床症状の副作用発現率は40.0% (8/20例) であり、主なものは肝機能異常3例 (15.0%) であった。臨床検査値の副作用発現率は30.0% (6/20例) であり、主なものはALT増加5例 (25.0%)、AST増加4例 (20.0%)、血中LDH増加、γ-GTP増加各2例 (10.0%) であった。

臨床症状の重篤な副作用及び臨床検査値の重篤な副作用は発現せず、臨床症状の投与中止に至った副作用は3例 (肝機能異常3例)、臨床検査値の投与中止に至った副作用は1例 (血中LDH増加及びCRP増加) にみられた。副作用による死亡例は認められなかった。

海外第Ⅱ相臨床試験成績〈小児〉

1. カンジダ症及び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^{10)、11)} (海外データ)

10) Zaoutis TE, et al., *Pediatrics*, 2009; 123: 877-884.

(利益相反: SteinbachはMSD社のコンサルタント又はスピーカーで、研究助成金を受領。Gamba、Petrecz、Taylor、Strohmaier、Chow、Kartsonis、NgaiはMSD社社員。その他の著者は研究助成金をMSD社から受領。)

11) 承認時評価資料 (カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症 (小児) を対象とした海外臨床試験: 043試験)

試験方法

目的	カンサイダス®の安全性、忍容性及び有効性を検討する。
対象	カンジダ症又はアスペルギルス症の小児患者 (3ヵ月～17歳) 49例
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
投与方法	カンサイダス®: 50mg/m ² (投与初日のみ70mg/m ² 、ただし1日用量として70mgを超えない) を1日1回、約1時間かけて点滴静注 投与期間: 最長87日間とした。
評価項目	主要評価項目: カンサイダス®最終投与日の総合効果が「有効」であった患者の割合 (有効の定義) ・ 侵襲性アスペルギルス症: 臨床症状効果 (画像診断効果、その他の関連情報を含む) が治癒又はほぼ改善 ・ 侵襲性カンジダ症: 臨床症状効果 (画像診断効果を含む) が治癒又はほぼ改善、かつ真菌学的効果が有効 (消失又は推定消失) ・ 食道カンジダ症: 臨床症状効果 (症状及び内視鏡検査効果を含む) が治癒又はほぼ改善 安全性評価項目: 副作用発現率 (侵襲性アスペルギルス症、侵襲性カンジダ症又は食道カンジダ症と診断され、カンサイダス®が投与された患者において、治験薬投与期間中及び投与終了後14日間に1件以上の臨床症状又は臨床検査値の副作用が発現した患者の割合) 等
解析計画	有効性の主要な解析集団はMITTとして、疾患分類 (侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症) ごとの総合効果の有効率を算出した。総合効果の判定には「有効」あるいは「無効」の2段階を用いて検討した。各疾患分類の評価対象例数が5例以上の場合には、Clopper-Pearsonによる正確な95%信頼区間を算出した。 主要な安全性解析として、臨床症状及び臨床検査値の副作用の発現率を集計した。
安全性解析対象例数	49例
有効性解析対象例数	48例 (侵襲性カンジダ症38例のうち、1例にトリコスポロンが検出されたため、有効性解析対象から除外した) [MITT]

MITT: 侵襲性カンジダ症、食道カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症と診断され、治験薬が1回以上投与された患者

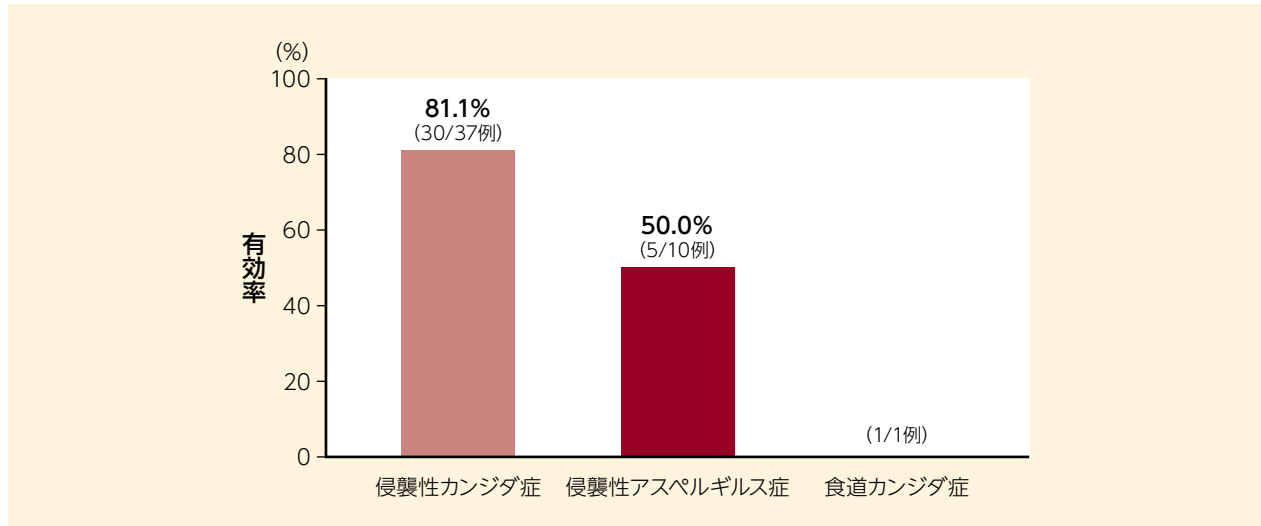
8. 重要な基本的注意 – 抜粋–

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

■ 有効性

カンサイダス® 50mg/m² (投与初日のみ70mg/m²) 投与により、侵襲性カンジダ症では81.1% (30/37例)、侵襲性アスペルギルス症では50% (5/10例) で有効と判定された。食道カンジダ症では、1例中1例で有効と判定された。

■ 疾患別の総合効果の有効率 [MITT、主要評価項目]



■ 安全性

カンサイダス® 50mg/m² (投与初日のみ70mg/m²) 投与による臨床症状の副作用発現率は26.5% (13/49例) であり、主なものは発熱3例 (6.1%)、発疹2例 (4.1%) であった。臨床検査値の副作用発現率は34.7% (17/49例) であり、主なものはAST増加9/48例 (18.8%)、ALT増加7/48例 (14.6%)、血中カリウム減少3/48例 (6.3%) であった。

臨床症状の重篤な副作用及び臨床検査値の重篤な副作用は発現せず、臨床症状の投与中止に至った副作用及び臨床検査値の投与中止に至った副作用も発現しなかった。副作用による死亡例は認められなかった。

2. 持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした海外臨床試験（無作為化二重盲検試験）^{12)、13)} （海外データ）

12) Maertens JA, et al., *Pediatr Infect Dis*, 2010; 29: 415-420. (承認時評価資料)

(利益相反: MSD社は本試験に資金提供。Bourque、Wise、Strohmaier、Kartsonis、ChowはMSD社米国研究員。)

13) 承認時評価資料（持続性発熱性好中球減少症（小児）を対象とした海外臨床試験：044試験）

■ 試験方法

目的	持続性発熱性好中球減少症小児患者の経験的治療として、アムホテリシンBリポソーム製剤を対照薬としたカンサイダス®の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
対象	化学療法又は造血幹細胞移植後の2～17歳の発熱性好中球減少症患者82例
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
投与方法	カンサイダス®: 50mg/m ² (投与初日のみ70mg/m ²) を1日1回、約1時間かけて点滴静注 (70mgを超えないこと) アムホテリシンBリポソーム製剤 ^注 : 3.0mg/kgを1日1回約2時間かけて点滴静注 ※同種造血幹細胞移植又は急性白血病の再発に対する化学療法を受けた高リスク集団と、それ以外の低リスク集団に層別し、2:1の割合でカンサイダス®群とアムホテリシンBリポソーム製剤群に割り付けた。 ※投与期間は、真菌感染が確定していない場合、最大28日間とし好中球減少症の回復（絶対好中球数 $\geq$ 500/ μ L）から72時間後まで試験薬を投与し、真菌感染が確定した場合、14～90日間の範囲で好中球減少症及び症状の回復から7日間以上試験薬を投与することとした。試験責任医師等の判断に基づいて変更を可能とした。
評価項目	主要評価項目：以下の5つの基準を全て満たす総合効果（有効又は無効の2段階評価）で有効と判定された患者の割合 (1) ベースライン侵襲性真菌症（存在した場合）に対して有効である (2) 試験薬投与終了後7日以内にブレイクスルー侵襲性真菌感染がない (3) 試験薬投与終了後7日間の生存 (4) 試験薬に関連した毒性又は無効による早期の試験薬投与中止がない (5) 好中球減少症の期間中に発熱が解消する 安全性評価項目：副作用発現率（カンサイダス®が投与され、試験薬投与期間中及び治療終了後14日以内に1件以上の臨床症状又は臨床検査値の副作用を発現した患者の割合）等
解析計画	有効性の主要な解析集団はMITTとして、総合効果について各投与群における有効な患者の割合（有効率）とその95%信頼区間（Clopper-Pearson正確信頼区間）を算出した。また、サブグループ解析として、患者のリスク分類（高リスク/低リスク）で調整した各投与群の総合効果の有効率を算出した。主要な安全性解析として、副作用発現率を集計した。
安全性解析対象例数	カンサイダス®群56例、アムホテリシンBリポソーム製剤群26例
有効性解析対象例数	カンサイダス®群56例、アムホテリシンBリポソーム製剤群25例 [MITT]

MITT: 化学療法/造血幹細胞移植の施行歴があり、実施計画書に定めた持続性発熱性好中球減少症の基準を満たし、試験薬が1回以上投与された患者

注) 本邦において「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対して承認されている用法・用量は「体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg（力価）を1日1回、1～2時間以上かけて点滴静注する。」である。海外での初期投与量は、3.0mg/kg/日である。

5. 効能又は効果に関連する注意 — 抜粋— 〈真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症〉

5.1 本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。

- ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
- ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- ・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合

5.2 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

5.3 発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

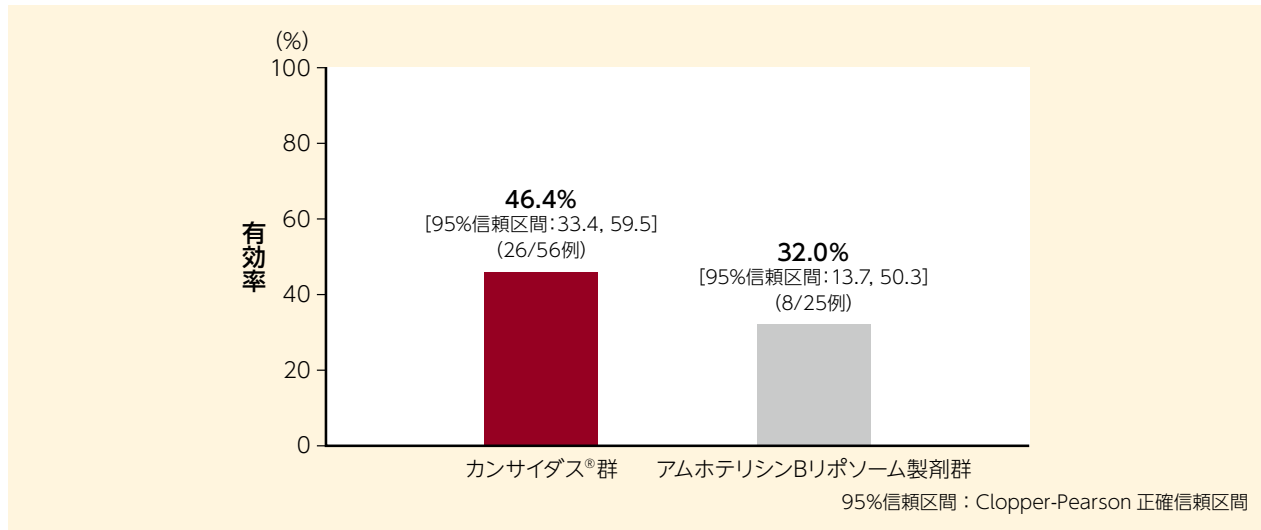
8. 重要な基本的注意 — 抜粋—

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

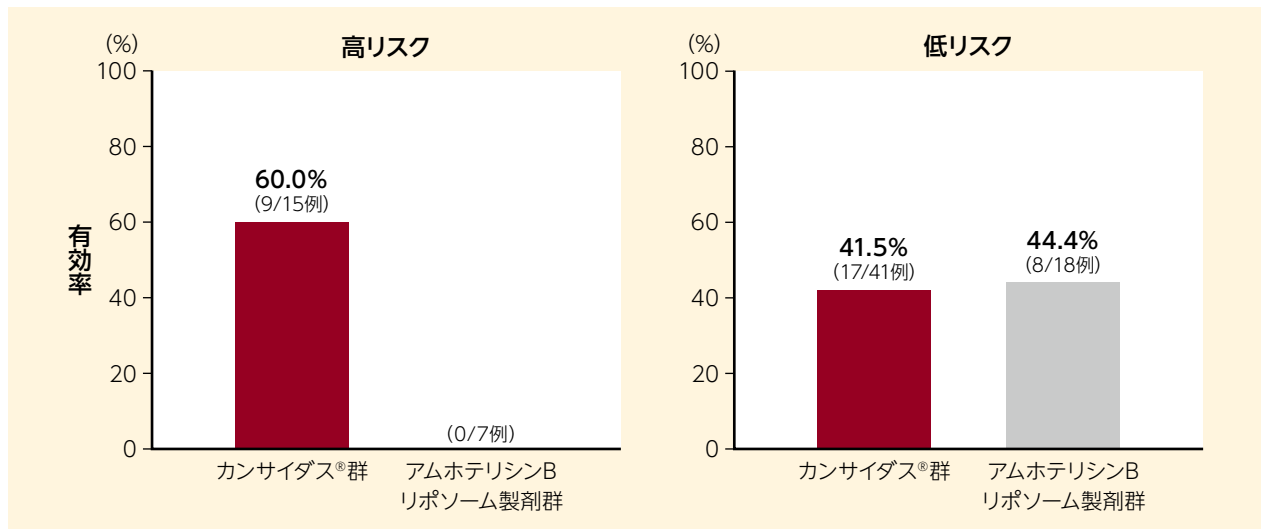
■ 有効性

発熱性好中球減少症患者に対する有効率は、カンサイダス®群では46.4% (26/56例)、アムホテリシンBリポソーム製剤群では32.0% (8/25例) でした。リスク分類別に解析したところ、カンサイダス®群では高リスク集団で60.0% (9/15例)、低リスク集団で41.5% (17/41例) であった。

■ 総合効果の有効率 [MITT、主要評価項目]



■ リスク分類別の有効率 (サブグループ解析)



■ 安全性

カンサイダス[®]群の臨床症状の副作用発現率は48.2% (27/56例) であり、主なものは発熱16例 (28.6%)、頭痛、発疹各5例 (8.9%)、臨床検査値の副作用発現率は10.7% (6/56例) であり、主なものはALT増加、血中カリウム減少各2例 (3.6%) であった。アムホテリシンBリポソーム製剤群の臨床症状の副作用発現率は46.2% (12/26例) であり、主なものは頻脈3例 (11.5%)、嘔吐、悪寒各2例 (7.7%)、臨床検査値の副作用発現率は19.2% (5/26例) であり、主なものは血中カリウム減少3例 (11.5%) であった。

臨床症状の重篤な副作用はカンサイダス[®]群で1例 (低血圧)、アムホテリシンBリポソーム製剤群で3例 (高ビリルビン血症、口周囲浮腫各1例、喉頭痙攣、血管神経性浮腫、頻脈及び呼吸困難1例) にみられた。臨床検査値の重篤な副作用はカンサイダス[®]群及びアムホテリシンBリポソーム製剤群ともに発現しなかった。臨床症状の投与中止に至った副作用はカンサイダス[®]群で2例 (低血圧、発疹各1例)、アムホテリシンBリポソーム製剤群で3例 (高ビリルビン血症、口周囲浮腫各1例、喉頭痙攣、血管神経性浮腫、頻脈及び呼吸困難1例) にみられた。臨床検査値の投与中止に至った副作用はカンサイダス[®]群及びアムホテリシンBリポソーム製剤群ともに発現しなかった。副作用による死亡例は認められなかった。

血中濃度

1. 単回投与¹⁴⁾

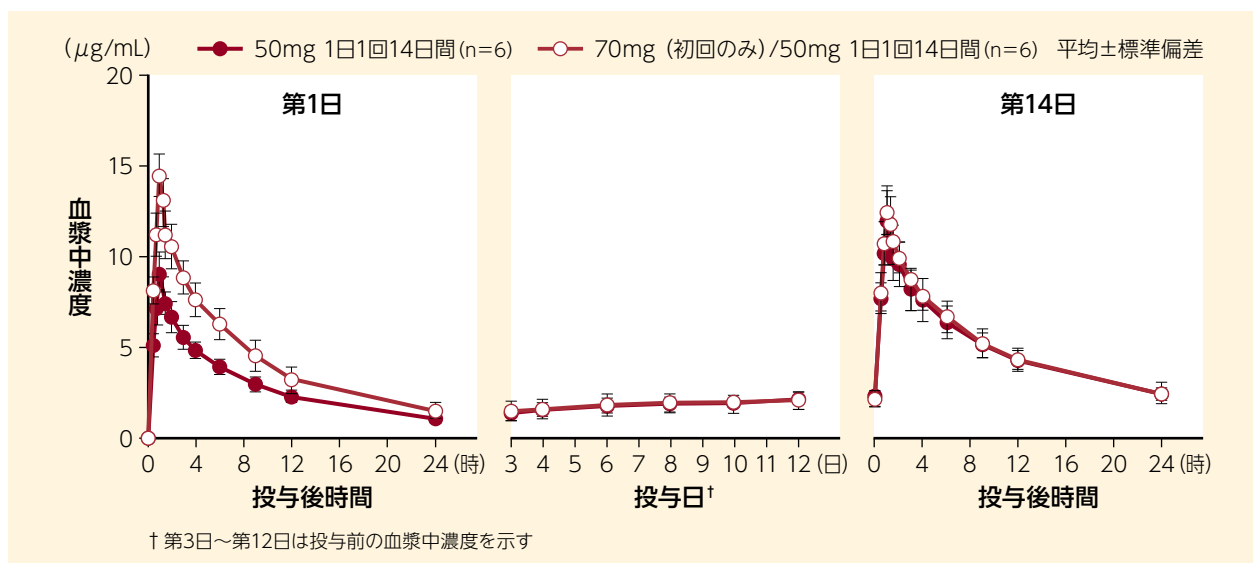
日本人健康成人男性（各用量8例）にカンサイダス®20、40、70、100、150、210mgを約60分間かけて単回静脈内投与した時、血漿中カスポファンギン濃度は投与終了時にピークに達した。また、投与終了後から多相性の消失を示し、 β 相の消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は用量にかかわらず9.62～10.37時間、 γ 相の消失半減期 ($t_{1/2\gamma}$) (150及び210mgのみ算出した) は41.64～41.93時間であった。投与後1時間の血漿中濃度 (C_{1hr})、投与後24時間の血漿中濃度 (C_{24hr}) 及び無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、用量に比例して増加した。血漿クリアランス (CL_p) は8.72～9.24mL/minであり、用量にかかわらずほぼ一定であった。

2. 反復投与

① 日本人健康成人¹⁵⁾

日本人健康成人男性（各用量6例）にカンサイダス®50mg及び100mgを1日1回14日間又は投与初日に70mg、第2日～第14日に50mg（以下、70/50mg）を1日1回反復静脈内投与した。第1日及び第14日の血漿中カスポファンギン濃度は多相性の消失を示し、第14日の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ13.90、16.01、13.77時間であった。第1日に対する第14日の投与後24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-24hr})、 C_{1hr} 、 C_{24hr} の幾何平均比は、50mg投与ではそれぞれ1.69、1.33及び2.17、100mg投与では1.90、1.35及び2.72であり、これらの用量間で曝露増加の程度に顕著な違いはみられなかった。また、70/50mg投与後、第14日の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 、 C_{24hr} は、50mg反復投与後と顕著な違いはみられなかった。

■ 健康成人におけるカンサイダス®反復投与時の平均血漿中濃度の推移



6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

■健康成人におけるカンサイダス®反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	用量	n	第1日		第14日		第14日/第1日	
			幾何平均	90%信頼区間	幾何平均 [†]	90%信頼区間 [‡]	幾何 平均比	90%信頼区間
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	50mg	6	71.09	(64.46, 78.41)	120.03	(109.01, 132.16)	1.69	(1.62, 1.76)
	70/50mg [§]	6	106.61	(94.73, 119.98)	123.58	(111.60, 136.84)	1.16	(1.13, 1.19)
	100mg	6	141.19	(132.64, 150.30)	268.60	(243.45, 296.34)	1.90	(1.80, 2.00)
C _{1hr} ($\mu\text{g/mL}$)	50mg	6	8.93	(7.97, 10.01)	11.90	(10.68, 13.27)	1.33	(1.28, 1.39)
	70/50mg [§]	6	14.44	(13.49, 15.45)	12.41	(11.25, 13.69)	0.86	(0.81, 0.91)
	100mg	6	17.21	(15.46, 19.15)	23.29	(21.73, 24.96)	1.35	(1.29, 1.43)
C _{24hr} ($\mu\text{g/mL}$)	50mg	6	1.14	(0.94, 1.38)	2.48	(2.22, 2.78)	2.17	(1.99, 2.38)
	70/50mg [§]	6	1.53	(1.21, 1.94)	2.51	(2.08, 3.02)	1.64	(1.49, 1.81)
	100mg	6	2.28	(1.90, 2.73)	6.20	(5.25, 7.33)	2.72	(2.46, 3.01)
t _{1/2β} (hr)	50mg	6	—	—	13.90	(1.56)	—	—
	70/50mg [§]	6	—	—	13.77	(1.99)	—	—
	100mg	6	—	—	16.01	(2.87)	—	—

† t_{1/2 β} は調和平均

‡ t_{1/2 β} はジャックナイフ標準偏差

§ 第1日：70mg、第2日～第14日：50mg/日

|| 被験者数

②日本人健康成人¹⁶⁾

日本人健康成人男性（各用量12例）にカンサイダス®を投与初日に70mg、第2日～第14日に40mg（以下、70/40mg）又は50mg（以下、70/50mg）を1日1回反復静脈内投与した。第14日のAUC_{0-24hr}、C_{1hr}及びC_{24hr}は70/40mgに比べ、70/50mgの方が28%～36%高く、第14日のt_{1/2 β} は、70/40mgで11.57時間、70/50mgで10.85時間であった。なお、70/50mg投与では第2日までに定常状態に達した。

③日本人及び外国人小児患者^{9)、17)、18)}

17) Li CC, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2011; 55: 2098-2105.
(利益相反: Li、Sun、Dong、Bi、Desai、Dockendorf、Kartsonis、Ngai、Bradshaw、StoneはMSD社研究所員。)

日本人及び外国人小児患者にカンサイダス®を投与初日に70mg/m² (体表面積^{注)})、投与2日目以降50mg/m² (ただし1日用量として70mgを超えない)、1日1回約60分間かけて反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、3ヵ月未満の小児患者のカンサイダス®の投与量は1日1回25mg/m²で、アムホテリシンB製剤と併用投与した。

■日本人及び外国人小児患者におけるカンサイダス®反復投与時の薬物動態パラメータ (外国人データ含む)

薬物動態パラメータ	日本人小児患者		外国人小児患者	
	n	幾何平均 (95%信頼区間)	n	幾何平均 (95%信頼区間)
0～2ヵ月 [†]				
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	—	—	—	—
C _{1hr} (μg/mL)	—	—	12	11.1 [‡] (8.8, 13.9)
C _{24hr} (μg/mL)	—	—	11	2.4 [‡] (1.8, 3.4)
3ヵ月～1歳				
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	—	—	10	142.60 (116.68, 174.29)
C _{1hr} (μg/mL)	—	—	10	18.39 [§] (15.13, 22.35)
C _{24hr} (μg/mL)	—	—	10	1.90 [§] (1.42, 2.54)
2～11歳				
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	202.43 (159.74, 256.53)	35	145.99 (131.14, 162.52)
C _{1hr} (μg/mL)	9	25.96 [§] (20.20, 33.36)	55	17.17 [§] (15.80, 18.66)
C _{24hr} (μg/mL)	10	3.62 [§] (2.38, 5.50)	57	2.41 [§] (2.13, 2.72)
12～17歳				
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	7	148.26 (93.86, 234.18)	22	142.64 (124.59, 163.30)
C _{1hr} (μg/mL)	8	15.88 [§] (10.25, 24.60)	29	15.12 [§] (13.48, 16.95)
C _{24hr} (μg/mL)	8	3.01 [§] (1.87, 4.85)	30	2.96 [§] (2.50, 3.50)

[†] 侵襲性カンジダ症と診断された又は強く疑われた3ヵ月未満の小児患者に対してカンサイダス®25mg/m²を約1時間かけて1日1回投与した。

全ての小児患者でアムホテリシンB製剤が併用投与された。

[‡] 投与4日に得られた投与開始後1時間又は24時間の血漿中濃度

[§] 投与4～14日に得られた投与開始後1時間又は24時間の血漿中濃度の幾何平均

^{||} 投与3～14日に得られた投与開始後1時間又は24時間の血漿中濃度の幾何平均

—: データなし

注) 患者の体表面積 (BSA) は以下に示すMosteller式により算出した。 BSA: Body Surface Area (体表面積)

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長}(cm) \times \text{体重}(kg)}{3,600}}$$

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

〈小児〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mg/m² (体表面積) を、投与2日目以降は50mg/m² (体表面積) を1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。なお、1日1回50mg/m² (体表面積) の投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m² (体表面積) まで増量することができる。いずれの場合も1日用量として70mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意 — 抜粋 —

〈小児〉

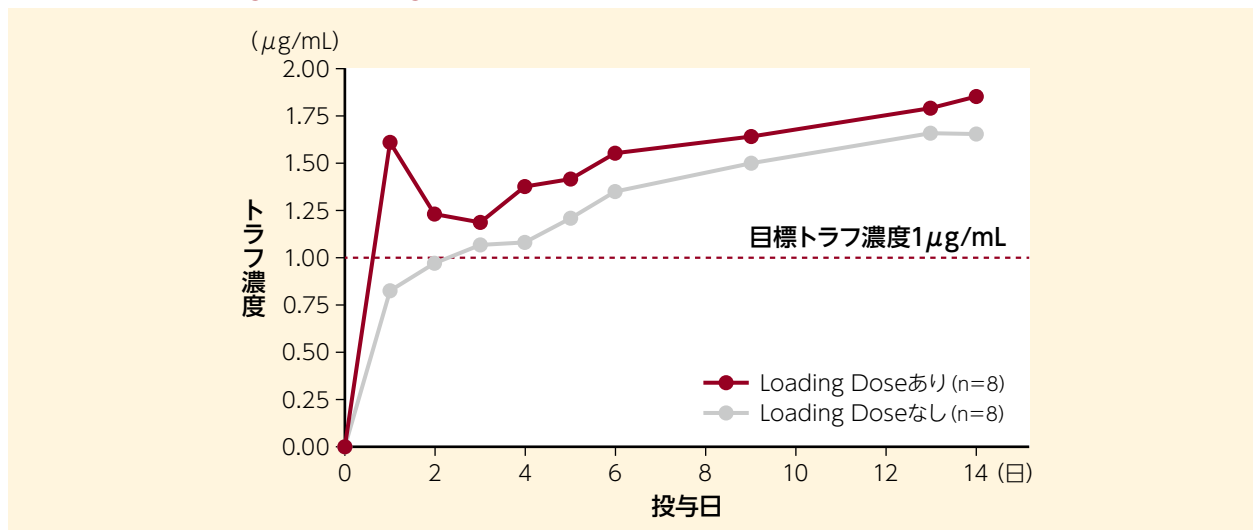
7.3 3ヵ月未満の患者では血中濃度が高くなる可能性があるため、3ヵ月未満の患者に投与する際は減量を考慮すること。[16.1.2参照]

④ 外国人健康成人 (外国人データ)¹⁹⁾

19) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46: 739-745.
(利益相反: Stone, Holland, Wickersham, Sterrett, Schwartz, Bonfiglio, Hesney, Winchell, DeutschはMSD社研究所員。)

健康成人を対象としたカンサイダス®の反復投与試験において、投与初日に負荷用量を投与せず、50mgを1日1回14日間投与した場合、最初の2日間は目標トラフ濃度 ($1\mu\text{g/mL}$) に達しないが、投与初日に負荷用量70mgを投与することにより、試験期間全体を通して目標トラフ濃度を上回ることが示された。

■ 健康成人におけるカンサイダス® 50mg 1日1回60分間反復投与時の平均トラフ濃度 ー投与初日のLoading Dose (70mg) の有無別ー (外国人データ)



Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46: 739-745.

■ 患者における薬物動態²⁾

深在性真菌症成人患者に、カンサイダス®を投与初日に70mg又は50mg、第2日以降に50mg投与した時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

■ 日本人深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相試験の薬物動態解析より得られた薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	n†	幾何平均	幾何平均の標準偏差	中央値	範囲
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	42	144.86	47.44	146.82	(87.21~316.59)
C _{1hr} ($\mu\text{g/mL}$)	54	11.25	2.97	11.64	(5.77~20.32)
C _{24hr} ($\mu\text{g/mL}$)	58	3.15	1.49	3.08	(1.13~9.02)

† 被験者数

■ 分布

1. 組織分布 (外国人データ)²⁰⁾

20) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 815-823.
(利益相反: Stone, Xu, Winchell, Deutsch, Pearson, Migoya, Mistry, Xi, Miller, Sandhu, Singh, deLunaはMSD社研究所員。)

健康成人男性に [^3H] カスポファンギン70mg (200 μCi) を単回静脈内投与した時、マスバランスの結果から、組織中放射能は投与後36~48時間に最大となり、投与量の約92%に達すると考えられた。

2. 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²⁰⁾

[^3H] カスポファンギンの血漿蛋白結合率を超遠心法によりヒトコントロール血漿を用いて検討した。0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ の血漿中濃度範囲において、血漿蛋白結合率は約96.5%であり、濃度依存性は認められなかった。

3. 血球移行性 (*in vitro*)^{20), 21)}

[³H] カスポファンギンの血球移行性を健康成人から採取した新鮮血を用いて検討した。0.1～100 $\mu\text{g/mL}$ の血漿中濃度範囲において、平衡下での血液／血漿中濃度比は0.72であり、カスポファンギンは赤血球への移行性が少ないことが示された。

4. 胎盤移行性 (ウサギ、ラット)²¹⁾

妊娠ニュージーランドホワイトウサギに妊娠7日から妊娠20日までカスポファンギン5mg/kg/日を静脈内投与した。妊娠20日の投与4及び24時間後の平均胎児血漿中カスポファンギン濃度はそれぞれ0.71及び0.43 $\mu\text{g/mL}$ で、母動物の血漿中濃度の5及び29%であった。また、妊娠ラットに妊娠6日から妊娠20日までカスポファンギン5mg/kg/日を静脈内投与した。妊娠20日の投与4及び24時間後の平均胎児血漿中カスポファンギン濃度はそれぞれ0.62及び0.32 $\mu\text{g/mL}$ で、母動物の血漿中濃度の約3及び18%であった。カスポファンギンはウサギ及びラットの胎盤を通過することが示された。

5. 乳汁移行性 (ラット)²¹⁾

ラットに妊娠6日から授乳14日までカスポファンギン5mg/kg/日を静脈内投与した。投与4時間後における母動物の血漿及び乳汁中カスポファンギン濃度はそれぞれ19.53及び2.59 $\mu\text{g/mL}$ であった。乳汁中濃度は血漿中濃度の約13%に相当し、カスポファンギンは血漿から乳汁中へ移行することが示された。

代謝 (外国人データ、*in vitro*)²⁰⁾

カスポファンギンは加水分解及びN-アセチル化によって緩徐に代謝される。 [³H] カスポファンギン70mgを健康成人に静脈内投与した時、投与後24時間まで血漿中の放射能のほとんどを未変化体が占めており、非酵素的に加水分解によって生じた開環ペプチド体がわずかに認められた。また、環状ペプチドを構成するアミノ酸への加水分解及びその誘導体への代謝によってジヒドロキシホモチロシン及びN-アセチルジヒドロキシホモチロシン等が生成された。

排泄 (外国人データ)²⁰⁾

健康成人男性に [³H] カスポファンギン70mg (200 μCi) を単回静脈内投与した時、投与後27日で、投与放射能の約41%が尿中、約34%が糞中に排泄された。未変化体の尿中排泄量は投与量の約1.4%とわずかであった。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 — 抜粋 —

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。ラットでは母動物に毒性があらわれる用量 (5mg/kg/日) で、胎児体重の減少並びに頭蓋及び体躯の不完全骨化発現率の増加が認められている。さらに、同用量で頸肋の発現率増加がみられている。動物試験 (ラット、ウサギ) で、胎盤通過が認められている。

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。ヒトの母乳中に移行するか否かは不明である。ラットでは乳汁移行が認められている。

腎機能障害患者の薬物動態 (外国人データ)²²⁾

腎機能障害患者36例に、カンサイダス®70mgを60分間かけて単回静脈内投与した。軽度の腎機能障害はカンサイダス®の薬物動態に影響を及ぼさず、中等度、進行性及び末期の腎機能障害は薬物動態に中等度の影響を及ぼした。

腎機能の程度分類

	Ccr (mL/min)
軽度腎機能障害	50～80
中等度腎機能障害	31～49
進行性腎機能障害	5～30
末期腎機能障害	10mL/min未満かつ人工透析あり

腎機能障害患者及び健康成人男性にカンサイダス®70mgを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ (外国人データ)

健康成人男性を対象とした単回投与試験 (001試験) の健康成人及び011試験の腎機能が正常であった被験者を併合

薬物動態パラメータ	幾何平均					幾何平均比			
	健康成人 [†]	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	進行性腎機能障害	末期腎機能障害	軽度／健康成人	中等度／健康成人	進行性／健康成人	末期／健康成人
n [‡]	12 [§]	5	5	8	9				
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL) 90%信頼区間	125.34 —	120.06 —	164.72 —	187.04 —	162.71 —	0.96 (0.78, 1.17)	1.31 (1.07, 1.62)	1.49 (1.24, 1.79)	1.3 (1.09, 1.54)
C _{1hr} (μg/mL) 90%信頼区間	12.54 —	11.46 —	9.92 —	11.82 —	10.35 —	0.91 (0.75, 1.11)	0.79 (0.65, 0.97)	0.94 (0.79, 1.12)	0.83 (0.70, 0.98)
C _{24hr} (μg/mL) 90%信頼区間	1.41 —	1.33 —	2.15 —	2.43 —	2.18 —	0.94 (0.73, 1.20)	1.52 (1.17, 1.97)	1.72 (1.37, 2.16)	1.54 (1.24, 1.91)
CL (mL/min) 90%信頼区間	9.31 —	9.72 —	7.08 —	6.24 —	7.17 —	1.04 (0.85, 1.28)	0.76 (0.62, 0.94)	0.67 (0.56, 0.80)	0.77 (0.65, 0.92)
t _{1/2β} (hr) [¶]	8.67	9.34	12.12	12.48	12.65	—	—	—	—

[†] 001試験の健康成人及び011試験の腎機能が正常であった被験者を併合

[‡] 被験者数

[§] C_{1hr}は欠測によりn=11

^{||} 治験実施施設で調整された、最小二乗平均

[¶] 調和平均 (性別に調整し、β相速度定数の分析に基づく)

対数尺度の平均二乗誤差は、AUC_{0-∞}が0.049、C_{1hr}が0.045、C_{24hr}が0.077、CLが0.049及びβ相の速度定数が0.061であった。

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

8. 重要な基本的注意 一抜粋

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2 参照]

肝機能障害患者の薬物動態（外国人データ）

1. 単回投与²³⁾

軽度肝機能障害患者（Child-Pughスコア5～6）8例、中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）8例に、カンサイダス[®]70mgを60分間かけて単回静脈内投与した。健康成人と比べ、軽度肝機能障害患者ではカンサイダス[®]のAUC_{0-∞}が約55%、中等度肝機能障害患者では約76%増加した。

■軽度及び中等度肝機能障害患者及び健康成人男性にカンサイダス[®]70mgを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

健康成人男性を対象とした単回投与試験及び健康高齢者を対象とした単回投与試験

薬物動態パラメータ	健康成人 (001試験及び022試験)		軽度肝機能障害患者		中等度肝機能障害患者		軽度肝機能障害患者/ 健康成人 [†]	中等度肝機能障害患者/ 健康成人 [†]
	n [‡]	幾何平均*	n [‡]	幾何平均	n [‡]	幾何平均	幾何平均比（90%信頼区間）	
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	24	119.37	8	184.45	8	210.18	1.55 (1.32, 1.86)	1.76 (1.51, 2.06)
C _{1hr} (μg/mL)	23	10.92	8	12.81	8	12.10	1.17 (1.03, 1.33)	1.11 (0.98, 1.26)
C _{24hr} (μg/mL)	24	1.38	8	2.50	8	2.81	1.81 (1.47, 2.22)	2.04 (1.65, 2.51)
CL (mL/min)	24	9.77	8	6.33	8	5.55	0.65 (0.55, 0.76)	0.57 (0.49, 0.66)
t _{1/2β} (hr) [§]	23	9.67 (2.39)	8	11.71 (3.42)	8	15.07 (3.72)	—	—

[†] 001試験及び022試験

[‡] 被験者数

[§] 調和平均（ジャックナイフ標準偏差）

* これらの平均二乗誤差はAUC_{0-∞}、C_{1hr}、C_{24hr}、CL及びt_{1/2β}でそれぞれ0.05、0.0337、0.0897、0.05及び0.000236であった。

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

2. 反復投与²⁴⁾

軽度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア5～6) 8例に、カンサイダス®を投与初日に70mg、第2日～第14日に50mg、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7～9) 8例には、カンサイダス®を投与初日に70mg、第2日～第14日に35mg、60分間かけて1日1回反復静脈内投与した。軽度肝機能障害患者は、健康成人と比べて、第7日及び第14日のカンサイダス®のAUC_{0-24hr}はそれぞれ約26%、約21%増加し、C_{1hr}は健康成人と同程度であり、C_{24hr}はそれぞれ約70%、約44%増加した。中等度肝機能障害患者では、第7日及び第14日のカンサイダス®のAUC_{0-24hr}は健康成人と同程度であり、C_{1hr}はそれぞれ約20%、約23%減少し、C_{24hr}はそれぞれ約71%、約50%増加した。

■軽度及び中等度肝機能障害患者及び健康成人にカンサイダス®70mg (第1日)/50mg又は35mg (第2日～第14日)を反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータ (外国人データ)

薬物動態パラメータ		最小二乗幾何平均値		幾何平均比 (90%信頼区間)	p値 [†]	最小二乗幾何平均値		幾何平均比 (90%信頼区間)	p値 [†]
		軽度肝機能障害患者 (n [†] =8)	健康成人 (n [†] =8)			中等度肝機能障害患者 (n [†] =8)	健康成人 (n [†] =8)		
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	第1日	103.70	88.72	1.17 (1.03, 1.33)	0.053	132.94	106.21	1.25 (1.08, 1.45)	0.020
	第7日	110.71	87.90	1.26 (1.11, 1.43)	0.008	116.89	102.69	1.14 (0.95, 1.36)	0.215
	第14日	107.59	89.26	1.21 (1.04, 1.39)	0.041	116.22	108.27	1.07 (0.90, 1.28)	0.492
C _{1hr} (μg/mL)	第1日	10.87	10.92	1.00 (0.89, 1.11)	0.953	12.58	13.03	0.97 (0.83, 1.12)	0.687
	第7日	9.35	9.03	1.03 (0.93, 1.15)	0.588	8.57	10.75	0.80 (0.69, 0.92)	0.013
	第14日	9.15	9.52	0.96 (0.83, 1.11)	0.633	8.82	11.43	0.77 (0.64, 0.92)	0.025
C _{24hr} (μg/mL)	第1日	1.96	1.30	1.50 (1.20, 1.88)	0.007	3.19	1.58	2.01 (1.64, 2.47)	<0.001
	第7日	2.53	1.49	1.70 (1.36, 2.13)	0.001	3.04	1.78	1.71 (1.32, 2.21)	0.003
	第14日	2.40	1.67	1.44 (1.15, 1.79)	0.014	2.93	1.95	1.50 (1.16, 1.93)	0.015

† 被験者数

† p値はそれぞれ軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人の差に対して算出した。

7. 用法及び用量に関連する注意 – 抜粋 –

〈成人〉

7.1 中等度の肝機能障害を伴う患者に対しては、下表を目安に本剤の用量調節をすること。[16.6.1参照]

Child-Pughスコア	効能又は効果	
	食道カンジダ症	発熱性好中球減少症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症
7～9 (中等度)	35mgを1日1回	投与初日に70mg、投与2日目以降は35mgを1日1回

軽度の肝機能障害 (Child-Pughスコア5～6) を伴う患者に対しては通常の用量を投与する。

重度の肝機能障害 (Child-Pughスコア10以上) を伴う患者に対しては本剤の投与経験がない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[17.1.1、17.1.2参照]

8.2 肝機能障害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。[11.1.2参照]

高年齢者の薬物動態 (外国人データ)²⁵⁾

健康高齢者 (65歳以上) にカンサイダス® 70mg を単回静脈内投与した時、カンサイダス® のAUCは、健康若年成人と比較してわずかに増加した (約28%)。

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者又は侵襲性カンジダ症患者でも同様に、若年成人患者と比較して高齢患者でわずかな年齢の影響が認められた。

健康高齢者及び健康成人男性にカンサイダス® 70mg を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ (外国人データ)

薬物動態パラメータ	健康成人		健康高齢者		健康高齢者/健康成人
	n	幾何平均	n	幾何平均	幾何平均比 (90%信頼区間)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	12	104.79	12	133.81	1.28 (1.08, 1.50)
C _{1hr} (μg/mL)	11 [†]	10.45	12	11.32	1.08 (0.96, 1.23)
C _{24hr} (μg/mL)	12	1.19	12	1.57	1.32 (1.05, 1.65)
CL (mL/min)	12	11.13	12	8.72	0.78 (0.67, 0.92)
t _{1/2β} (hr) [‡]	12	8.71 (2.05)	11 [§]	10.99 (2.11)	—

対数尺度の平均二乗誤差は、AUC_{0-∞}: 0.060 (健康高齢者)、0.049 (健康成人)、C_{1hr}: 0.038 (健康高齢者)、0.024 (健康成人)、C_{24hr}: 0.117 (健康高齢者)、0.096 (健康成人)、CL: 0.060 (健康高齢者)、0.049 (健康成人)

[†] 割付番号0001でのデータ欠測のため

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

[§] 割付番号0111でのデータが除外されたため

^{||} 被験者数

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

薬物相互作用²⁶⁾

*In vitro*試験の結果からカスポファンギンは、肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）の低親和性の基質であることが明らかとなった。また、チトクロームP450（CYP）系薬物代謝酵素の阻害剤ではないことが示された。臨床試験では、カスポファンギンは他の薬剤のCYP3A4代謝を誘導しなかった。カスポファンギンはP-gpの基質ではなく、またCYPによりほとんど代謝されなかった。

シクロスポリンとの併用（外国人データ）²⁷⁾

健康成人にカンサイダス[®]70mgを1日1回反復静脈内投与時にシクロスポリン4mg/kgを単回又は3mg/kgを12時間間隔で2回経口投与した時、カンサイダス[®]の幾何平均比はAUC_{0-24hr}がそれぞれ1.34、1.35で、AUCは約35%増加した。一方、カンサイダス[®]はシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

■カンサイダス[®]反復静脈内投与10日目にシクロスポリンを併用した時のカンサイダス[®]の薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ	カンサイダス®+シクロスポリン		カンサイダス®単独投与		幾何平均比 [†]	幾何平均比 [†] の 90%信頼区間
	n [†]	幾何平均	n [†]	幾何平均		
シクロスポリン4mg/kgを単回経口投与で併用（013試験）						
AUC _{0-24hr} （μg・hr/mL）	8	165.56	5	123.48	1.34	(1.17, 1.54)
C _{1hr} （μg/mL）	8	12.63	5	12.17	1.04	(0.91, 1.18)
C _{24hr} （μg/mL）	8	3.86	5	2.34	1.65	(1.37, 1.98)
シクロスポリン3mg/kgを12時間間隔で2回経口投与により併用 [§] （017試験）						
AUC _{0-24hr} （μg・hr/mL）	—	210.65	—	156.58	1.35	(1.21, 1.49)
C _{1hr} （μg/mL）	—	15.12	—	16.69	0.91	(0.82, 1.00)
C _{24hr} （μg/mL）	—	6.07	—	3.02	2.01	(1.69, 2.39)

[†] 被験者数

[‡] 幾何平均比 = (カンサイダス[®]+シクロスポリン) / (カンサイダス[®]単独投与)

[§] シクロスポリン実薬併用群（4例）及びシクロスポリンプラセボ併用群（5例）の各群から得られたカンサイダス[®]単独投与及びシクロスポリン併用投与時のデータに基づく混合効果モデルによる分散分析（mixed-effects ANOVA）の結果

タクロリムスとの併用（外国人データ）²⁸⁾

健康成人にカンサイダス[®]70mgを1日1回反復静脈内投与時にタクロリムス0.1mg/kgを12時間間隔で2回経口投与した時、タクロリムスの投与後12時間の幾何平均比は、AUC_{0-12hr}が0.80、C_{max}が0.84で、血中濃度は26%減少した。一方、タクロリムスはカンサイダス[®]の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

■カンサイダス[®]反復静脈内投与10日目にタクロリムスを併用した時のタクロリムスの薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ	n [‡]	幾何平均		幾何平均比 [†]	幾何平均比 [†] の90%信頼区間
		カンサイダス [®] +タクロリムス	タクロリムス単独投与		
AUC _{0-12hr} （ng・hr/mL）	12	104.73	131.24	0.80	(0.72, 0.89)
C _{max} （ng/mL）	12	16.03	19.05	0.84	(0.75, 0.95)
C _{12hr} （ng/mL）	12	5.16	6.98	0.74	(0.63, 0.86)

[†] 被験者数

[‡] 幾何平均比 = (カンサイダス[®]+タクロリムス) / (タクロリムス単独投与)

10. 相互作用 — 抜粋 —

10.2 併用注意（併用に注意すること）

シクロスポリン、タクロリムス、リファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン、カルバマゼピン

■ リファンピシンの併用 (外国人データ)²⁹⁾

29) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 4306-4314.
(利益相反: Stone、Migoya、Hickey、Winchell、Deutsch、Ghosh、Freeman、Bi、DesaiはMSD社研究所員。)

健康成人にリファンピシンの前投与なしでカンサイダス[®]50mg (静脈内投与) 及びリファンピシン600mg (経口投与) を1日1回14日間反復併用投与した時、第1日にカンサイダス[®]の幾何平均比はAUC_{0-24hr}が1.61で、AUCは約60%増加した。また、リファンピシンの前投与してあらかじめ定常状態とした上で両剤を併用した際は、カンサイダス[®]の幾何平均比は、C_{24hr}が第1日及び第14日にそれぞれ0.71及び0.69で、C_{24hr}は約30%減少したものの、AUC及びC_{1hr}はいずれもほとんど変化しなかった。一方、カンサイダス[®]はリファンピシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

■ カンサイダス[®]50mgとリファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与した時のカンサイダス[®]の薬物動態パラメータ (外国人データ)

薬物動態パラメータ		カンサイダス® + リファンピシン		カンサイダス® 単独投与		幾何平均比 [†]	幾何平均比 [†] の 90%信頼区間
		n [†]	幾何平均	n [†]	幾何平均		
リファンピシンの前投与なし (032試験)							
第1日	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	10	90.44	10	56.07	1.61	(1.46, 1.79)
	C _{1hr} (μg/mL)	10	7.87	10	7.61	1.03	(0.95, 1.12)
	C _{24hr} (μg/mL)	10	1.91	10	0.71	2.70	(2.20, 3.31)
第14日	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	10	93.35	10	83.17	1.12	(0.97, 1.30)
	C _{1hr} (μg/mL)	9 [§]	9.05	10	8.86	1.02	(0.92, 1.13)
	C _{24hr} (μg/mL)	10	1.30	10	1.50	0.86	(0.65, 1.14)
リファンピシンの前投与あり (リファンピシン定常状態で併用を開始) (035試験)							
第1日	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	14	75.08	12	69.05	1.09	(0.99, 1.20)
	C _{1hr} (μg/mL)	14	8.43	12	8.76	0.96	(0.89, 1.04)
	C _{24hr} (μg/mL)	14	0.76	12	1.07	0.71	(0.58, 0.87)
第14日	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	14	97.89	12	97.14	1.01	(0.91, 1.11)
	C _{1hr} (μg/mL)	14	9.61	12	10.00	0.96	(0.87, 1.06)
	C _{24hr} (μg/mL)	14	1.24	12	1.79	0.69	(0.56, 0.85)

† 被験者数

‡ 幾何平均比 = (カンサイダス[®] + リファンピシン) / (カンサイダス[®] 単独投与)

§ 1例の被験者からC_{1hr}の検体を採取できなかったため、欠測とした。

■ 薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤との併用 (外国人データ)^{17)、30)}

母集団薬物動態解析の結果から、成人患者では薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤 (エファビレンツ、ネビラピン、デキサメタゾン、フェニトイン及びカルバマゼピン) とカンサイダス[®]との併用により、カンサイダス[®]の血中濃度は臨床的に有意に低下する可能性が示唆された。また、小児患者でも薬物クリアランスの誘導作用を有する薬剤 (デキサメタゾン) との併用により、成人患者と同様、カスポファンギンの血中濃度は臨床的に有意に低下する可能性が示唆された。

■ その他の薬剤との併用 (外国人データ)^{31)~34)}

健康成人でイトラコナゾール、アムホテリシンB、ミコフェノール酸モフェチル又はネルフィナビルとカンサイダス[®]を併用した際、カンサイダス[®]の薬物動態はこれらの薬剤の影響を受けなかった。また、カンサイダス[®]はイトラコナゾール、アムホテリシンB及びミコフェノール酸 (ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物) の活性代謝物の薬物動態に影響しなかった。

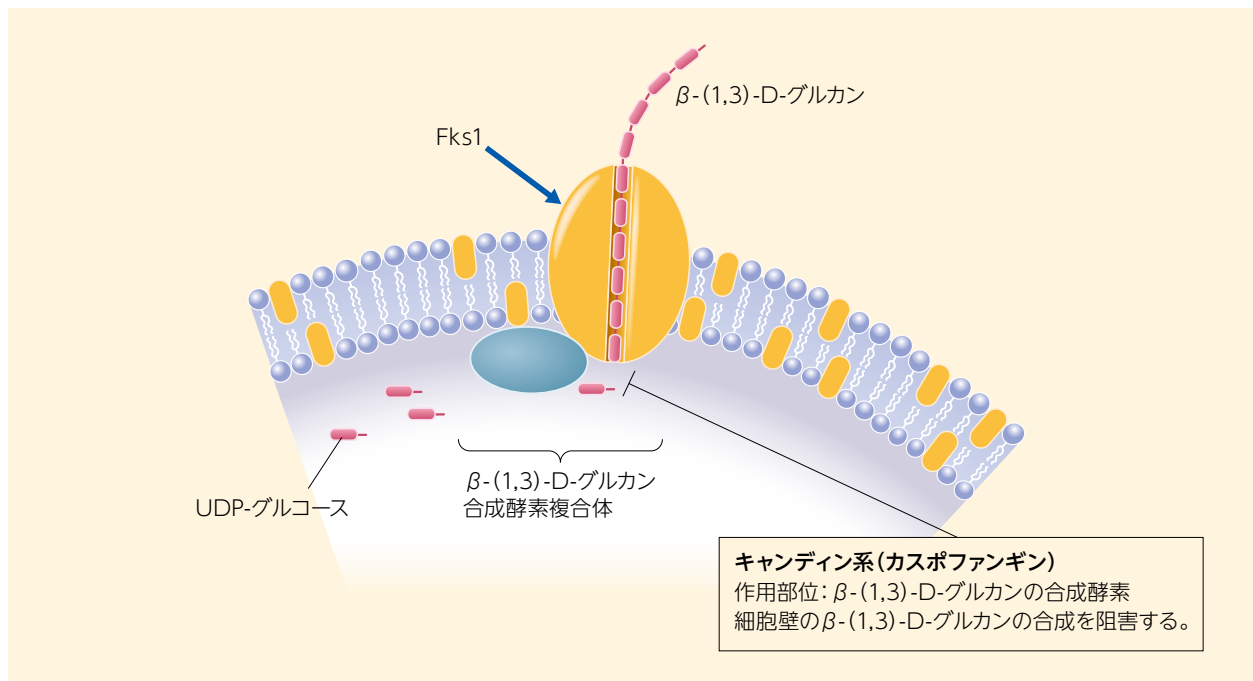
VI 薬効薬理

作用機序

カスポファンギンは、アスペルギルス属、カンジダ属等の細胞膜に存在する β -(1,3)-D-グルカン合成酵素を阻害し、細胞壁の主要構成成分である β -(1,3)-D-グルカンの生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示すと考えられる。なお、哺乳類の細胞には細胞壁が存在しないため、この作用は真菌特異的である³⁵⁾。

35) Kartsonis NA, et al., *Drug Resistance Update*, 2003;6:197-218.
(利益相反：著者は全て米国MSD社研究所員。)

Ⅰ カスポファンギンの作用機序 (推定)



β -(1,3)-D-グルカン合成阻害作用 (in vitro)³⁶⁾

A. fumigatus MF4839及びC. albicans MY1208の膜標品を用いて、カスポファンギンの β -(1,3)-D-グルカン合成に対する阻害作用を、UDP-グルコースの β -(1,3)-D-グルカンへの取り込みに対するカスポファンギンの50%阻害濃度(IC₅₀値)を算出して検討した。カスポファンギンはUDP-グルコースから β -(1,3)-D-グルカンへのグルコースの酵素的転移を阻害し、その時のIC₅₀値は、A. fumigatus MF4839で9.6nM、C. albicans MY1208では0.6nMであった。

6. 用法及び用量

〈成人〉

真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、カスポファンギンとして50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、カスポファンギンとして投与初日に70mgを、投与2日目以降は50mgを1日1回投与する。本剤は約1時間かけて緩徐に点滴静注する。

10. 相互作用 — 抜粋 —

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

シクロスポリン、タクロリムス、リファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン、カルバマゼピン

非臨床試験

1. 真菌の形態変化 (*in vitro*)³⁷⁾

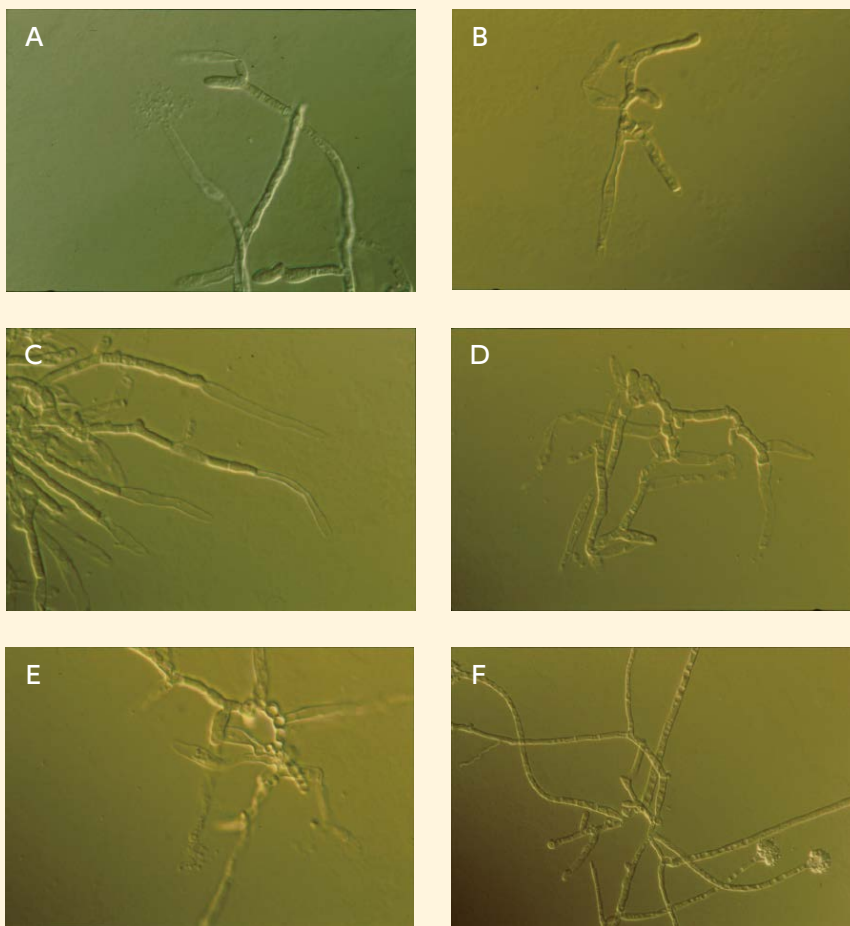
蛍光色素を用いる生細胞測定法及びノマルスキー微分干渉顕微鏡を用いて、*A. fumigatus* MF5668及び*C. albicans* MY1055に対するカスポファンギンの抗真菌作用及び形態に及ぼす影響を検討した。

*A. fumigatus*においては、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のカスポファンギンの処理により、菌糸の先端部及び分岐部の多くの細胞が平坦かつ透明化し、溶菌した像が認められた。*C. albicans*においては、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のカスポファンギンの処理により、形態変化を伴う、溶菌像が認められた。

方法：

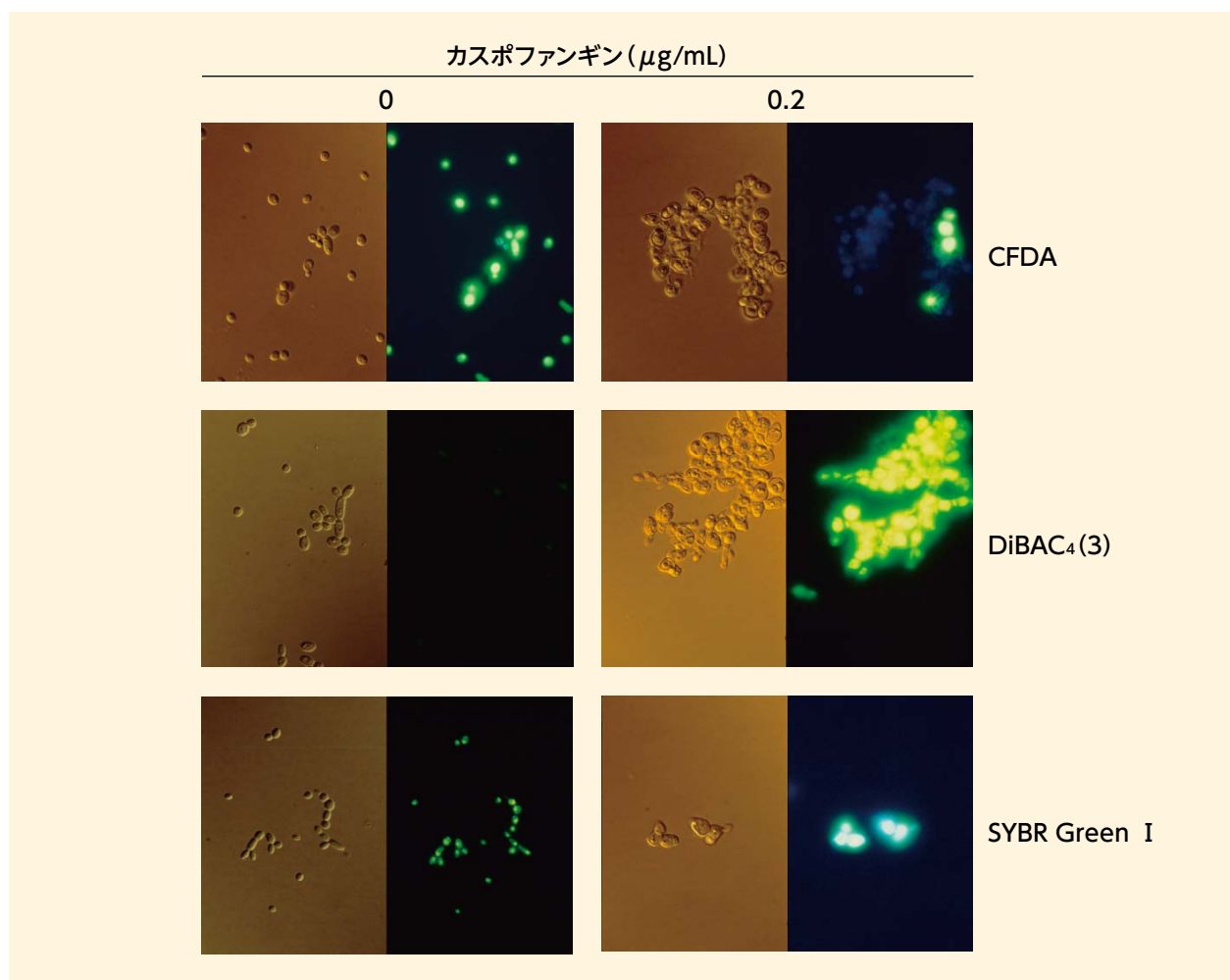
A. fumigatus MF5668及び*C. albicans* MY1055を0.165M MOPS [3- (N-morpholino) propane-sulfonic acid、pH7.0] 添加RPMI-1640培地中で、それぞれ0.3及び0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の被験薬物又は溶媒（蒸留水）とともに、37℃にて*A. fumigatus*では3～15時間、*C. albicans*では15時間培養した。

■ カスポファンギンにより種々の時間処理を行った*A. fumigatus*の顕微鏡写真



カスポファンギン存在下で3 (A)、6 (B)、9 (C)、12 (D)及び15 (E)時間、又はカスポファンギン非存在下 (F)で23時間培養した。*A. fumigatus*においては、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のカスポファンギンの処理により、菌糸の先端部及び分岐部の多くの細胞が平坦かつ透明化し、溶菌した像が認められた。

■ カスポファンギン処理後、各種染色色素により染色した*C. albicans*の顕微鏡写真



*C. albicans*においては、0.2 $\mu\text{g/mL}$ のカスポファンギンの処理により、著しい形態変化を伴う、溶菌像が認められた。また、生細胞染色色素(CFDA)による染色細胞が減少し、死細胞染色色素(DiBAC₄(3)及びSYBR Green I)による染色細胞が増加していた。

2. 臨床分離株に対する抗真菌作用 (*in vitro*)³⁷⁾

① 国内新鮮臨床分離株

2008～2010年に国内第Ⅲ相試験において分離された新鮮臨床分離株（アスペルギルス属15株及びカンジダ属20株）に対する、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

アスペルギルス属（*A. fumigatus*、*A. flavus*及び*A. niger*）に対するカスポファンギンの最小作用濃度（MEC）の幾何平均値は、0.25 µg/mLであった。

カンジダ属（*C. albicans*及び*C. glabrata*）に対するカスポファンギンのMIC値又はその幾何平均値は、0.25～0.5 µg/mL、*C. albicans*に対するカスポファンギンのMIC₉₀値は0.5 µg/mLであった。

〈アスペルギルス属〉
方法：微量液体希釈法 CLSI M38-2A法
測定培地：0.165 M MOPS 添加RPMI-1640培地
培養条件：35℃にて24～48時間培養
MECの判定（カスポファンギン及びミカファンギン）：顕微鏡により菌の形態変化が認められる最小濃度
MICの判定（アムホテリシンB、イトラコナゾール及びボリコナゾール）：目視により完全な（100％）菌の発育阻止が認められる最小濃度

〈カンジダ属〉
方法：微量液体希釈法 CLSI M27-A3法
測定培地：0.165 M MOPS 添加RPMI-1640培地
培養条件：35℃にて24～48時間培養
MICの判定：カスポファンギン、ミカファンギン、フルコナゾール及びボリコナゾールでは目視により明らかな（50％以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度、アムホテリシンBでは目視により完全な（100％）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、50％及び90％以上の株の発育を阻止する濃度（MIC₅₀値及びMIC₉₀値）、並びにMICの幾何平均値を算出

Ⅰ 国内第Ⅲ相試験で分離された新鮮臨床分離株（アスペルギルス属）に対する抗真菌作用

菌種	株数	MEC/MIC	MEC値 (µg/mL)		MIC値 (µg/mL)		
			カスポファンギン	ミカファンギン	アムホテリシンB	イトラコナゾール	ボリコナゾール
<i>A. fumigatus</i>	9	範囲	0.12～0.5	≤0.002～0.008	0.12～1	0.12～0.5	0.12～0.5
		幾何平均値	0.25	0.0049	0.68	0.23	0.21
<i>A. flavus</i>	2	範囲	0.12～0.5	≤0.002～0.004	0.5～1	0.5～>8	0.5～1
		幾何平均値	0.25	0.0028	0.71	2.8	0.71
<i>A. niger</i>	3	範囲	0.25	≤0.002～0.008	0.12～0.25	0.5～1	0.25～1
		幾何平均値	0.25	0.0031	0.16	0.79	0.50
<i>Aspergillus</i> spp.	1	範囲	0.12	0.008	0.25	0.5	0.03

Ⅰ 国内第Ⅲ相試験で分離された新鮮臨床分離株（カンジダ属）に対する抗真菌作用

菌種	株数	MIC値 (µg/mL)					
		薬物	カスポファンギン	ミカファンギン	アムホテリシンB	フルコナゾール	ボリコナゾール
<i>C. albicans</i>	19	範囲	0.06～0.5	0.008	0.12～0.5	≤0.12～1	0.004～0.015
		幾何平均値	0.25	0.0078	0.22	0.29	0.0068
		MIC ₅₀ 値	0.25	0.008	0.25	0.25	0.008
		MIC ₉₀ 値	0.5	0.008	0.25	0.5	0.015
<i>C. glabrata</i>	1	範囲	0.5	0.008	0.25	8	0.25

10株以上の場合は、MIC₅₀値又はMIC₉₀値を算出した。

② 海外臨床分離株

アスペルギルス属及びカンジダ属の海外の臨床分離株についてカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。アスペルギルス属は海外保存臨床分離株、カンジダ属は海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で得られた海外新鮮臨床分離株を用いた。

アスペルギルス属に対し、カスポファンギンのMIC₉₀値は0.2～0.50 µg/mLであり、MICの幾何平均値は0.41～2.72 µg/mLであった。

カンジダ属において、*C. guilliermondii*及び*C. parapsilosis*に対するMIC₉₀値は>8 µg/mLであった。それら以外のカスポファンギンのMIC₉₀値は2 µg/mL以下であった。

〈アスペルギルス属〉

方法：微量液体希釈法 CLSI M38-P法

測定培地：マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加RPMI-1640培地にて調整

培養条件：種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35℃にて24時間培養

MICの判定：目視により菌の明らかな（50%以上）発育阻止が認められる最小濃度とし、90%以上の株の発育を阻止する濃度（MIC₉₀値）及びMICの幾何平均値を算出した。

〈カンジダ属〉

方法：微量液体希釈法 CLSI M27-A法

測定培地：マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加RPMI-1640培地にて調整

培養条件：種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35℃にて24又は48時間培養

MICの判定：目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC₅₀値、MIC₉₀値及びMICの幾何平均値を算出した。

■ CLSI M38-P法により測定したアスペルギルス属の海外保存株のカスポファンギンに対する抗真菌作用

菌種	MIC ₉₀ 値 (µg/mL)	MICの幾何平均値 (µg/mL)
<i>A. fumigatus</i>	0.50 (n=56)	0.73 (n=26)
<i>A. flavus</i>	0.2 (n=13)	2.72 (n=27)
<i>A. nidulans</i>	0.50 (n=13)	0.63 (n=3)
<i>A. niger</i>	0.23 (n=10)	0.41 (n=17)
<i>A. terreus</i>	0.20 (n=11)	0.50 (n=9)

■ CLSI M27-A法により測定したカンジダ属の海外新鮮臨床分離株のカスポファンギンに対する抗真菌作用

菌種	株数	MIC値 (µg/mL)			
		範囲	MIC ₅₀ 値	MIC ₉₀ 値	幾何平均値
<i>C. albicans</i>	771	0.03～>8	0.5	1	0.54
<i>C. glabrata</i>	74	0.25～2	2	2	1.34
<i>C. guilliermondii</i>	44	2～>64 [†]	>8	>8	>8.26
<i>C. kefyr</i>	1	0.5	—	—	—
<i>C. krusei</i>	18	1～2	2	2	1.65
<i>C. lipolytica</i>	7	0.5～2	2	—	1.64
<i>C. lusitaniae</i>	1	1	—	—	—
<i>C. parapsilosis</i>	16	1～>8	4	>8	3.67
<i>C. tropicalis</i>	31	0.25～>8	1	2	>1.09

[†] Trailingがみられた（1～2 µg/mLで80%の増殖阻害がみられた）。

— 値を算出せず

3. 抗真菌作用に及ぼす培養条件 (血清蛋白の影響) (*in vitro*)^{38)、39)}

38) Bartizal K, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41: 2326-2332.
(利益相反: 著者は全て米国MSD社研究所員。)

RPMI-1640培地を用いて測定したカスポファンギンのMIC値は、マウスの血清を50%添加することにより8倍以上増加した。しかし、いずれの培地においても、ヒトの血清を50%まで添加してもカスポファンギンのMIC値は明らかな影響を受けなかった。

■ *C. albicans*のカスポファンギン及びアムホテリシンBに対する感受性に及ぼすマウス及びヒト血清添加の影響

添加	培地	薬物	MIC値 (μg/mL)					
			0%	10%	20%	30%	40%	50%
マウス血清	RPMI-1640	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.50
		アムホテリシンB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50
	YNB	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125
		アムホテリシンB	0.25	0.25	0.50	0.25	0.25	0.25
ヒト血清	RPMI-1640	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	0.125	0.125	0.125	0.25
		アムホテリシンB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50
	YNB	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		アムホテリシンB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

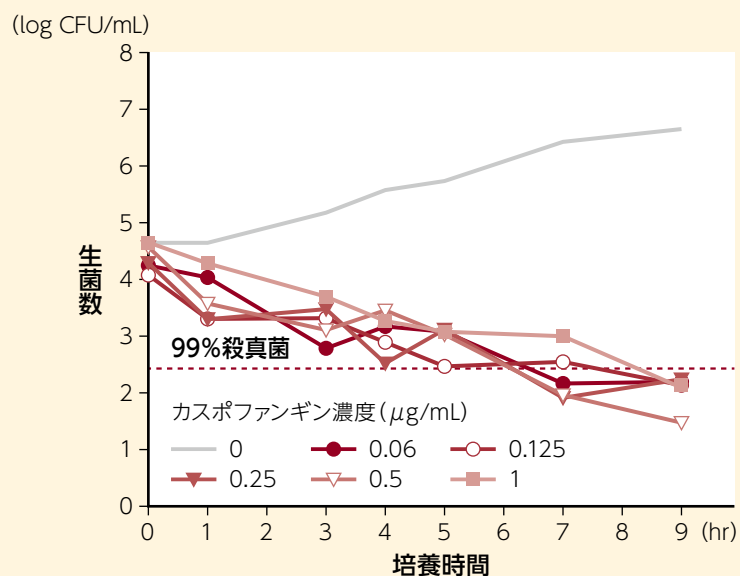
方法: 微量液体希釈法
測定培地: 0.165 M MOPS 添加RPMI-1640培地又はデキストロース添加YNB培地
接種菌量: *C. albicans* MY1055を $1 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ CFU/well
培養条件: 35~37℃にて24時間培養

4. 殺真菌作用 (*in vitro*)³⁷⁾

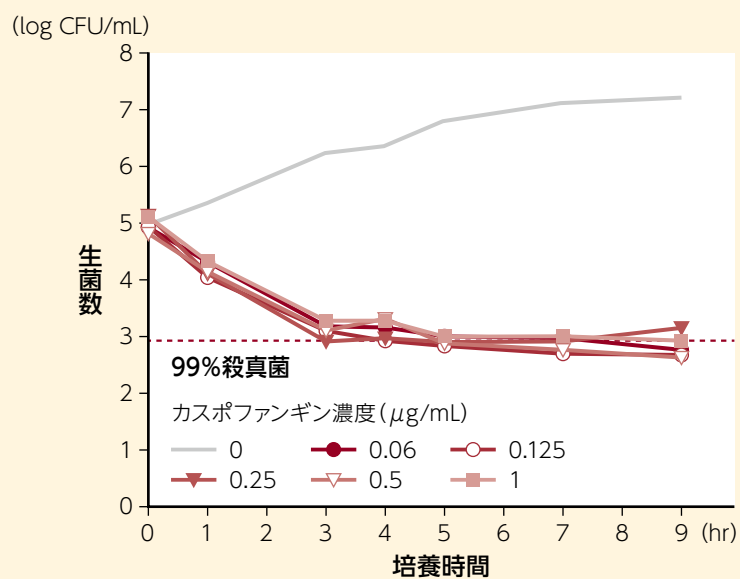
C. albicans MY1055及び*C. tropicalis* CLY545の生菌数の時間推移に及ぼすカスポファンギンの影響をマクロ液体希釈法により検討した。99%殺真菌に要した時間は、*C. albicans*では5.6~8.5時間、*C. tropicalis*では5.4~6.7時間であった。いずれにおいても、MICを超える濃度では、殺真菌速度及び殺真菌時間に濃度依存性はみられなかった。これらの結果から、カスポファンギンはカンジダ属に対して殺真菌作用が示された。

方法: マクロ液体希釈法
測定培地: 1%デキストロース添加YNB液体培地
接種菌量: *C. albicans* MY1055及び*C. tropicalis* CLY545を約 1×10^5 CFU/mL
培養条件: 培養開始後0、1、3、4、5、7、9、24及び30時間の時点でその一部を回収し、SDA培地上に播種した。プレートを35~37℃で24~48時間培養し、コロニー (生菌) 数を算出した。

■ *C. albicans*に対するカスポファンギンの殺真菌作用の濃度及び時間依存性



■ *C. tropicalis*に対するカスポファンギンの殺真菌作用の濃度及び時間依存性



5. In vivo試験³⁸⁾⁻⁴³⁾

38) Bartizal K, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41: 2326-2332. (利益相反: 著者は全て米国MSD社研究所員。)
 40) Bowman JC, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46: 3001-3012. (利益相反: 著者は全て米国MSD社研究所員。)
 41) Abruzzo GK, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41: 2333-2338. (利益相反: 著者は全て米国MSD社研究所員。)
 42) Abruzzo GK, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 2310-2318. (利益相反: 著者は全て米国MSD社研究所員。)
 43) van Vianen W, et al., *J Antimicrob Chemother*, 2006; 57: 732-740. (利益相反: 米国MSD社は本試験に一部資金提供。)

① 疾患動物モデルにおける抗真菌作用 (マウス、ラット)

免疫正常又は免疫抑制の各種疾患動物モデルに対して、カスポファンギンを1日1回、静脈内又は腹腔内に単回又は反復投与した時の生存率又は臓器内生菌数に基づく作用用量 (ED値) は、多くの真菌感染動物モデルで1mg/kg以下であった。

■ 主要な真菌感染動物モデルにおける成績

感染症	動物	用法・用量	作用用量 (mg/kg/回)
播種性 アスペルギルス症	C5欠損マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率 カスポファンギン: ED ₉₀ 値=0.444
	顆粒球減少 マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率 カスポファンギン: ED ₅₀ 値=0.63~1.05、AmB: ED ₅₀ 値=0.65~0.85
	汎血球減少 マウス	1日1回、14日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン: ED ₅₀ 値=0.192~0.245、 AmB: ED ₅₀ 値=0.257~0.264、L-AmB: ED ₅₀ 値=1.225~1.438
	慢性汎血球 減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン: ED ₉₀ 値=0.486~>1、AmB: ED ₉₀ 値=0.753~>1
	C5欠損マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率 カスポファンギン: ED ₉₀ 値=0.602~0.619
肺 アスペルギルス症	汎血球減少 ラット	1日1回、10日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン: 1mg/kg/回投与終了11日後60%、 AmB (静脈内): 1mg/kg/回投与終了11日後<30%
	汎血球減少 マウス	1日1回、4日間 腹腔内遅延	肺内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₀ 値=1.42、MCFG: ED ₉₀ 値=2.34
播種性 カンジダ症	C5欠損マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.04
	C5欠損マウス	単回腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.03、AmB: ED ₉₉ 値=0.14
	C5欠損マウス	単回腹腔内遅延	腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.08、AmB: ED ₉₉ 値=0.13
	免疫正常 マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.166、AmB: ED ₉₉ 値≥0.375 FCZ: ED ₉₉ 値≥25.0
	顆粒球減少 マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.148、AmB: ED ₉₉ 値=0.188、 FCZ: ED ₉₉ 値=2.603
	汎血球減少 マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン: ED ₅₀ 値=0.062~0.113、 AmB: ED ₅₀ 値=0.053~0.222、L-AmB: ED ₅₀ 値=0.180~0.405 腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.119、AmB: ED ₉₉ 値=0.198、 L-AmB: ED ₉₉ 値=1.119
	慢性汎血球 減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン: 1mg/kg/回投与終了21日後80%、 AmB: 1mg/kg/回投与終了21日後100%、 FCZ: 80mg/kg/回投与終了21日後50% 腎臓内生菌数 カスポファンギン: ED ₉₉ 値=0.011~<0.25、 AmB: ED ₉₉ 値=0.141~>1、FCZ: ED ₉₉ 値≤20~>80
	慢性汎血球 減少マウス	1日1回、6日間 静脈内遅延	腎臓内生菌数 カスポファンギン: 1.0mg/kg/回で約3log低下、 MCFG: 2.5mg/kg/回で約3log低下
口腔咽頭及び 消化器カンジダ症	免疫正常 マウス	1日1回、15日間 腹腔内遅延	糞中生菌数 カスポファンギン: 0.5mg/kg/回により減少

ED●: ●%有効用量、AmB: アムホテリシンB、L-AmB: AmBのリポソーム複合体、MCFG: ミカファンギン、FCZ: フルコナゾール

② アゾール系抗真菌薬耐性株に対する抗真菌作用 (*in vivo*)

フルコナゾール耐性 *C. tropicalis* 及び *C. krusei* によるマウス播種性カンジダ症モデルに対して、カスポファンギンはフルコナゾール感受性株と同等の抗真菌作用を示した。

■ フルコナゾール耐性株を含む各種カンジダ属によるC5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、4日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びにED₉₀及びED₉₉値

菌種	接種菌株 (個/マウス)	平均log CFU/g臓器(真菌学的治癒率%)、カスポファンギン(mg/kg/回)							
		0	0.005	0.02	0.09	0.375	1.5	ED ₉₀ 値 (95%信頼区間)	ED ₉₉ 値 (95%信頼区間)
<i>C. albicans</i> MY1750 B-311	4.0×10 ⁴	6.82 (0)	6.79 ^[1] (0)	6.63 (0)	3.81* (20)	2.18* (100)	2.13* (100)	0.02 (0.01, 0.03)	0.05 (0.03, 0.1)
<i>C. albicans</i> MY1585	1.68×10 ⁴	5.88 ^[1] (0)	4.67 ^[1] (0)	5.75 (0)	2.21 (100)	2.17 (80)	2.22 (100)	NE	NE
<i>C. albicans</i> CLY538	1.0×10 ⁵	7.27 (0)	5.34* (0)	4.35* (0)	2.19* (100)	2.17* (100)	NT	0.003 (0.001, 0.004)	0.006 (0.003, 0.009)
<i>C. tropicalis</i> MY1124	5.2×10 ⁵	6.16 (0)	6.56 (0)	5.97 (0)	5.51* (0)	2.26* (60)	2.19* (60)	0.055 (0.04, 0.08)	0.12 (0.09, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> MY1163	1.3×10 ⁵	5.80 (0)	5.99 (0)	5.68 (0)	4.42* (0)	2.25* (100)	2.29* (80)	0.03 (0.02, 0.05)	0.10 (0.07, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> CLY545 (FCZ耐性)	3.6×10 ⁵	6.29 (0)	6.66 (0)	5.73* (0)	5.02* (0)	2.19* (100)	NT	0.05 (0.03, 0.10)	0.30 (0.1, 1.9)
<i>C. glabrata</i> MY1381	1.36×10 ⁸	5.65 (0)	5.24 (0)	5.39 (0)	4.83 (0)	3.64* (0)	3.39* (0)	0.06 (0.01, 0.14)	0.82 (0.3, 6.2)
<i>C. glabrata</i> MY1382	1.48×10 ⁸	5.48 (0)	5.66 (0)	5.15 (0)	3.70* (0)	2.51* (0)	3.29* (0)	0.03 (0.025, 0.04)	0.12 (0.09, 0.16)
<i>C. lusitanae</i> MY1396	1.32×10 ⁷	5.19 (0)	5.27 (0)	5.35 (0)	4.78 (0)	3.85* (0)	2.39* (20)	0.16 (0.10, 0.24)	0.70 (0.4, 1.5)
<i>C. parapsilosis</i> MY1943	1.2×10 ⁷	5.17 (0)	5.11 (0)	5.25 (0)	5.09 (0)	4.79 (0)	3.90* (0)	1.0 (0.5, 4.8)	>1.5
<i>C. krusei</i> CK4935 (FCZ耐性)	8.6×10 ⁷	4.93 (0)	4.83 (0)	4.41 (0)	4.96 (0)	3.98* (0)	NT	NE	NE

[] 1群当たりの例数(他はn=5)

NT: 検討せず

NE: 有意な用量反応関係が認められなかったため、算出できなかった。

* p<0.05で被験薬物非投与群に比して有意差あり(Dunnett検定)

方法:

C5欠損DBA/2Nマウス(n=5)にカンジダ属の菌株を1.68×10⁴~1.48×10⁸の菌数で静脈内接種により感染させた。感染15~30分後より、カスポファンギンを1日2回、4日間反復腹腔内投与し、感染7日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びにED₉₀及びED₉₉値を算出した。

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験 (イヌ、マウス、*in vitro*)⁴⁴⁾

試験系	動物・試料	投与経路	用量・濃度	結果
心血管系	イヌ (麻酔下)	静脈内投与	5.0mg/kg	基礎血圧、心拍数及び心電図に明らかな変化は認められず
	hERGチャネル発現細胞 (CHO-K1)	<i>in vitro</i>	0.3、1、3 μ M	影響認められず
自律神経系	イヌ (麻酔下)	静脈内投与	5.0mg/kg	DMPP (dimethylphenylpiperazinium iodide) による昇圧作用及び変時作用を中等度に阻害したが、他の自律神経機能に本質的な影響認められず
中枢神経系	マウス (覚醒下)	静脈内投与	5.0mg/kg	行動、体温調節及びその他の中枢神経系に影響認められず
呼吸器系	イヌ (麻酔下)	静脈内投与	5.0mg/kg	影響認められず
腎機能	イヌ (覚醒下)	静脈内投与	5.0mg/kg	影響認められず
消化器系	イヌ (覚醒下)	静脈内投与	5.0mg/kg	基礎的な胃酸分泌及びガストリン刺激による胃酸分泌に影響認められず
	マウス (覚醒下)	静脈内投与	5.0mg/kg	胃腸運動に意義のある影響認められず
血液凝固機能	イヌ (麻酔下)	静脈内投与	5.0mg/kg	影響認められず
尿中電解質	イヌ (覚醒下)	静脈内投与	5.0mg/kg	尿中電解質の排泄に影響認められず

毒性試験

1. 単回投与毒性 (マウス、ラット)⁴⁵⁾

動物種/性	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の50%致死量 (mg/kg)
マウス/雄	静脈内	16、20、25、31.25	27
マウス/雌	静脈内	12.5、25、50	19
	皮下	50、100、200、400	200
	経口	2,000	2,000超
ラット/雌	静脈内	25、50	38
	静脈内	25、50*	25～50
	皮下	25、50、100、200、400	150

* 凍結乾燥製剤

2. 反復投与毒性（ラット、サル）⁴⁵⁾

動物種	性／例数	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	雌雄／各5匹	14日間	静脈内	2、5	—	・耳及び鼻の充血、鼻の腫脹、尾の紫色化 (2mg/kg/日) ・活動性低下、歩行失調、腹臥位あるいは側臥位、耳、足及び鼻の充血あるいは腫脹、尾の紫色化 (5mg/kg/日)
ラット	雌雄／各15匹	5週間	静脈内	0.5、2、5	2	・一過性の活動性低下、歩行失調、耳及び足の充血、鼻及び足の腫脹 (5mg/kg/日) [†] ・投与部位（尾）の局所反応：変色、痂皮形成又は壊死の頻度増加 (5mg/kg/日) ・血栓、血管変性及び表皮壊死 (5mg/kg/日)
ラット	雌雄／各15匹	14週間	静脈内	0.5、2、5	2	・一過性の活動性低下、歩行失調、耳及び足の充血、鼻及び足の腫脹 (5mg/kg/日) [†] ・投与部位局所の炎症性反応及び血栓性変化 (5mg/kg/日)
ラット	雌雄／各20匹	27週間	静脈内	1.8、3.6、7.2 [†]	1.8	・ヒスタミンの遊離に起因する一過性の症状（全用量） ・血管刺激性を示す症状 (3.6、7.2mg/kg/日) ・病理組織学的な血管の刺激性変化 (3.6、7.2mg/kg/日)
アカゲザル	雌雄／各4匹	5週間	静脈内	2、5、8	2 [‡]	・投与部位に血栓を伴う局所の刺激性変化 (2～8mg/kg/日) ・肝毒性 [トランスアミナーゼ (AST及びALT) の中等度の増加]、肝被膜下に散在性の壊死巣 (5、8mg/kg/日) ・半減期の延長、AUCの増加
アカゲザル	雌雄／各4匹	5週間	静脈内	0.5、2、5 [†]	2 [§]	・ALTの軽度の増加 (5mg/kg/日)
アカゲザル	雌雄／各4匹	14週間	静脈内	0.5、2、5	2	・投与部位局所における刺激性変化及び肝臓の毒性変化 [血清中ALTの増加] (5mg/kg/日)
アカゲザル	雌雄／各4匹	27週間	静脈内	1.5、3、6 [†]	1.5	・血清中ALTの軽度な増加 (3、6mg/kg/日) ・投与部位の刺激性変化 (6mg/kg/日)

[†] 凍結乾燥製剤

[‡] 肝毒性に基づいた無毒性量

[§] カスポファンギンの凍結乾燥製剤は、原薬と同じ用量反応プロファイル (5mg/kg/日で毒性が発現し、2mg/kg/日以下では有意な変化なし) を示した。

|| 内因性ヒスタミン遊離に起因する変化と考えられる。

3. 生殖発生毒性⁴⁵⁾

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

ラットにおける受胎能に関する2試験を実施した。カスポファンギン0.5mg/kg/日、2mg/kg/日、5mg/kg/日の用量で検討した結果、雄の受胎能についての無毒性量は5mg/kg/日、雌の受胎能及び着床までの初期胚発生についての無毒性量は5mg/kg/日と考えられた。

(2) 胚・胎児の発生に関する試験（ラット、ウサギ）

胚・胎児の発生についてラット (0.5mg/kg/日、2mg/kg/日、5mg/kg/日を、妊娠6～20日まで1日1回静脈内投与)、ウサギ (1mg/kg/日、3mg/kg/日、6mg/kg/日を、妊娠7～20日に1日1回静脈内投与) を用いて検討した。ラットにおいて、5mg/kg/日投与群で胎児体重の減少、頸肋並びに頭蓋及び体躯における不完全骨化の発現頻度の増加がみられた。不完全骨化の頻度増加は胎児体重が軽いことによる二次的な変化であり、カスポファンギンの胎児骨化への直接的な作用によるものではないと考えられた。母動物の一般毒性、生殖毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は2mg/kg/日と考えられた。ウサギにおいて、胎児にカスポファンギンの投与に関連する変化は認められなかった。母動物の一般毒性についての無毒性量は3mg/kg/日で、母動物の生殖毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は6mg/kg/日と考えられた。

(3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)

カスポファンギン0.5mg/kg/日、2mg/kg/日、5mg/kg/日を、妊娠6日から授乳20日まで1日1回静脈内投与した。母動物についての無毒性量は2mg/kg/日、生殖毒性並びに出生児についての無毒性量は5mg/kg/日と考えられた。

4. その他の特殊毒性⁴⁵⁾

(1) 遺伝毒性(*in vitro*、マウス)

*In vitro*の復帰突然変異試験、アルカリ溶出試験、染色体異常試験、変異原性試験及びマウスを用いた*in vivo*染色体異常試験において、カスポファンギンは遺伝毒性を示さなかった。

(2) 局所刺激性(ウシ、ウサギ、サル)

① 眼刺激性/ウシ

ウシ角膜の混濁及び透過性試験において、カスポファンギン溶液(20%)の濃度での4時間適用により強い刺激性が認められた。

② 皮膚一次刺激性/ウサギ

ウサギの皮膚に5cm²当たり500mgのカスポファンギンを24時間適用したところ、皮膚に軽度の刺激性変化がみられた。

③ 無針注射皮膚及び皮下刺激性試験/ウサギ

ウサギに25mg/日(25mg/mL)又は50mg/日(50mg/mL)の用量(投与容量:1mL)で、無針注射器を用いて1日1回5日間皮下投与(4箇所につき5回、1箇所当たり1又は2回投与)したところ、投与部位に刺激性によると考えられる変化が認められた。

④ 腔刺激性試験/ウサギ

ウサギの腔内に0.05%又は1.0%のカスポファンギンを1mL/日で3日間注入したところ、1.0%の濃度で中等度の腔刺激性がみられた。

⑤ 静脈内投与刺激性/サル

サルの静脈内投与刺激性試験において、0.1mg/mL溶液を5mL/kgの投与液量で、1日1回2週間静脈内点滴投与(0.5mg/kg/日)したところ投与部位に刺激性又は血栓はみられなかった。

(3) 溶血性試験(*in vitro*)

洗浄赤血球を用いた試験では、段階希釈したカスポファンギン又は生理食塩液に3.0%赤血球懸濁液を添加し、30分後、被験試料を2,000rpmで5分間遠心し、溶血を検討した。全血を用いた試験では、段階希釈したカスポファンギン又は生理食塩液0.1mLに全血0.9mLを添加し、15分後2,000rpmで5分間遠心し、溶血を検討した。

洗浄赤血球を用いた試験では、サル及びラットでは0.9~1.8mg/mL、ヒトでは0.45~1.8mg/mLのカスポファンギン濃度で溶血が認められた。全血を用いた試験では、検討した全ての動物種(ラット、サル及びヒト)でカスポファンギンによる溶血は認められなかった。

一般名：カスポファンギン酢酸塩 (Caspofungin Acetate)

略 号：CPFG

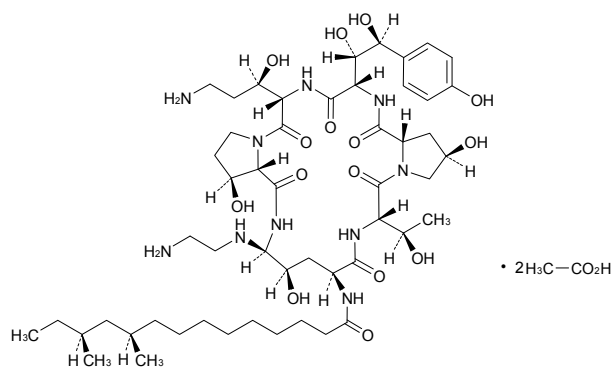
化学名：(10*R*,12*S*)-*N*-{(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14 α *S*,15*S*,20*S*,23*S*,25 α *S*)-12-[(2-Aminoethyl) amino]-20-[(1*R*)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-2,11,15-trihydroxy-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotetracosahydro-1*H*-dipyrrolo [2,1-*c*:2',1'-*l*] [1,4,7,10,13,16] hexaazacyclohenicosin-9-yl}-10,12-dimethyltetradecanamide diacetate

分子式：C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅・2C₂H₄O₂

分子量：1213.42

性 状：白色の粉末

構造式：



IX 製剤学的事項

製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	試験項目
長期保存試験	5 ± 3℃	ガラスバイアル ゴム栓 アルミニウム キャップ	24ヵ月	変化なし	性状 pH 含量 類縁物質 水分
加速試験	25 ± 2℃/60% ± 5% RH		6又は9ヵ月	類縁物質の増加 が認められた。	不溶性異物 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌
光安定性試験†	120万lux・hr及び 200W・h/m ² 以上		—	変化なし	性状 pH 類縁物質

† カスポファンギン注射剤35mgを用いて実施

社内資料

調製法 点滴静注の調製法

1. 成人

(1) バイアル中の本剤の溶解：

バイアルを常温に戻し、本品1バイアル（70mgバイアル又は50mgバイアル）に、生理食塩液あるいは注射用水10.5mLを注入し、ゆっくりと振り混ぜて粉末状の本剤を完全に溶解させる。バイアル中に溶解した本剤の溶液が混濁又は沈殿している場合はその溶液を使用しないこと。本剤の溶解後の濃度は、7.2mg/mL（70mgバイアル）又は5.2mg/mL（50mgバイアル）とそれぞれ異なるので希釈する時は注意すること。

(2) 本剤投与時の調製方法：

希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。通常、バイアル中で溶解した本剤の溶液の必要量（下表参照）を、250mLの希釈液の入った点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈し、点滴静注液とする。調製後の点滴静注液が混濁又は沈殿している場合はその静注液を使用しないこと。1日1回用量が50mg又は35mgの場合には、必要に応じて希釈液を100mLに減じて用いることができる。

170mgバイアルを使用する場合

1日1回用量	使用 バイアル数	調製（溶解）に 用いる 生理食塩液 又は注射用水量	点滴静注用バッグ 又はボトルへ 添加する 本剤の溶液量	希釈後の本剤の濃度	
				通常の調製法 （250mLの希釈液に 本剤溶液を添加）	希釈液を減量した調製法 （100mLの希釈液に 本剤溶液を添加）
70mg	1	10.5mL	10mL	0.28mg/mL	100mL希釈液には 使用しない [§]
50mg	1	10.5mL	7mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
35mg（中等度肝機能障害用）	1	10.5mL	5mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL

§ 1日1回用量70mgでは、100mLの希釈液を用いた調製法は推奨しない。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

■ 50mgバイアルを使用する場合

1日1回用量	使用 バイアル数	調製（溶解）に 用いる 生理食塩液 又は注射用水量	点滴静注用バッグ 又はボトルへ 添加する 本剤の溶液量	希釈後の本剤の濃度	
				通常の調製法 （250mLの希釈液に 本剤溶液を添加）	希釈液を減量した調製法 （100mLの希釈液に 本剤溶液を添加）
70mg	2	21mL （1バイアルに 10.5mLずつ使用）	14mL	0.28mg/mL	100mL希釈液には 使用しない [§]
50mg	1	10.5mL	10mL	0.20mg/mL	0.47mg/mL
35mg（中等度肝機能障害用）	1	10.5mL	7mL	0.14mg/mL	0.34mg/mL

§ 1日1回用量70mgでは、100mLの希釈液を用いた調製法は推奨しない。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

2. 小児

（1）患者の体表面積（BSA）に基づく1日1回の用量の計算：

本剤投与前に患者の体表面積（BSA）^{注1}に基づいて用量を計算する。

投与初日の用量（mg）は、BSA（m²）×70mg/m²で計算し、投与2日目以降の用量（mg）は、BSA（m²）×50mg/m²で計算する。

ただし、投与初日及び投与2日目以降の1日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mgを超えないこと。

BSA：Body Surface Area（体表面積）

（2）バイアル中の本剤の溶解：

バイアルを常温に戻し、本品1バイアル（70mgバイアル又は50mgバイアル）に、生理食塩液あるいは注射用水10.5mLを注入し、ゆっくりと振り混ぜて粉末状の本剤を完全に溶解させる。バイアル中に溶解した本剤の溶液が混濁又は沈殿している場合はその溶液を使用しないこと。本剤の溶解後の濃度は、7.2mg/mL（70mgバイアル）又は5.2mg/mL（50mgバイアル）とそれぞれ異なるので希釈する時は注意すること。

（3）本剤投与時の調製方法：

希釈液は、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いる。バイアル中で溶解した本剤の溶液から計算した用量に相当する必要量〔（1）項参照〕を、点滴静注用バッグ又はボトルに添加して希釈し、点滴静注液とする。調製後の点滴静注液が混濁又は沈殿している場合はその静注液を使用しないこと。調製後の最終濃度が0.5mg/mLを超えないこと。

注) 患者の体表面積（BSA）は以下に示すMosteller式により算出する。

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3,600}}$$

14. 適用上の注意 — 抜粋 —

〈共通〉

14.1.6 本剤の調製に際しては、ブドウ糖を含む希釈液を使用しないこと。本剤はブドウ糖を含む希釈液中では不安定である。

14.1.7 調製後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、バイアル中で溶解した本剤の溶液は、25℃以下で24時間以内に使用すること。また、希釈した点滴静注液は、25℃以下では24時間以内、冷所（2～8℃）では48時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与に際しては、他の薬物と混合しないこと。また、他剤と同じラインで同時に点滴静注を行わないこと。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを生理食塩水又は乳酸リンゲル液でフラッシュすること。他の薬物と混合した場合及び他剤と同じラインで同時に点滴静注を行った場合のデータはない。

X 取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

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）

貯法：2～8℃

有効期間：2年

包装

カンサイダス®点滴静注用50mg：10バイアル

カンサイダス®点滴静注用70mg：1バイアル

関連情報

承認番号：カンサイダス®点滴静注用50mg：22400AMX00036000

カンサイダス®点滴静注用70mg：22400AMX00037000

承認年月日：2012年1月18日

薬価基準収載年月：2012年4月

販売開始年月：2012年4月

再審査結果公表年月：2021年9月

XI 主要文献

- 1) Kohno S, et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013 ; 32 : 387-397.
- 2) 承認時評価資料 (深在性真菌症を対象とした国内臨床試験 : 062 試験)
- 3) Walsh TJ, et al., *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 1391-1402.
- 4) 承認時評価資料 (持続性発熱性好中球減少症を対象とした海外臨床試験 : 026 試験)
- 5) Mora-Duarte J, et al., *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 2020-2029.
- 6) 承認時評価資料 (侵襲性カンジダ症を対象とした海外臨床試験 : 014 試験)
- 7) Maertens J, et al., *Clin Infect Dis*, 2004 ; 39 : 1563-1571.
- 8) 承認時評価資料 (侵襲性アスペルギルス症を対象とした海外臨床試験 : 019 試験)
- 9) 承認時評価資料 (侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症 (小児) を対象とした国内臨床試験 : 074 試験)
- 10) Zaoutis TE, et al., *Pediatrics*, 2009 ; 123 : 877-884.
- 11) 承認時評価資料 (カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症 (小児) を対象とした海外臨床試験 : 043 試験)
- 12) Maertens JA, et al., *Pediatr Infect Dis*, 2010 ; 29 : 415-420. (承認時評価資料)
- 13) 承認時評価資料 (持続性発熱性好中球減少症 (小児) を対象とした海外臨床試験 : 044 試験)
- 14) 社内資料 (健康成人における単回投与試験 : 057 試験)
- 15) 社内資料 (健康成人における反復投与試験 : 061 試験)
- 16) 社内資料 (健康成人における反復投与試験 : 063 試験)
- 17) Li CC, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2011 ; 55 : 2098-2105.
- 18) 社内資料 (0~2 ヶ月小児患者を対象とした海外薬物動態試験 : 058 試験)
- 19) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2002 ; 46 : 739-745.
- 20) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2004 ; 48 : 815-823.
- 21) 社内資料 (非臨床薬物動態試験)
- 22) 社内資料 (腎機能障害患者を対象とした海外単回投与試験 : 011 試験)
- 23) 社内資料 (肝機能障害患者を対象とした海外単回投与試験 : 009 試験)
- 24) 社内資料 (肝機能障害患者を対象とした海外反復投与試験 : 030 試験)
- 25) 社内資料 (高齢者における薬物動態試験 : 022 試験)
- 26) 社内資料 (*in vitro* 薬物相互作用試験)
- 27) 社内資料 (シクロスポリンとの相互作用試験 : 013 試験及び 017 試験)
- 28) 社内資料 (タクロリムスとの相互作用試験 : 017 試験)
- 29) Stone JA, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2004 ; 48 : 4306-4314.
- 30) 社内資料 (エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン、カルバマゼピンとの相互作用試験)
- 31) 社内資料 (イトラコナゾールとの相互作用試験 : 021 試験)
- 32) 社内資料 (アムホテリシン B との相互作用試験 : 016 試験)
- 33) 社内資料 (ミコフェノール酸モフェチルとの相互作用試験 : 023 試験)
- 34) 社内資料 (ネルフィナビルとの相互作用試験 : 032 試験)
- 35) Kartsonis NA, et al., *Drug Resistance Update*, 2003 ; 6 : 197-218.
- 36) 社内資料 (カスポファンギン作用機序)
- 37) 社内資料 (*in vitro* 薬効薬理試験)
- 38) Bartizal K, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 1997 ; 41 : 2326-2332.
- 39) 社内資料 (*in vivo* 薬効薬理試験)
- 40) Bowman JC, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2002 ; 46 : 3001-3012.
- 41) Abruzzo GK, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 1997 ; 41 : 2333-2338.
- 42) Abruzzo GK, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2000 ; 44 : 2310-2318.
- 43) van Vianen W, et al., *J Antimicrob Chemother*, 2006 ; 57 : 732-740.
- 44) 社内資料 (安全性薬理試験)
- 45) 社内資料 (毒性試験)

XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

[MSDカスタマーサポートセンター]

医療関係者の方：0120-024-961

＜受付時間＞ 9：00～17：30（土日祝日・当社休日を除く）

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み
取することで、最新の電子添文等を閲覧できます。



国内のガイドライン

1. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

深在性真菌症のガイドライン作成委員会編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014, 2014

■ 血液疾患領域（4日以上持続する広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症）

● 経験的/早期治療に推奨される抗真菌薬*：予防に使用した薬剤とは異なる薬剤を用いる

- ・CPFG 50mg/回 (loading dose：初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注 [A I]
- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注 [A II]
- ・L-AMB 2.5mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A I]
- ・ITCZ 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose：200mg/回 1日2回点滴静注を2日間) [B I]
- ・VRCZ 4mg/kg/回 (loading dose：初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [B I]

*「真菌症が疑われる発熱性好中球減少症」に経験的治療として保険適用が認可されているのはCPFG、L-AMB、ITCZ（注射薬・内用液）のみ。他の抗真菌薬については適用が取得されている真菌症による「重症又は難治性真菌感染症」を想定した発症早期からの治療薬として使用される場合が多い

● 標的治療（カンジダ症）

■ カンジダ血症

第一選択薬

- ・CPFG 50mg/回 (loading dose：初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注 [A II]
- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注 [A II]
- ・L-AMB 2.5～5mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A II]

第二選択薬

- ・VRCZ 3～4mg/kg/回 (loading dose：初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [B II]*
- ・ITCZ 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose：200mg/回 1日2回点滴静注を2日間) [B III]*
- ・(F-) FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与# (F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間) [C1 II]*

■ 慢性播種性カンジダ症

第一選択薬

- ・L-AMB 2.5～5mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A III]
- ・(F-) FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与# (F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間) [B III]

第二選択薬

- ・CPFG 50mg/回 (loading dose：初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注 [B III]
- ・MCFG 100mg/回 1日1回点滴静注 [B III]

・カンジダ眼内炎に用いる抗真菌薬は眼科領域を参照

*アゾール系薬を予防投与で用いていた場合の使用は避ける

#FLCZは1分間に10mLを超えない速度で投与する

● 標的治療（アスペルギルス症）

第一選択薬

- ・VRCZ 4mg/kg/回 (loading dose：初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注 [A I]
- ・代替薬：L-AMB 2.5～5mg/kg/回 1日1回点滴静注 [A II]

第二選択薬

- ・CPFG 50mg/回 (loading dose：初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注 [B II]
- ・MCFG 150～300mg/回 1日1回点滴静注 [B II]*
- ・ITCZ 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose：200mg/回 1日2回点滴静注を2日間) [B II]

*標準治療量は決まっていない

■ 外科系・救急・集中治療領域（カンジダ症）

● 標的治療*

■ カンジダ属（菌種不明）

- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注【AⅠ】
- ・CPFG 50mg/回（loading dose：初日のみ70mg/回）1日1回点滴静注【AⅠ】
- ・（F-）FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与[#]（F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間）【BⅠ】
- ・敗血症性ショック/severe sepsis；L-AMB 2.5mg/kg/回 1日1回点滴静注【BⅠ】

■ *Candida albicans*

- ・（F-）FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与[#]（F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間）【AⅡ】

■ *C. glabrata*

- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注【AⅡ】
- ・CPFG 50mg/回（loading dose：初日のみ70mg/回）1日1回点滴静注【AⅡ】

■ *C. krusei*

- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注【BⅡ】
- ・CPFG 50mg/回（loading dose：初日のみ70mg/回）1日1回点滴静注【BⅡ】
- ・L-AMB 2.5mg/kg/回 1日1回点滴静注【BⅡ】

■ *C. parapsilosis*

- ・（F-）FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与[#]（F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間）【AⅡ】

■ *C. tropicalis*

- ・（F-）FLCZ 400mg/回 1日1回静脈内投与[#]（F-FLCZのみloading dose：800mg/回 1日1回静注を2日間）【AⅡ】
- ・MCFG 100～150mg/回 1日1回点滴静注【AⅡ】
- ・CPFG 50mg/回（loading dose：初日のみ70mg/回）1日1回点滴静注【AⅡ】

■ *C. guilliermondii*（薬剤感受性をみて薬剤を決定）

- ・L-AMB 2.5mg/kg/回 1日1回点滴静注【CⅠⅢ】
- ・VRCZ 4mg/kg/回（loading dose：初日のみ6mg/kg/回）1日2回点滴静注【CⅠⅢ】

*妊婦、妊娠可能性のある患者：L-AMB、カンディン系薬は安全性が確立されていない。アゾール系薬は禁忌。授乳中患者：L-AMB投与または授乳を避ける、カンディン系薬、アゾール系薬は避けることが望ましい【CⅠⅢ】

[#]FLCZは1分間に10mLを超えない速度で投与する

推奨度

- A：科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B：科学的根拠があり、行うよう勧められる
CⅠ：科学的根拠はないが、行うよう勧められる

エビデンスレベル

- Ⅰ：一つ以上の無作為化比較試験による証拠
Ⅱ：無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート（集団）またはcase-controlled（患者対照）解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠
Ⅲ：専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠

CPFG：カスボファンギン、MCFG：ミカファンギン、L-AMB：アムホテリシンBリボソーム製剤、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ポリコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、F-FLCZ：ホスフルコナゾール

2. 呼吸器感染症治療ガイドライン

JAIID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 呼吸器感染症ワーキンググループ編：呼吸器感染症治療ガイドライン第2版，2014

■ 侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis ; IPA)

● 推奨される治療薬

第一選択

- ・VRCZ点滴静注1回6.0mg/kg・1日2回1日目のみ (loading dose)、2日目以降は1回3.0～4.0mg/kg・1日2回
- ・L-AMB点滴静注1回2.5～5.0mg/kg・1日1回

第二選択

- ・CPFG点滴静注1回70mg・1日1回1日目のみ (loading dose)、2日目以降は1回50mg・1日1回
- ・MCFG点滴静注1回150～300mg・1日1回
- ・ITCZ点滴静注1回200mg・1日2回2日間のみ (loading dose)、その後1回200mg・1日1回3日目から14日目まで。さらに治療を継続する場合は、ITCZカプセル経口1回200mg・1日2回食直後投与、またはITCZ内用液 経口1回20mL (ITCZとして200mg)・1日1回空腹時投与

■ 慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis ; CPPA)

● 推奨される治療薬

(1) 初期治療

第一選択

- ・MCFG点滴静注1回150～300mg・1日1回
- ・CPFG点滴静注1回70mg・1日1回1日目のみ (loading dose)、2日目以降は1回50mg・1日1回
- ・VRCZ点滴静注1回6.0mg/kg・1日2回1日目のみ (loading dose)、2日目以降は1回3.0～4.0mg/kg・1日2回

第二選択

- ・ITCZ点滴静注1回200mg・1日2回2日間のみ (loading dose)、その後1回200mg・1日1回3日目から14日目まで。さらに治療を継続する場合は、維持療法の項を参照
- ・L-AMB点滴静注1回2.5～5.0mg/kg・1日1回

(2) 維持療法

第一選択

- ・ITCZ内用液経口1回20mL (ITCZとして200mg)・1日1回空腹時投与
- ・(ITCZ注から切り替えの場合) ITCZカプセル経口1回200mg・1日2回食直後投与
- ・(ITCZ注以外から切り替えの場合、または状態が良い場合) ITCZカプセル経口1回200mg・1日1回食直後投与
- ・VRCZ錠
 - ・(体重40kg以上の場合) 経口1回300mg・1日2回1日目 (loading dose) 2日目以降は1回150mgまたは200mg・1日2回食間投与
 - ・(体重40kg未満の場合) 経口1回150mg・1日2回1日目 (loading dose)、2日目以降は1回100mg・1日2回食間投与

VRCZ：ポリコナゾール、L-AMB：アムホテリシンBリボソーム製剤、CPFG：カスポファンギン、MCFG：ミカファンギン、ITCZ：イトラコナゾール



製造販売元〔文献請求先及び問い合わせ先〕

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア

<http://www.msd.co.jp/>

【MSDカスタマーサポートセンター】

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

〈受付時間〉9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）