2026年7月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
876179

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

注射用カスポファンギン酢酸塩

カンサイダス®点滴静注用50mg
カンサイダス®点滴静注用70mg

CANCIDAS® for Intravenous Drip Infusion 50 mg, 70 mg

剤形	凍結乾燥注射剤
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	カンサイダス®点滴静注用50mg 1バイアル中にカスポファンギンとして54.6mgを含有する。 カンサイダス®点滴静注用70mg 1バイアル中にカスポファンギンとして75.6mgを含有する。
一般名	和名：カスポファンギン酢酸塩（JAN） 洋名：Caspofungin Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 販売開始年月日：2012年4月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	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） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2022年11月改訂の添付文書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。

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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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 4
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 8
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 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ．治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..40
2. 薬理作用 40

Ⅶ．薬物動態に関する項目 56
1. 血中濃度の推移 56
2. 薬物速度論的パラメータ 63
3. 母集団（ポピュレーション）解析 63
4. 吸収 63
5. 分布 64
6. 代謝 65
7. 排泄 66
8. トランスポーターに関する情報 67
9. 透析等による除去率 67
10. 特定の背景を有する患者 67
11. その他 72

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 73
1. 警告内容とその理由 73
2. 禁忌内容とその理由 73
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..73
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..73
5. 重要な基本的注意とその理由 73
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 74
7. 相互作用 76
8. 副作用 79
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 84
10. 過量投与 84

11. 適用上の注意 85
12. その他の注意 87
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 88
1. 薬理試験 88
2. 毒性試験 91
Ⅹ．管理的事項に関する項目 96
1. 規制区分 96
2. 有効期間 96
3. 包装状態での貯法 96
4. 取扱い上の注意 96
5. 患者向け資材 96
6. 同一成分・同効薬 96
7. 国際誕生年月日 96
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 96
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 96
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 96
11. 再審査期間 96
12. 投薬期間制限に関する情報 97
13. 各種コード 97
14. 保険給付上の注意 97
Ⅺ．文献 98
1. 引用文献 98
2. その他の参考文献 99
Ⅻ．参考資料 100
1. 主な外国での発売状況 100
2. 海外における臨床支援情報 101
ⅩⅢ．備考 105
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 105
2. その他の関連資料 105

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 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酢酸塩（以下、カスポファンギン）を含有する点滴静脈内注射用抗真菌薬である。カスポファンギンは、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA により開発された、世界で初めて承認されたキャンディン系抗真菌薬で、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 B_0（pneumocandin B_0）の半合成誘導体である。

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 1,3-β-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た。

海外では非臨床試験から得られたデータを基に各種真菌症に対する臨床試験を実施し、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、本剤は世界 93 ヵ国（2014 年 8 月現在）で使用されている。

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国内第Ⅲ相臨床試験を実施し、カンジダ症又はアスペルギルス症に対する有効例がみられ、また良好な安全性が示された。この国内第Ⅲ相臨床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る。そこで、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得られた。この国内第 II 相試験および海外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 月に取得した。なお、2021 年 9 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

2. 製品の治療学的特性

・成人および小児の「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」の適応を有する唯一のキャンディン系抗真菌剤
・アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌感染症*に対する優れた臨床効果［「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照］
　他の治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対する有効率は 44.6%であった。
　食道カンジダ症に対する有効率は 81.5%、侵襲性カンジダ症に対する有効率は 73.4%であった。
　*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）

・ローディングドーズにより、初日から目標トラフ値を達成（健康成人、日本人データ）［「Ⅶ．薬物動態に関する項目」参照］
・国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドラインにおける、血液疾患領域の経験的治療/早期治療でＡＩ推奨。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ＡＩ推奨
・安全性

（成人）

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤を投与された 60 例中 23 例（38.3%）に副作用が認められた。主なものは AST 増加 6 例（10.0%）、ALT 増加 5 例（8.3%）、高血圧 3 例（5.0%）、好酸球数増加 3 例（5.0%）、悪心 2 例（3.3%）、静脈炎 2 例（3.3%）、血中 Al-P 増加 2 例（3.3%）、血中カリウム減少 2 例（3.3%）、γ-GTP 増加 2 例（3.3%）、プロトロンビン時間延長 2 例（3.3%）であった。（承認時）

（小児）

国内第Ⅱ相非盲検試験では、本剤を投与された 20 例中 10 例（50.0%）に副作用が認められた。その主なものは ALT 増加 5 例（25.0%）、AST 増加 4 例（20.0%）、肝機能異常 3 例（15.0%）、LDH 増加 2 例（10. 0%）、γ-GTP 増加 2 例（10. 0%）であった。
「Ⅴ．5．臨床成績」各臨床試験の安全性の結果を参照

なお、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）が認められている。［「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

本剤は凍結乾燥前の pH を最適化した凍結乾燥製剤であり、投与前に再溶解・希釈される。

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、参照先等
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

2012 年 1 月に本剤の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、2021 年 9 月付の再審査結果通知に基づき、承認条件が解除となった。

1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

(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

カンサイダス®点滴静注用 50mg
カンサイダス®点滴静注用 70mg

(2) 洋　　名

CANCIDAS® for Intravenous Drip Infusion 50mg,70mg

(3) 名称の由来

Candida（カンジダ）、cidal（殺菌的）、Aspergillus（アスペルギルス）の下線部から CANCIDAS®と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カスポファンギン酢酸塩（JAN）

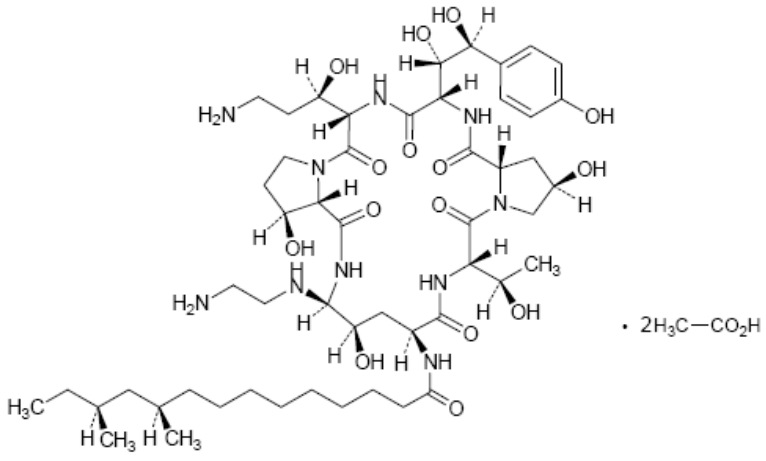
(2) 洋名（命名法）

Caspofungin Acetate（JAN）
caspofungin（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：$C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}$・$2C_2H_4O_2$
分子量：1213.42

5. 化学名（命名法）又は本質

(10*R*,12*S*)-*N*-{(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14*αS*,15*S*,20*S*,23*S*,25*αS*)-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*-dip yrrolo[2,1-*c*:2',1'-*l*][1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohenicosin-9-yl}-10,12-dimethyltetradecanamide diacetate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CPFG（日本化学療法学会）

記号番号（治験番号）：MK-0991

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

(2) 溶解性

表Ⅲ-1　カスポファンギン酢酸塩の各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/g）	溶解性
N,*N*-ジメチルホルムアミド	>227	溶けやすい
酢酸（100）	>166	溶けやすい
水（pH=6.35）	>118	溶けやすい
メタノール	94.7	やや溶けやすい
エタノール（99.5）	26.9	やや溶けにくい
2-プロパノール	4.6	溶けにくい
酢酸エチル	0.008	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

室温、相対湿度 20%/RH～55%/RH、8 日間保存の条件下では、規格の範囲内の水分量を保持した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：47.62℃　示差走査熱量測定（DSC）による。

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝5.1、8.6 及び 9.7

(6) 分配係数

分配係数（1-オクタノール/水混液）：0.025

(7) その他の主な示性値

pH：6.6（400mg/mL 水溶液）25℃

施光性：16 個の不斉炭素を有し、比施光度（$[\alpha]_{405}^{25}$）は、約-105°（C=1.0%、水）であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2　カスポファンギン酢酸塩の安定性

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	-70℃	ポリ袋/ ステンレス容器	24 又は 36 ヵ月	変化なし	性状 定量 類縁物質 水分含量 旋光度 確認試験
加速試験	-20℃	ポリ袋/ ステンレス容器	6 又は 12 ヵ月	変化なし	
		ポリ袋/ ファイバー容器	36 ヵ月	総類縁物質量の増加が認められた。	
熱苛酷試験	2～8℃	ポリ袋/ ファイバー容器	6 ヵ月	類縁物質の増加が認められた。	性状 類縁物質 水分含量 旋光度 確認試験
光安定性試験	白色蛍光ランプ 8W 及び近紫外蛍光ランプ 24W	無包装	6 時間	性状は白色から黄褐色に変化し、類縁物質の増加がわずかに認められた。	性状 類縁物質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

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

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ-1　製剤の外観及び性状

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	
性状	白色の塊又は粉末	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表Ⅳ-2　製剤の物性

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
pH	5.0～7.0	

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ-3　有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

含量：カスポ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

原薬及び製剤の安全性の必要な閾値*を超える不純物については、非臨床試験によりそれぞれの不純物の安全性は確認されている。

*「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日医薬審発第 0624001 号）参照。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-4　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 不溶性異物 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌
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。	
光安定性試験†	総照度 120 万 lux･hr 及び総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2 以上		－	変化なし	性状 pH 類縁物質 不溶性異物 不溶性微粒子 含量

†カスポファンギン注射剤 35mg を用いて実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

〈点滴静注液の調製法〉

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（表Ⅳ-5 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。

表Ⅳ-5　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。

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)] に基づいて用量を計算する。

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

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

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

(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。

〈溶解後の安定性〉

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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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。

（5%ブドウ糖液を希釈液として用いた溶液（濃度：0.14～0.7mg/mL）の安定性が検討された結果、含量低下が認められた）

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）

（参考）

他剤との配合変化に関する検討結果が報告されており、外観検査（析出物、濁り、色の変化等）及び濁度による評価を行った[1)]。

物理的に「適合性を示した」とされた薬剤は、以下のとおりである。

アシクロビルナトリウム、アミカシン硫酸塩、アミオダロン塩酸塩、アズトレオナム、ブメタニド、カルボプラチン、シプロフロキサシン、シスプラチン、シクロスポリン、ダプトマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、エピネフリン塩酸塩、エトポシドホスファート、フェンタニルクエン酸塩、ガンシクロビルナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロモルホン塩酸塩、イホスファミド、イミペネム-シラスタチンナトリウム、ヒト 1 型インスリン、リネゾリド、ロラゼパム、硫酸マグネシウム、メルファラン塩酸塩、メペリジン塩酸塩、メロペネム、メトロニダゾール、ミダゾラム塩酸塩、ミルリノン、マイトマイシン、モルヒネ硫酸塩、ミコフェノール酸モフェチル、ノルアドレナリン酒石酸塩、パントプラゾールナトリウム*、フェニレフリン塩酸塩、塩化カリウム、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、タクロリムス、トブラマイシン硫酸塩、バンコマイシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ボリコナゾール

*国内未承認

物理的に「配合不適」とされた薬剤は、以下のとおりである。
アムホテリシン B（collodial, lipid complex,liposomal）、アンピシリンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフェピム塩酸塩、セフタジジム、セフトリアキソンナトリウム、クリンダマイシンリン酸エステル、シタラビン、エルタペネム*、フロセミド、ヘパリンナトリウム、ランソプラゾール、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ナフシリンナトリウム*、ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム、リン酸カリウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム

*国内未承認

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

〈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

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル
ゴム栓
アルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

〇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）

2. 効能又は効果に関連する注意

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/mm^3 未満の場合、又は 1,000/mm^3 未満で 500/mm^3 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。

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

〈真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症〉

5.1 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症におけるカスポファンギンの適正使用のため、国内及び米国ガイドラインを踏まえ、本剤の投与対象となる真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の要件を記載した。

5.2 5.1 で示した発熱性好中球減少症の要件や、対象となる患者の状態（臨床症状、既往歴/合併症、前治療薬/併用薬）を加味して、カスポファンギンの投与を検討することが必要であるため、注意喚起として記載した。

5.3 起炎菌の特定は患者への適切な治療につながることから、一般的注意喚起として記載した。

〈侵襲性カンジダ症〉

5.4 成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（062 試験）及び外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（014、045 及び 801 試験）、小児患者を対象とした国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）及び外国第Ⅱ相試験（043 試験）に組み入れられた侵襲性カンジダ症は主にカンジダ血症、カンジダ腹腔内膿瘍、カンジダ腹膜炎、及びカンジダ胸腔内感染であり、これらの疾患に対して、本剤投与による有効例が示されたことから記載した。

〈侵襲性アスペルギルス症〉

5.5 成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（062 試験）で組み入れられた侵襲性アスペルギルス症患者における本剤の有効性は確認されていないが、他の抗真菌薬治療が無効又は不耐である侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（019 試験）において本剤の有効性が確認されている。小児患者を対象とした国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）及び外国第Ⅱ相試験（043 試験）で組み入れられた患者の多くは前治療の抗真菌薬治療に対して無効又は不耐の患者であ

り、これらの小児患者に対してカスポファンギンは救済治療の有効性を示した。侵襲性アスペルギルス症患者において、カスポファンギンは救済治療（二次治療）での有効性を確認したものの、一次治療での有効性は確認されていないことから、注意喚起として記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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/m^2（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2（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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人〉

（海外）

成人の食道又は口腔咽頭カンジダ症患者を対象に、アムホテリシン B を対照薬として、いくつかの用量のカスポファンギンで有効性及び安全性を検討する用量設定試験（003 及び 004 試験）を実施した。003 試験では、食道カンジダ症患者でカスポファンギン群（50 及び 70mg、1 日 1 回静脈内投与）の総合効果の有効率は、アムホテリシン B 群（0.5mg/kg、1 日 1 回静脈内投与）より高かった。またカスポファンギン 70mg 群と 50mg 群の有効率に統計学的に有意な差はなかった。004 試験では、食道又は口腔咽頭カンジダ症患者でカスポファンギン群（35、50 及び 70mg、1 日 1 回静脈内投与）の総合効果の有効率は、アムホテリシン B 群（0.5mg/kg、1 日 1 回静脈内投与）より高かった。総合効果の有効率ではカスポファンギン群（35、50 及び 70mg）の用量反応性が示されなかったものの、カスポファンギン群（50 及び 70mg）の有効率は数値的にカスポファンギン 35mg 群よりも高く、カスポファンギン群の有効率はアムホテリシン B よりも数値的に高かった。また、003 試験、004 試験ともにカスポファンギン各用量の忍容性は概して良好で、副作用発現率はアムホテリシン B 群より低かった。以上の結果より食道カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相試験（020 試験）で検討するカスポファンギンの用量として、50mg の 1 日 1 回投与を選択することとした。また疾患の重症性を考慮し、食道カンジダ症よりも重症度の高い侵襲性カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症への用量は、早期に有効血漿中薬物濃度に到達させる必要性から、投与初日に負荷用量として 70mg、投与 2 日目以降 50mg の 1 日 1 回投与を侵襲性カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症患者への用量として設定した。

（国内）
国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、外国での承認用法及び用量と同一の用法及び用量を用いて、カスポファンギンの安全性及び有効性をミカファンギン 150mg と比較検討した。国内第Ⅲ相試験のカスポファンギンの血漿中薬物濃度は、第Ⅰ相反復投与試験（061 及び 063 試験）や外国試験のカスポファンギンの血漿中薬物濃度よりも数値的に高かった。しかしながら、良好な忍容性と安全性が確認された外国試験（045 及び 801 試験）の血漿中薬物濃度の範囲内であり、国内第Ⅲ相試験（062 試験）における臨床症状及び臨床検査値の有害事象及び副作用発現率は、カスポファンギン群とミカファンギン群ともおおむね同程度であることから、カスポファンギンの安全性はミカファンギンと同様と考えられた。国内第Ⅲ相試験（062 試験）から、食道カンジダ症に対するカスポファンギン 50mg 投与、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症へのカスポファンギン 70/50mg 投与による標的治療の効果が示された。また外国試験では、カスポファンギンのこれらの疾患に対する標的治療効果に加え、持続性発熱性好中球減少症へのカスポファンギン 70/50mg 投与による経験的治療の有効性及び安全性が示された。以上より、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対してカスポファンギン 50mg（初日のみ 70mg）、食道カンジダ症に対してカスポファンギン 50mg、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症に対してカスポファンギン 50mg（初日のみ 70mg）を 1 日 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与する用法及び用量が適切であると考え、添付文書の用法及び用量に記載した。
〈小児〉
カスポファンギンの小児の用法及び用量は、小児患者を対象に本剤の安全性及び薬物動態を検討した外国第Ⅱ相臨床試験（2～17 歳の小児患者：033 試験、3～24 ヵ月の小児患者：042 試験）に基づき設定した。033 及び 042 試験の結果、小児患者（3 ヵ月～17 歳）にカスポファンギン 50mg/m^2 を 1 日 1 回反復投与した際の血漿中薬物濃度は、成人患者に 50mg を 1 日 1 回投与した場合と類似しており、これらの小児患者での安全性及び忍容性は良好であった。このことから、50mg/m^2 の 1 日 1 回投与はカスポファンギンの維持用量として適切と判断した。また、深在性真菌症は重症化しやすく、死亡率が高い疾患であることから、カスポファンギンの血漿中薬物濃度が早期に有効血中濃度に達することが望ましいと考え、投与初日に負荷用量として 70mg/m^2 を投与することとした。ただし、成人患者の承認最高用量を超えないよう、最大許容用量として 1 日 70mg までとした。

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〉

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 70 mg 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/m^2（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］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 外国第 I 相試験（009 及び 030 試験）において、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア*が 5～6）に本剤 70mg を単回投与したとき、健康被験者と比較して血漿中薬物濃度（$AUC_{0-\infty}$）の約 55%の増加が認められ、また、投与初日に負荷用量 70mg を投与後、第 2～14 日は維持用量として 50mg を 1 日 1 回投与（以下、本剤 70/50mg）したとき、第 7 日及び第 14 日の血漿中薬物濃度は健康被験者と比較してわずかな増加が認められた（AUC_{0-24hr} が 21～26%増加）。

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコアが 7～9）に本剤 70mg を単回投与したとき、平均血漿中薬物濃度（$AUC_{0-\infty}$）は健康被験者と比較して 76%の増加が認められ、また、投与初日に負荷用量 70mg を投与後、第 2～14 日は維持用量として 35mg を 1 日 1 回投与したとき、第 7 日及び第 14 日の血漿中薬物濃度（AUC_{0-24hr}）が健康被験者に本剤 70/50mg を 14 日間反復投与したときの血漿中薬物濃度（AUC_{0-24hr}）と類似していた。

また、これらの肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験では、重篤な副作用及び投与中止を要する副作用は認められなかった。

上記の薬物動態データ及び安全性データに基づき、中等度肝機能障害成人患者では維持用量を本剤 35mg の 1 日 1 回投与に減量することを添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に記載した。

*:Child-Pugh 分類

肝硬変重症度の分類。臨床所見と血液生化学検査を組み合わせた判定方法である。

スコア	1 点	2 点	3 点
総ビリルビン（mg/dL）	<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン（g/dL）	>3.5	2.8～3.5	<2.8
腹水	なし	少量	中等量
肝性脳症（grade）	なし	1，2 度	3，4 度
プロトロンビン時間（%）	>70	40～70	<40

分類	合計点
A（軽度）	5～6 点
B（中等度）	7～9 点
C（重度）	10～15 点

7.2 外国第 I 相試験（032 及び 035 試験）における薬物相互作用試験では、カスポファンギンとリファンピシンとの併用により、カスポファンギンの血中濃度が低下（トラフ濃度の約 30%低下）した。患者対象の外国臨床試験で得られた母集団薬物動態解析の結果から、CYP3A4 以外にも広範に薬物クリアランスを誘導することが知られているリファンピシン又は他の酵素誘導剤（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）とカスポファンギンを併用した場合、カスポファンギンの血中濃度を低下することが示唆された。以上のことから、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。

7.3 3 ヵ月未満の外国人小児患者を対象とした薬物動態試験（058 試験）では、通常の小児用量の半量となる 25mg/m^2 でカスポファンギンが 1 日 1 回投与された。3 ヵ月未満の外国人小児患者に対してカスポファンギン 25mg/m^2 を 1 日 1 回投与したときの C_{24hr} は、3 ヵ月～17 歳の外国人小児患者にカスポファンギン 50mg/m^2 を 1 日 1 回投与したときの C_{24hr} と類似していた。このデータから、3 ヵ月未満の小児患者ではカスポファンギンの血漿クリアランスが 3 ヵ月以上の小児患者より低いことが考えられる。この結果に基づき、3 ヵ月未満の日本人小児患者に対する 50mg/m^2 の 1 日 1 回投与ではカスポファンギンの血漿中濃度が 3 ヵ月以上の小児患者よりも高くなる可能性があるため、3 ヵ月未満の日本人小児患者に本剤を投与する際には減量を考慮することを記載した。

7.4 国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）では、肝機能障害を合併した小児患者が 2 例組み入れたが、本剤の減量はされていない。肝機能障害を有する小児患者に対して本剤の用量調節に関連した情報は明らかでない。

7.5 外国人小児患者を対象として薬物動態を測定した 4 試験（033、042、043 及び 044 試験）のデータを併合して実施した薬物相互作用の解析では、デキサメタゾンを併用した 4 例で、カスポファンギンの平均 C_{24hr} の低下（44%）がみられた。成人患者と同様にクリアランスの誘導作用を有する薬剤（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、デキサメタゾン又はカルバマゼピン）との併用時において、カスポファンギンの血漿中濃度低下の可能性があるため、小児患者に対しても注意喚起を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

①成人

表Ⅴ-1　臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	治験の種類	試験デザイン	カスポファンギンの用量
日本人対象試験			
057試験	第Ⅰ相単回投与試験	健康成人男性における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単回静脈内投与試験	20、40、70、100、150、210 mg 単回投与
061試験	第Ⅰ相反復投与試験	日本人健康成人男性における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、反復静脈内投与試験	50 mg×14日間、70/50 mg†×14日間、100 mg×14日間
063試験	第Ⅰ相反復投与試験	日本人健康成人男性における、カスポファンギン及びミカファンギンの安全性及び忍容性、並びにカスポファンギンの薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、反復静脈内投与試験	70/50 mg†×14日間、70/40 mg‡×14日間
062試験	第Ⅲ相試験	食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症又はアスペルギルス症患者における、カスポファンギン（50 mg 又は 70/50 mg†）とミカファンギン（150 mg）を比較する二重盲検、無作為化試験	50 mg、1日1回（食道カンジダ症）、70/50 mg†、1日1回（侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症）
非日本人対象試験			
020試験	第Ⅲ相試験	食道カンジダ症患者における、カスポファンギン（50 mg）とフルコナゾール（200 mg）を比較した二重盲検、無作為化試験	50 mg、1日1回
014試験	第Ⅲ相試験	侵襲性カンジダ症患者における、カスポファンギンとアムホテリシン B を比較する二重盲検、無作為化試験	70/50 mg†、1日1回
026試験	第Ⅲ相試験	持続性発熱性好中球減少症を有する患者における、カスポファンギンと経験的治療としての注射用アムホテリシン B リポソーム製剤の安全性、忍容性及び有効性を比較する多施設共同、二重盲検、無作為化試験	70/50 mg†、1日1回
019試験	第Ⅱ相試験	アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、又はアゾールが無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者における、カスポファンギンの非盲検、非対照試験	70/50 mg†から、70又は100 mg に改訂

† 投与初日に負荷用量として70 mg、投与2日目以降50 mg の1日1回投与
‡ 投与初日に負荷用量として70 mg、投与2日目以降40 mg の1日1回投与

表Ⅴ-2　臨床試験一覧（参考資料）

試験番号	治験の種類	試験デザイン	カスポファンギンの用量
非日本人臨床薬理試験			
001試験	第Ⅰ相単回投与試験	健康男性被験者における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験	5、10、20、40、70、100 mg 単回投与
002試験	第Ⅰ相14日間反復投与試験	健康男性被験者における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する二重盲検、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増、反復投与試験	15、35、70 mg×14日間
008試験	第Ⅰ相21日間反復投与試験	健康男性被験者における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する3週間の試験	70 mg×21日間
021試験	第Ⅰ相反復投与試験（イトラコナゾール併用）	健康被験者における、カスポファンギン反復静脈内投与とイトラコナゾール反復経口投与との薬物動態相互作用を検討する単一施設、プラセボ対照、無作為化、並行パネル試験	5種の治療処方を14日間（イトラコナゾール 200 mg 経口投与＋カスポファンギン70/50 mg†、男性及び女性にカスポファンギン単剤を70/50 mg†、男性には50 mg を毎日投与）
036試験	第Ⅰ相単回及び21日間反復投与試験	健康被験者における、カスポファンギン150 mg 及び210 mg を単回投与、並びに1日1回100 mg を21日間反復投与した際の、静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2パート、単回及び反復投与試験	150又は210 mg を単回投与、あるいは、100 mg×21日間
010試験	静脈内投与による ADME 試験	健康男性被験者における、[^{3}H] カスポファンギンの体内動態を検討する非盲検試験	70 mg [^{3}H] カスポファンギン単回投与
034試験	静脈内投与による長期 ADME 試験	健康男性被験者における、[^{3}H] カスポファンギン単回静脈内投与後の血漿中放射活性期間を測定する非盲検試験	[^{3}H] カスポファンギン 70 mg を単回投与
009試験	第Ⅰ相単回投与試験	肝機能障害患者における、カスポファンギンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する非盲検、単回投与試験	70 mg 単回投与
011試験	第Ⅱ相単回投与試験	腎機能障害を有する患者における、カスポファンギンの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検、静脈内投与試験	70 mg 単回投与
022試験	第Ⅰ相単回投与試験	健康高齢被験者における、カスポファンギンの薬物動態を健康若年被験者と比較する非盲検、単回投与試験	70 mg 単回投与
030試験	第Ⅰ相反復投与試験	肝機能障害患者における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する非盲検、反復投与試験	70/50 mg†×14日間（軽度の肝機能障害患者及び健康対照被験者）、70/35 mg‡×14日間（中等度の肝機能障害患者）

試験番号	治験の種類	試験デザイン	カスポファンギンの用量
013試験	シクロスポリンとの薬物相互作用試験	健康成人男性被験者における、カスポファンギンとシクロスポリン（NEORAL 経口液剤）4 mg/kg×1回との相互作用を評価する単一施設、無作為化、3群並行試験	70 mg×10日間
016試験	アムホテリシン B との薬物相互作用試験	健康男性被験者における、カスポファンギン反復投与とアムホテリシン B（0.25 mg/kg）単回投与との薬物相互作用を検討する無作為化、3群並行試験	50 mg×11日間
017試験	タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用試験	健康成人男性被験者における、カスポファンギンと二つの免疫抑制剤［タクロリムス（PROGRAF カプセル）0.1 mg/kg×2回及びシクロスポリン（NEORAL 経口液剤）3 mg/kg×2回］との相互作用を評価する単一施設、無作為化、3群並行試験	35、50、70 mg×10日間
023試験	ミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用試験	健康被験者における、カスポファンギン反復静脈内投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与の薬物動態相互作用を検討する単盲検、無作為化、並行パネル試験	50 mg×16日間＋カスポファンギン投与の7日以上前及びカスポファンギン投与14日目にミコフェノール酸モフェチル1.5 g 単回経口投与
032試験	リファンピシン及びネルフィナビルとの薬物相互作用試験	健康被験者における、カスポファンギン反復静脈内投与とネルフィナビル又はリファンピシンのいずれかとの薬物動態相互作用を検討する単一施設、無作為化、並行パネル試験	50 mg×14日間
035試験	リファンピシンとの薬物相互作用試験	健康男性被験者における、カスポファンギン反復静脈内投与の薬物動態に対するリファンピシンの影響を検討する非盲検、無作為化、2群並行パネル試験	50 mg×14日間
非日本人臨床試験（深在性真菌症患者）、その他			
003試験	第Ⅱ相試験	食道カンジダ症成人患者における、カスポファンギン50 mg 又は70 mg とアムホテリシン B 0.5 mg/kg を比較する二重盲検、無作為化試験	50又は70 mg、1日1回
004試験	第Ⅱ相試験	食道／口腔咽頭カンジダ症成人患者における、カスポファンギン 35 mg、50 mg 及び70 mg とアムホテリシン B 0.5 mg/kg を比較する二重盲検、無作為化、用量反応試験	35、50又は70 mg、1日1回
801試験	第Ⅲ相試験	侵襲性カンジダ症成人患者における、カスポファンギンの二重盲検、2投与法比較試験	70/50 mg†又は150 mg、1日1回
007試験	第Ⅱ相試験	食道カンジダ症患者における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、逐次パネル、反復投与試験	50又は70 mg、1日1回
045試験	第Ⅱ相試験	侵襲性カンジダ症成人患者（感染の単在部位としてカンジダ血症患者を除く）における、カスポファンギンの安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験	70/50 mg†又は100 mg、1日1回

②小児

表Ⅴ-3　臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	治験の種類	試験デザイン	カスポファンギン、対照薬（044試験のみ）の用量
日本人対象試験			
074試験	第Ⅱ相臨床試験	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）を対象としたカスポファンギンの安全性、有効性及び薬物動態を検討するための多施設共同非盲検非対照試験	70/50 mg/m^{2†}、1日1回
非日本人対象試験			
033試験	第Ⅱ相臨床試験	新たに発熱性好中球減少症を発症した小児患者（2～17歳）を対象としたカスポファンギンの2つの用量の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための多施設共同非盲検逐次用量漸増試験	1.0～1.5 mg/kg、1日1回 50～70 mg/m^{2‡}、1日1回
042試験	第Ⅱ相臨床試験	新たに発熱性好中球減少症を発症した小児患者（3～24ヵ月）を対象としたカスポファンギンの2つの用量の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための多施設共同非盲検逐次用量漸増試験	50 mg/m^{2‡}、1日1回
058試験	第Ⅱ相臨床試験	侵襲性カンジダ症の小児患者（3ヵ月未満）を対象としたカスポファンギンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための多施設共同連続パネル非盲検試験	25 mg/m^2、1日1回
043試験	第Ⅱ相臨床試験	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）を対象としたカスポファンギンの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価するための多施設共同非盲検非対照試験	70/50 mg/m^{2†}、1日1回
044試験	第Ⅱ相臨床試験	持続性発熱性好中球減少症の小児患者（2～17歳）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スポファンギンの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価するための多施設共同無作為化二重盲検比較試験	カスポファンギン： 70/50 mg/m^{2†}、1日1回 アムホテリシンB リポソーム製剤：3.0 mg/kg、1日1回

† 投与初日に負荷用量として70 mg/m^2、投与2日目以降は維持用量として50 mg/m^{2}の1日1回投与（1日用量として70 mg を超えないこと）
‡ 1日用量として70 mg を超えないこと

(2) 臨床薬理試験

〈成人〉

1) 単回投与（057 試験）[2)]

日本人健康成人男性を対象（各用量 8 例）にカスポファンギン 20mg、40mg、70mg、100mg、150mg 及び 210mg を単回静脈内投与した結果、副作用を発現したのは 48 例中 5 例（10.4%）であり、用量の増加に伴う発現頻度の増加あるいは程度が悪化する事象はなかった。また、重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の発現並びに死亡はなかった。

2) 反復投与（061 及び 063 試験）[3)]

・日本人健康成人男性（18 例）にカスポファンギン 50mg（6 例）、50mg（投与初日のみ 70mg）（6 例）及び 100mg（6 例）を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した結果、カスポファンギン投与の計 18 例中 2 例（11.1%）に軽度～中等度の頭痛及び発疹の副作用が認められた。
臨床検査値の副作用は 18 例中 13 例で認められ、頻度の高かった臨床検査値の副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。それらに伴う臨床所見はみられなかったが、いずれの事象も重篤ではなく、随伴症状は認められなかった。また、これら事象は可逆的であり、いずれも中止に至った症例はなかった（061 試験）。

・日本人健康成人男性（24 例）にカスポファンギン 40mg（投与初日のみ 70mg）（12 例）及び 50mg（投与初日のみ 70mg）（12 例）又はミカファンギン 150mg（12 例）を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した結果、副作用はカスポファンギン投与群 24 例中 1 例の下痢のみであった。重篤な有害事象及び有害事象による中止はなかった（063 試験）。

〈小児〉

・日本人小児患者にカスポファンギンを投与初日に 70mg/m^2、投与 2 日目以降 50mg/m^2（ただし 1 日用量として 70mg を超えない）、1 日 1 回反復静脈内投与した結果、副作用は 20 例中 8 例で認められ、重篤な臨床症状の有害事象は 3 例（15.0%）に認められ、その内訳は敗血症（1 例）、過換気（1 例）並びに敗血症及び肺炎（1 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（074 試験）。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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/m^2（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2（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。

(3) 用量反応探索試験

国内において用量反応探索試験は行っていない。

＜参考＞

食道カンジダ症（食道又は口腔咽頭カンジダ症）を対象とした用量設定試験（003 及び 004 試験）において、本剤 35mg 群での有効率は、50mg 群又は 70mg 群の有効率より低く、本剤 70mg については、50mg と比較して有効性の明らかな増加が認められなかった。

以上の結果より、食道カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相試験で検討するカスポファンギンの用量として、50mg の 1 日 1 回投与を選択することとした。

また、疾患の重症性を考慮し、食道カンジダ症よりも重症度の高い侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症又は発熱性好中球減少症への用量は、早期に有効血漿中薬物濃度に到達させる必要性から、投与初日に負荷用量として 70mg、投与 2 日以降 50mg の 1 日 1 回投与をこれらの疾患に対する用量として設定した。

＜参考＞

＜侵襲性アスペルギルス症患者対象外国第Ⅱ相試験（019 試験）[4)] ＞

アムホテリシン B（脂質製剤含む）又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の成人の侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした多施設、非盲検、非対照試験により、カスポファンギンを投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討した。

主要目的	1) 救済治療としてカスポファンギンを静脈内投与した侵襲性アスペルギルス症患者について、静脈内投与による抗真菌治療の終了時に「改善」又は「ほぼ改善」の臨床症状を示す患者の割合を検討する。 2) 救済治療としてカスポファンギンを静脈内投与した侵襲性アスペルギルス症患者での副作用の発現率を検討する。
試験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	侵襲性アスペルギルス症患者
主な登録基準	肺アスペルギルス症の疑いがある、又はいずれかの部位に明らかなアスペルギルス症が認められる 16～80 歳の男女で、アムホテリシン B（脂質製剤含む）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。
試験方法	被験者にカスポファンギン 50mg（初日のみ 70mg：70/50mg）、70mg 又は 100mg をそれぞれ 1 日 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与した。 投与期間は、患者の基礎疾患の重篤性、免疫抑制状態からの回復及び臨床症状の改善の速さに基づき決定した。
主要評価項目	1) 有効性：治療終了時（最終投与日）の臨床症状効果に基づく総合効果（改善又はほぼ改善と判定された場合を臨床症状における「有効」と定義した。） 2) 安全性：副作用の発現率

【結果】
［有効性］

表Ⅴ-4　総合効果の有効率（MITT†）

評価時点	独立有効性評価委員会判定	治験担当医師判定		
	カスポファンギン 70/50mg§ n/m‡（%）（95%信頼区間）	カスポファンギン 70/50mg§ n/m‡（%）（95%信頼区間）	カスポファンギン 70mg n/m‡（%）（95%信頼区間）	カスポファンギン 100mg n/m‡（%）
治験薬最終投与日	37/83（44.6）（33.7，55.9）	46/96（47.9）（37.6，58.4）	8/18（44.4）（21.5，69.2）	2/6（33.3）

†治験担当医師の判定を MITT 解析対象とした
‡n/m＝総合効果の有効例数/解析対象例数
§50mg（初日のみ 70mg）

［副作用］

表Ⅴ-5　臨床症状の副作用†の要約

症例数（%）	カスポファンギン 70/50mg（N=102）	カスポファンギン 70mg（N=19）	カスポファンギン 100mg（N=6）
副作用	14（13.7）	2（10.5）	0（0.0）
重篤な副作用	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
副作用による中止	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）
重篤な副作用による中止	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）

†治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

発現率 2%の主な臨床症状の副作用は、いずれも 70/50mg 群でみられた発熱、無力症/疲労、注入静脈合併症、悪心、嘔吐、発疹（各 2/102 例）であった。

表Ⅴ-6　臨床検査値の副作用†の要約

症例数（%）	カスポファンギン 70/50mg（N=99）	カスポファンギン 70mg（N=18）	カスポファンギン 100mg（N=6）
副作用	14（14.1）	3（16.7）	0（0.0）
重篤な副作用	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
副作用による中止	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）
重篤な副作用による中止	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

†治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

主な臨床検査値の副作用は、70/50mg 投与群で尿蛋白増加 3.4%（3/87 例）、血清アルカリホスファターゼ増加 2.0%（2/98 例）、血清クレアチニン増加 2.0%（2/98 例）、好酸球増加 2.2%（2/91 例）で、70mg 投与群では血清アルカリホスファターゼ増加 11.1%（2/18 例）、血清カリウム減少 5.6%（1/18 例）、ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ 5.6%（1/18 例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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/m^2（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2（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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈成人〉

＜日本人深在性真菌症患者対象国内第Ⅲ相試験（062 試験）[5、6)]＞

日本人成人の深在性真菌症患者を対象としたミカファンギンナトリウムとの二重盲検比較試験を実施し、カスポファンギン又はミカファンギンを投与したときの、安全性、忍容性及び有効性を検討した。

目的	主要目的 重大な副作用（重篤な副作用又は副作用による投与中止）を指標としたカスポファンギンの安全性について、ミカファンギンと比較検討する。 副次目的 1) カスポファンギンの安全性（副作用、重篤な副作用、副作用による投与中止）をミカファンギンと比較検討する。 2) カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症に対する総合効果（疾患分類別）を指標としたカスポファンギンの有効性について、ミカファンギンと比較検討する。 探索的目的 カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症に対するカスポファンギンの薬物動態学/薬力学効果を探索する［「Ⅶ．1．(2) 4) 日本人深在性真菌症患者における反復投与（062 試験）」の項参照］。
試験デザイン	無作為化、多施設共同、ミカファンギン対照、二重盲検比較試験
対象	日本人深在性真菌症患者

主な登録基準	・20 歳以上のカンジダ属（食道カンジダ症又は侵襲性カンジダ症）又はアスペルギルス属（アスペルギルス症）による深在性真菌症患者 ・治験薬投与前に原因真菌を検出し得た患者、若しくはカンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症が強く疑われた患者
試験方法	食道カンジダ症 カスポファンギン 50mg、又はミカファンギン 150mg をそれぞれ 1 日 1 回約 1 時間かけて、7～28 日間の期間、点滴静脈内投与。 侵襲性カンジダ症［カンジダ血症及びその他の侵襲性カンジダ症（カンジダ血症を除く）］ カスポファンギン 50mg（投与初日のみ 70mg）、又はミカファンギンの 150mg をそれぞれ 1 日 1 回約 1 時間かけて、14～56 日間の期間、点滴静脈内投与。 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及び肺アスペルギローマ） カスポファンギン 50mg（投与初日のみ 70mg）、又はミカファンギンの 150mg をそれぞれ 1 日 1 回約 1 時間かけて、14～84 日間の期間、点滴静脈内投与。
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 （1）臨床症状及び臨床検査値の副作用 （2）臨床症状及び臨床検査値の重篤な副作用 （3）臨床症状及び臨床検査値の副作用による投与中止 有効性［独立有効性評価委員により判定］ 疾患分類別（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）の総合効果

【結果】

本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、食道カンジダ症では 14 日間（7～28 日）、侵襲性カンジダ症では 14 日間（2～36 日）、アスペルギルス症では 29 日間（8～84 日）であった。

［有効性］

表Ⅴ-7　疾患別臨床総合効果†（Per Protocol Set）

真菌感染症疾患名		カスポファンギン 50mg 又は 70/50mg‡ n/m§（%）	ミカファンギン 150mg n/m§（%）
カンジダ症	食道カンジダ症	6/6	5/6
	カンジダ血症	1/1	－
	カンジダ腹膜炎	2/2	1/1
	合計	9/9（100%）	6/7（85.7%）
アスペルギルス症	慢性壊死性肺アスペルギルス症	9/20	14/30
	肺アスペルギローマ	5/10	0/3
	合計	14/30（46.7%）	14/33（42.4%）

†群間の差異を統計的に検証することを目的とした試験ではない。
‡食道カンジダ症患者に 50mg、その他の感染症患者については投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与した。
§総合効果の有効例数/解析対象例数

［安全性］

重大な副作用

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の発現率は、カスポファンギン群で 5.0%（95%信頼区間：1.0，13.9）、ミカファンギン群で 10.0%（95%信頼区間：3.8，20.5）であった。また、その差は-5.0%（95%信頼区間：-15.9，5.2）であり、重大な副作用の発現率に関するカスポファンギンとミカファンギンの比較において統計的な差は認められなかった。

表Ⅴ-8　重大な副作用が認められた患者数及び発現率の解析結果（安全性解析対象集団）

	カスポファンギン（N=60）	ミカファンギン（N=60）	差の推定値（カスポファンギン-ミカファンギン）
	n/m（%）（95%信頼区間）	n/m（%）（95%信頼区間）	%（95%信頼区間）†
重大な副作用の発現	3/60（5.0）（1.0，13.9）	6/60（10.0）（3.8，20.5）	-5.0（-15.9，5.2）

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

副作用

本剤を投与された 60 例中 23 例（38.3%）に副作用が認められた。

表Ⅴ-9　臨床症状の副作用†の要約（安全性解析対象集団）

	カスポファンギン		ミカファンギン	
	n	（%）	n	（%）
症例数	60		60	
副作用あり	13	（21.7）	18	（30.0）
重篤な副作用	0	（0.0）	1	（1.7）
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）
副作用による中止	1	（1.7）	4	（6.7）
重篤な副作用による中止	0	（0.0）	1	（1.7）

†治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

カスポファンギンで認められた主な臨床症状の副作用は、高血圧 3 例（5.0%）悪心及び静脈炎がそれぞれ 2 例（3.3%）であった。

表Ⅴ-10　臨床検査値の副作用†の要約（安全性解析対象集団）

	カスポファンギン		ミカファンギン	
	n	（%）	n	（%）
症例数	60		60	
副作用あり	14	（23.3）	17	（28.3）
重篤な副作用	0	（0.0）	1	（1.7）
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）
副作用による中止	2	（3.3）	2	（3.3）
重篤な副作用†による中止	0	（0.0）	1	（1.7）

†治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

カスポファンギンによる主な臨床検査値の副作用は、AST 増加 6 例（10.0%）、ALT 増加 5 例（8.3%）、好酸球数増加 3 例（5.0%）（血中 Al-P 増加、血中カリウム減少、γ-GTP 増加、プロトロンビン時間延長がそれぞれ 2 例（3.3%）であった。

＜食道カンジダ症患者対象外国第Ⅲ相試験（020 試験）[7、8]＞
成人の食道カンジダ症患者を対象とした二重盲検比較試験により、カスポファンギン 50mg 又はフルコナゾール 200mg を投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討した。

目的	以下の項目について、フルコナゾールと比較検討する。 1) カスポファンギンの臨床症状効果及び画像診断（内視鏡検査）効果の有効率 2) カスポファンギンの静脈内投与の安全性（すべての副作用を指標とする） 3) カスポファンギンの静脈内投与の安全性（副作用による中止を指標とする）
試験デザイン	無作為化、多施設共同、フルコナゾール対照、プロスペクティブ、二重盲検比較試験
対象	食道カンジダ症患者
主な登録基準	・病理組織学的検査又は真菌学的検査によって食道カンジダ症であることが確認された 18～80 歳の男女 ・症状があり、上部消化管内視鏡検査で粘膜病変の存在が確認されていること並びに病巣の擦過又は生検で培養又は病理学的検査によってカンジダ属の存在が確認されている患者
試験方法	カスポファンギン 50mg 又はフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回、約 1 時間かけて 7～21 日間、点滴静脈内投与。好中球減少が持続していた患者は 28 日間までとした。
主要評価項目	静脈内投与終了 5～7 日後の臨床症状及び画像診断（内視鏡検査）に基づいた総合評価（臨床症状の完全な消失、内視鏡所見のグレード 0（病変なし）への改善又は 2 段階以上の改善が認められた場合を「有効」と定義した。）

【結果】
投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では 8 日間（1～20 日）、フルコナゾールでは 7 日間（1～26 日）であった。

総合効果による有効率はカスポファンギン群及びフルコナゾール群で同程度であった（表Ⅴ-11）。食道カンジダ症の治療においてカスポファンギンはフルコナゾールに対して非劣性であることが示された。カスポファンギン 1 日 1 回 50mg 用量の忍容性はおおむね良好で、その安全性プロファイルはフルコナゾール 200mg と類似していた（表Ⅴ-12、表Ⅴ-13）。

［有効性］

表Ⅴ-11　総合効果の有効率†

評価時点	カスポファンギン 50mg n/m‡（%） （95%信頼区間）	フルコナゾール 200mg n/m‡（%） （95%信頼区間）	差の推定値 （カスポファンギン-フルコナゾール）% （95%信頼区間）
治験薬最終投与後 5～7 日	66/81（81.5） （71.3，89.2）	80/94（85.1） （76.3，91.6）	-3.6 （-14.7，7.5）

†治験担当医師による評価
‡n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

［安全性］
副作用

表Ⅴ-12　臨床症状の副作用†の要約

症例数（%）	カスポファンギン 50mg（N=83）		フルコナゾール 200mg（N=94）	
	n	（%）	n	（%）
副作用	34	（41.0）	30	（31.9）
重篤な副作用	0	（0.0）	1	（1.1）
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）
副作用による中止	0	（0.0）	0	（0.0）
重篤な副作用による中止	0	（0.0）	0	（0.0）

†治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

カスポファンギン群で認められた主な臨床症状の副作用は、静脈炎/血栓性静脈炎 15.7%（13/83 例）及び注入静脈合併症 12.0%（10/83 例）、悪心及び頭痛各 6.0%（5/83 例）であった。

表Ⅴ-13　臨床検査値の副作用†の要約

症例数（%）	カスポファンギン 50mg（N=83）		フルコナゾール 200mg（N=94）	
	n	（%）	n	（%）
少なくとも 1 回の臨床検査を受けた症例数	83	（100.0）	93	（98.9）
副作用	24	（28.9）	32	（34.4）
重篤な副作用	0	（0.0）	0	（0.0）
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）
副作用による中止	0	（0.0）	1	（1.1）
重篤な副作用による中止	0	（0.0）	0	（0.0）

†治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

主な臨床検査値の副作用は、カスポファンギン群では AST 増加 8.6%（7/81 例）、血清アルカリホスファターゼ増加 8.5%（7/82 例）、ヘマトクリット減少 11.0%（9/82 例）、ヘモグロビン減少 13.4%（11/82 例）及び白血球数減少 8.5%（7/82 例）であった。

＜侵襲性カンジダ症患者対象外国第Ⅲ相試験（014 試験）[9、10]＞
成人の侵襲性カンジダ症患者を対象とした二重盲検比較試験を実施し、カスポファンギン 50mg（投与初日のみ 70mg）/日又はアムホテリシン B 0.6～1.0mg/kg/日を投与したときの、安全性、忍容性及び有効性を検討した。

目的	以下の項目について、アムホテリシン B と比較検討する。 1) カスポファンギン投与患者での投与終了時の臨床症状効果及び真菌学的効果 2) カスポファンギン投与患者での腎毒性発現率 3) カスポファンギン投与患者での副作用による投与中止例の割合 4) カスポファンギン投与患者の副作用発現率
試験デザイン	無作為化、多施設共同、アムホテリシン B 対照、二重盲検比較試験
対象	侵襲性カンジダ症患者
主な登録基準	・血液又は通常無菌の組織から 1 回以上カンジダ属が検出された 18 歳以上の男女 ・試験開始前 2 日以内にカンジダ症による臨床症状がある患者
試験方法	カスポファンギン 50mg（投与初日のみ 70mg）又はアムホテリシン B（非好中球減少患者に 0.6～0.7 mg/kg、好中球減少患者に 0.7～1.0 mg/kg）を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与。投与期間は、10～28 日間とした。
主要評価項目	静脈内投与による治療終了時の総合効果（臨床症状効果及び真菌学的効果）で有効であった患者の割合（臨床症状効果での「有効」はカンジダ属に起因するすべての徴候・症状が消失した場合とする。真菌学的効果での「有効」は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した場合とする。）

【結果】
投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では 11 日間（1～28 日）、アムホテリシン B では 10 日間（1～28 日）であった。

総合効果による有効率はカスポファンギン群及びアムホテリシン B 群で同程度であった（表Ⅴ-14）。侵襲性カンジダ症の治療においてカスポファンギンはアムホテリシン B に対して非劣性であることが示された。
カスポファンギンの 1 日 1 回、50mg（投与初日のみ 70mg）投与の忍容性は概して良好であった。副作用、副作用による中止、静脈内投与に関連した有害事象、低カリウム血症、腎毒性の各項目においてカスポファンギンの安全性プロファイルはアムホテリシン B より優れていた（表Ⅴ-15、表Ⅴ-16）。

［有効性］

表Ⅴ-14　総合効果の有効率（MITT）†

評価時点	カスポファンギン 70/50mg§ n/m‡（%）（95%信頼区間）	アムホテリシン B 0.6～1.0mg/kg n/m‡（%）（95%信頼区間）	差の推定値（カスポファンギン-アムホテリシン B）%（95%信頼区間）
治験薬最終投与日	80/109（73.4）（66.0，82.3）	71/115（61.7）（52.6，70.4）	11.7（-0.7，26.0）

†治験担当医師による評価、好中球減少並びに APACHEⅡスコアの層で調整したモデルにより計算
‡n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数
§50mg（投与初日のみ 70mg）

［安全性］

表Ⅴ-15　臨床症状の副作用‡の要約

症例数（%）	カスポファンギン 70/50mg (N=114)		アムホテリシン B 0.6～1.0mg/kg (N=125)		相対リスク†	95% 信頼区間	P 値
	n	(%)	n	(%)			
副作用	33	(28.9)	73	(58.4)	0.50	(0.36，0.69)	<0.001
重篤な副作用	1	(0.9)	16	(12.8)	0.07	(0.02，0.52)	0.006
死亡	0	(0.0)	1	(0.8)	－	－	－
副作用による中止	3	(2.6)	21	(16.8)	0.16	(0.06，0.54)	0.002
重篤な副作用による中止	0	(0.0)	12	(9.6)	0.00	(0.00，0.73)	0.029

‡治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判断された
†相対リスク＝カスポファンギン/アムホテリシン B
－算出せず

主な臨床症状の副作用は、カスポファンギン群で発熱 7.0%（8/114 例）、悪寒 5.3%（6/114 例）、静脈炎/血栓性静脈炎 3.5%（4/114 例）及び嘔吐 3.5%（4/114 例）であった。

表Ⅴ-16　臨床検査値の副作用‡の要約

症例数（%）	カスポファンギン 70/50mg (N=114)		アムホテリシン B 0.6～1.0mg/kg (N=125)		相対リスク†	95% 信頼区間	P 値
	n	(%)	n	(%)			
1 回以上の検査結果あり	111	(97.4)	124	(99.2)			
副作用	27	(24.3)	67	(54.0)	0.45	(0.32，0.65)	<0.001
重篤な副作用	0	(0.0)	2	(1.6)	0.00	(0.01，4.60)	0.332
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	－	－	－
副作用による中止	1	(0.9)	14	(11.3)	0.08	(0.02，0.61)	0.011
重篤な副作用による中止	0	(0.0)	1	(0.8)	0.00	(0.02，9.04)	0.544

‡治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判断された
†相対リスク＝カスポファンギン/アムホテリシン B
－算出せず

主な臨床検査値の副作用は、カスポファンギン群では血清カリウム減少 9.9%（11/111 例）及び血清アルカリホスファターゼ増加 8.3%（9/109 例）であった。
ベースラインのクレアチニンクリアランスが 30mL/min より高い患者で、静脈内投与による治験薬投与期間中に腎毒性が発現した患者の割合は、カスポファンギン群及びアムホテリシン B 群でそれぞれ 8.4%（8/95 例）と 24.8%（26/105 例）であり、カスポファンギン群の腎毒性発現率はアムホテリシン B 群より有意に低かった（P<0.01、Fisher の直接確率検定）
［腎毒性の定義は、血清クレアチニン値の倍増又は試験組入れ時の血清クレアチニンが高値の場合には 1mg/dL 以上の増加と規定した。］

＜持続性発熱性好中球減少症患者対象外国第Ⅲ相試験（026 試験）[11、12]＞
持続性発熱及び好中球減少症患者を対象とした二重盲検比較試験により、カスポファンギン 50mg（投与初日のみ 70mg）（以下、70/50mg）又はアムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg を投与したときの、安全性、忍容性及び有効性を評価した。

目的	持続性発熱及び好中球減少症患者に関して、カスポファンギン群の有効例の割合をアムホテリシン B リポソーム製剤と比較する。
試験デザイン	無作為化、多施設共同、アムホテリシン B リポソーム製剤対照、二重盲検比較試験
対象	持続性発熱性好中球減少症患者
主な登録基準	・白血病、リンパ腫又は他の悪性腫瘍に対する化学療法を受けた、若しくは骨髄/末梢血幹細胞移植が施行された 16 歳以上の男女 ・絶対好中球数が少なくとも 96 時間は 500cells/mm^3 未満であり、無作為割付前に非経口の全身抗細菌薬療法を少なくとも 96 時間受け、無作為割付時に 38℃を超える発熱を有している患者
試験方法	カスポファンギン 70/50mg を約 1 時間かけて、アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg を約 2 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した。Multivitamin Complex（MVC）5mL/vial をアムホテリシン B リポソーム製剤のプラセボとして用いた。また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本剤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）。 投与期間は、好中球減少症が改善（絶対好中球数≧500cells/mm^3）した後 72 時間後まで投与を継続した。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。
主要評価項目	次の 5 つの基準をすべて満たす総合効果で、有効と判断された患者の割合 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る 2) 試験治療期間中又は治療終了後 7 日以内にブレイクスルーの真菌感染がない 3) 治験薬投与終了後 7 日間の生存 4) 治験薬に関連する毒性所見又は無効による早期の治験薬投与中止がない 5) 好中球減少症の期間中に発熱が 48 時間解消する

【結果】
投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では 11 日間（1～90 日）、アムホテリシン B リポソーム製剤では 10 日間（1～91 日）であった。

真菌感染症が疑われる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のカスポファンギンの 1 日 1 回、70/50mg 投与は有効であり、有効性は、アムホテリシン B リポソーム製剤の 3.0mg/kg/日投与と同程度であった（表Ⅴ-17）。発熱性好中球減少症患者に対する経験的治療においてカスポファンギンはアムホテリシン B リポソーム製剤に対して非劣性であることが示された。
また、カスポファンギンの 1 日 1 回、70/50mg 投与の忍容性は全般に良好であり（表Ⅴ-18、表Ⅴ-19）、カスポファンギンの 1 日 1 回 70/50mg 投与における安全性プロファイルは、副作用（静脈内投与に関連した反応、悪寒、悪心、嘔吐、低カリウム血症、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加など）及び副作用による投与中止に関して、アムホテリシン B リポソーム製剤よりも優れていた。

［有効性］

表Ⅴ-17　総合効果の有効率（MITT）

カスポファンギン 70/50mg n/m† （%） （95%信頼区間）	アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg n/m† （%） （95%信頼区間）	差の推定値‡ （カスポファンギン- アムホテリシン B リポソーム製剤）% （95.2%信頼区間）
190/556（33.9） ‡ （30.0，37.9）	181/539（33.7） ‡ （29.7，37.7）	0.2 （-5.6，6.0）

†n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数
‡Cochran-Mantel-Haenszel により調整

［安全性］

表Ⅴ-18　臨床症状の副作用‖ の要約

患者数（%）	カスポファンギン 70/50mg （N†=564） n§	（%）	アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg （N†=547） n§	（%）	差‡ （%）	95% 信頼区間	P 値
副作用	265	（47.0）	326	（59.6）	-12.6	（-18.4，-6.8）	<0.001
重篤な副作用	9	（1.6）	16	（2.9）	-1.3	（-3.1，0.4）	0.135
死亡	1	（0.2）	2	（0.4）	―	―	―
副作用による中止	25	（4.4）	35	（6.4）	-2.0	（-4.6，0.7）	0.147
重篤な副作用による中止	4	（0.7）	14	（2.6）	-1.9	（-3.3，-0.4）	0.015

†N=投与群の症例数
‡差=カスポファンギン 70/50mg - アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg
§n=サブグループの症例数
‖治験責任医師によって治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。
－算出せず

カスポファンギン投与との関連性が否定できない（どちらともいえない）死亡が 1 例（腎機能不全）報告された。
主な臨床症状の副作用は、カスポファンギン群では発熱 17.0%（96/564 例）、悪寒 13.8%（78/564 例）、発疹（Rash）6.2%（35/564 例）、頭痛 4.3%（24/564 例）及び低カリウム血症 3.7%（21/564 例）であった。

表Ⅴ-19　臨床検査値の副作用[‖]の要約

患者数（%）	カスポファンギン 70/50mg (N[†]=564) n[§]	（%）	アムホテリシンBリポソーム製剤 3.0mg/kg (N[†]=547) n[§]	（%）	差[‡]（%）	95%信頼区間	P値
1回以上の検査結果あり	564	（100.0）	547	（100.0）			
副作用	127	（22.5）	175	（32.0）	-9.5	（-14.7，-4.3）	<0.001
重篤な副作用	0	（0.0）	1	（0.2）	-0.2	（-0.5，0.2）	0.310
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）	0.0	—[¶]	—[¶]
副作用による中止	3	（0.5）	13	（2.4）	-1.8	（-3.3，-0.4）	0.010
重篤な副作用による中止	0	（0.0）	1	（0.2）	-0.2	（-0.5，0.2）	0.310

[†]N=投与群の症例数
[‡]差＝カスポファンギン 70/50 mg - アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg
[§]n＝サブグループの症例数
[‖]治験責任医師によって治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された
[¶]当該事象を発現した症例がいなかったため、信頼区間を算出せず

主な臨床検査値の副作用は、カスポファンギン群ではALT増加8.7%（49/561例）、アルカリホスファターゼ増加7.0%（39/559例）、低カリウム血症7.3%（41/563例）、AST増加7.0%（39/561例）及び血中総ビリルビン増加3.0%（17/563例）であった。

〈小児〉

＜持続性発熱性好中球減少症患者対象外国第Ⅱ相試験（044 試験）[13、14]＞

持続性発熱及び好中球減少症の小児患者（2-17 歳）を対象とした二重盲検比較試験により、カスポファンギン 50mg/m^2（投与初日のみ 70mg/m^2）（以下、70/50mg/m^2）又はアムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg を投与したときの、安全性、忍容性及び有効性を評価した。

目的	持続性発熱性好中球減少症の小児患者にカスポファンギンを投与したときの、治験薬投与期間中又は投与終了後 14 日以内に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を評価する。
試験デザイン	無作為化、多施設共同、アムホテリシン B リポソーム製剤対照、二重盲検比較試験
対象	持続性発熱性好中球減少症患者
主な登録基準	白血病、リンパ腫又は他の悪性腫瘍に対する化学療法を受けた、若しくは造血幹細胞移植が施行され、かつ以下の（1）～（3）を満たす、2～17 歳の男女小児患者を対象とした。 (1) 絶対好中球数<500/μL が 96 時間以上持続している（以後 48 時間以内での発熱性好中球減少症の回復が見込まれない）。 (2) 無作為割付前に、96 時間以上、非経口の全身抗細菌薬療法を受けた。 (3) 無作為割付前 24 時間以内に 38℃を超える発熱を有する。
試験方法	カスポファンギンは、70/50mg/m^2 を、アムホテリシン B リポソーム製剤は、3.0mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与（ただし 1 日用量として 70mg を超えない）した。また、治験責任医師等が、治験薬の増量が必要と判断した場合には、カスポファンギンを 70mg/m^2 又はアムホテリシン B リポソーム製剤を 5mg/kg に増量した。 投与期間は、真菌感染が確定している場合は最大 90 日間、真菌感染が確定していない場合は最大 28 日間として、好中球減少症の回復（絶対好中球数≥500/μL）から 72 時間後まで治験薬を投与とした。
主要評価項目	次の 5 つの基準をすべて満たす総合効果で、有効と判断された患者の割合 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る 2) 試験治療期間中又は治療終了後 7 日以内にブレイクスルーの真菌感染がない 3) 治験薬投与終了後 7 日間の生存 4) 治験薬に関連する毒性所見又は無効による早期の治験薬投与中止がない 5) 好中球減少症の期間中に発熱が 48 時間解消する

【結果】

投与期間（中央値及び範囲）は、本剤では 9 日間（3～36 日）、アムホテリシン B リポソーム製剤では 9 日間（1～55 日）であった。

真菌感染症が疑われる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のカスポファンギンの 1 日 1 回、70/50mg^2 投与は成人患者において報告されたものと全般的に同様で有効であり、有効性は、アムホテリシン B リポソーム製剤の 3.0mg/kg/日投与と同程度であった（表Ⅴ-20）。

また、カスポファンギンの 1 日 1 回、70/50mg^2 投与の忍容性は全般に良好であった（表Ⅴ-21、表Ⅴ-22）。

［有効性］

表Ⅴ-20　総合効果の有効率（MITT）

カスポファンギン 70/50mg/m²† n/m（%）（95%信頼区間）	アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg n/m（%）（95%信頼区間）
26/56（46.4）（33.4，59.5）	8/25（32.0）（13.7，50.3）

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数
†投与初日に負荷用量として 70mg/m²、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg/m² を 1 日 1 回投与（1 日用量として 70mg を超えないこと）

［安全性］

表Ⅴ-21　臨床症状の副作用‖ の要約

	カスポファンギン 70/50mg/m²† (N=56)		アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg (N=26)	
患者数（%）	n	（%）	n	（%）
副作用	27	(48.2)	12	(46.2)
重篤な副作用	1	(1.8)	3	(11.5)
死亡	1	(1.8)	1	(3.8)
副作用による中止	2	(3.6)	3	(11.5)
重篤な副作用による中止	1	(1.8)	3	(11.5)

†投与初日に負荷用量として 70mg/m²、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg/m² を 1 日 1 回投与（1 日用量として 70mg を超えないこと）
‖治験責任医師によって治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。

臨床症状の副作用を発現した患者は、全患者 82 例のうち 39 例（47.6%）であり、投与群の内訳は、カスポファンギン群が 27/56 例（48.2%、95%信頼区間：34.7，62.0）及びアムホテリシン B リポソーム製剤群 12/26 例（46.2%、95%信頼区間：26.6，66.6）であった。カスポファンギン群の主な臨床症状の副作用は、発熱（28.6%）、頭痛（8.9%）及び発疹（8.9%）であった。

表Ⅴ-22　臨床検査値の副作用‖ の要約

	カスポファンギン 70/50mg/m²† (N=56)		アムホテリシン B リポソーム製剤 3.0mg/kg (N=26)	
患者数（%）	n	（%）	n	（%）
少なくとも 1 回の臨床検査を受けた症例数	56	（100.0）	26	（100.0）
副作用	6	（10.7）	5	（19.2）
重篤な副作用	0	（0.0）	0	（0.0）
死亡	0	（0.0）	0	（0.0）
副作用による中止	0	（0.0）	0	（0.0）
重篤な副作用による中止	0	（0.0）	0	（0.0）

†投与初日に負荷用量として 70mg/m²、投与 2 日目以降は維持用量として 50mg/m² を 1 日 1 回投与（1 日用量として 70mg を超えないこと）
‖治験責任医師によって治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された

臨床検査値の副作用を発現した患者は、全患者 82 例のうち 11 例（13.4%）であり、投与群の内訳は、カスポファンギン群が 6/56 例（10.7%、95%信頼区間：4.0，21.9）及びアムホテリシン B リポソーム製剤群が 5/26 例（19.2%、95%信頼区間：6.6，39.4）であった。カスポファンギン群の主な臨床検査値の副作用は、血中カリウム減少（3.6%）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照。

(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

a) 成人を対象とする使用成績調査（終了）

＜安全性＞

本調査における安全性集計対象症例 1,118 例において、副作用発現割合は 18.07%（202/1,118 例）であった。構成比の高い器官別大分類項目は、「臨床検査」8.05%、「肝胆道系障害」5.99%、「代謝および栄養障害」1.43%、「感染症および寄生虫症」1.25%、「皮膚および皮下組織障害」1.16%であり、主な副作用は、肝機能異常 4.20%、血中 ALP 増加 2.77%、ALT 増加 2.42%、AST 増加 2.24%、γ-GTP 増加 2.15%、血中 LDH 増加 1.79%、肝障害 1.34%、低カリウム血症 1.07%であった。重篤な副作用は 3.40%（38/1,118 例）に認められ、主なものは、低カリウム血症 3 例、肺炎、敗血症、肝機能異常、薬物性肝障害、腎機能障害、死亡及び γ-GTP 増加各 2 例であった。安全性検討事項の重要な特定されたリスクの副作用発現状況は、「肝機能障害」10.55%（118/1,118 例）、「アナフィラキシー等の過敏症反応」0.36%（4/1,118 例）であり、「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」の報告はなかった。本調査における重点調査項目の「ALT 増加」及び

「AST 増加」の発現割合は、「ALT 増加」2.42%（27/1,118 例）、「AST 増加」2.24%（25/1,118 例）であった。

＜有効性＞

本調査における有効性集計対象症例 821 例の有効率は 89.4%（734/821 例）であった。使用理由別では、発熱性好中球減少症 89.6%（404/451 例）、食道カンジダ症 100.0%（5/5 例）、侵襲性カンジダ症 93.7%（179/191 例）、アスペルギルス症 83.6%（138/165 例）であった。承認時に国内症例が限定的であった使用理由についても、侵襲性カンジダ症その他 97.9%、侵襲性アスペルギルス症 78.9%、慢性壊死性肺アスペギルス症 88.1%、肺アスペルギローマ 84.8%と、いずれも高い有効率を示した。

b) 小児を対象とする特定使用成績調査（終了）

＜安全性＞

本調査における安全性集計対象症例 92 例において、副作用発現割合は 21.74%（20/92 例）であった。構成比の高い器官別大分類項目は、「臨床検査」14.13%（13 例）、「肝胆道系障害」6.52%（6 例）、「代謝および栄養障害」2.17%（2 例）であった。主な副作用は ALT 増加が 6.52%（6/92 例）、γ-GTP 増加が 5.43%（5/92 例）、肝機能異常及び AST 増加がそれぞれ 4.35%（4/92 例）、血中 LDH 増加が 3.26%（3/92 例）、肝障害が 2.17%（2/92 例）であった。重篤な副作用は 5.43%（5/92 例）であり、低カリウム血症、肝障害、腎機能障害、発熱、血中カリウム減少、リパーゼ増加、好中球数減少及び白血球数減少が各 1 例の 5 例 8 件であった。安全性検討事項の重要な特定されたリスクの副作用発現状況は、「肝機能障害」は 16.30%（15/92 例）であり、主に成人を対象として実施した使用成績調査での 10.55%（118/1,118 例）の発現傾向と大きな違いはみられず、「アナフィラキシー等の過敏症反応」、「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」の発現はなかった。本調査における重点調査項目の「ALT 増加」及び「AST 増加」の発現割合は、「ALT 増加」は 6.52%（6/92 例）、「AST 増加」4.35%（4/92 例）であった。

＜有効性＞

本調査における有効性集計対象症例 59 例の有効率は 93.2%（55/59 例）であった。使用理由別においては、発熱性好中球減少症が 97.8%（44/45 例）、食道カンジダ症が 100.0%（1/1 例）、侵襲性カンジダ症が 100.0%（5/5 例）、アスペルギルス症が 62.5%（5/8 例）であった。承認時までの国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）では、侵襲性カンジダ症 66.7%（8/12 例）、侵襲性アスペルギルス症 62.5%（5/8 例）であり、単純には比較できないものの、いずれの疾患においても、同程度かそれ以上の高い有効率が示された。

c) 特定使用成績調査（薬剤感受性調査）（終了）

薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)（カンジダ属については M27-A3 法、アスペルギルス属については M38-A2 法）に準じた微量液体希釈法にて実施した。

カスポファンギンの MIC_{90}/MEC_{90} は、2012、2013、2014、2015 及び 2016 年に分離した *C. albicans*（50 株／年）と *C. tropicalis*（30 株／年）に対し、各々0.25、0.25、0.5、0.25 及び 0.25μg/mL と 0.25、0.25、0.5、0.5 及び 0.5μg/mL、*C. parapsilosis*（30 株／年）と *C. krusei*（20 株／年）に対し 1、1、1、2 及び 2μg/mL と 1、1、1、1 及び 1μg/mL、*C. glabrata*（30 株／年）に対し 0.5、0.5、0.5、0.5 及び 0.5μg/mL、*C. guilliermondii*（10 株／年）に対し 1、0.5、1、1 及び 0.5μg/mL となった。同様に、*A. fumigatus*（50 株／年）と *A. jlavus*（20 株／年）に対し各々0.25、0.25、0.5、0.25 及び 0.25μg/mL、*A. niger*（20 株／年）に対し 0.25、0.25、0.25、0.25 及び 0.25μg/mL、*A. terreus*（10 株／年）に対し 0.25、0.12、0.25、0.25 及び 0.25μg/mL となった。2012 年～2016 年に分離された菌株に対するカスポファンギンの MIC/MEC の変化は幾何平均 MIC/MEC を含めて、いずれの菌種においても、おおよそ 2 倍以内であった。本試験においてカンジダ属に対するカスポファンギンの MIC 値が、2μg/mL を超える菌株は検出されなかった。

5%ヒト血清アルブミンを添加したカンジダ属及びアスペルギルス属に対するカスポファンギンとミカファンギンの MIC_{90}/MEC_{90} と、非添加の MIC_{90}/MEC_{90} と比較すると、カスポファンギンの MIC_{90}/MEC_{90} はヒト血清アルブミン添加により1～8倍上昇した。一方、ミカファンギンは16～256倍上昇した。

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

該当資料なし

(7) その他

1) 国内臨床成績

〈小児〉[15)]

カンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症の小児患者（3ヵ月～17歳）を対象として、本剤 50mg/m²（投与初日のみ 70mg/m²、ただし1日用量として70mgを超えない）を侵襲性カンジダ症に対しては14～56日間、アスペルギルス症に対しては14～84日間、1日1回投与する第Ⅱ相非盲検試験を実施した。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、侵襲性カンジダ症では14日間（2～31日）、アスペルギルス症では10.5日間（3～57日）であり、臨床試験成績の概要を表Ⅴ-23に示す。

表Ⅴ-23　疾患別臨床総合効果（Full Analysis Set）

真菌感染症疾患名		本剤 70/50mg/m²† n/m‡（%）
カンジダ症	カンジダ血症 肺カンジダ症 カンジダ肝膿瘍 カンジダ脾膿瘍	6/8例 1/2例 1/1例 0/1例
	合計	8/12例（66.7%）
アスペルギルス症	侵襲性アスペルギルス症	5/8例（62.5%）

†投与初日に 70mg/m² を、投与2日目以降は 50mg/m² を1日1回投与した（ただし1日用量として70mgを超えない）。
‡総合効果の有効例数/解析対象例数

本剤を投与された20例中10例（50.0%）に副作用が認められた。その主なものはALT増加5例（25.0%）、AST増加4例（20.0%）、肝機能異常3例（15.0%）、LDH増加2例（10.0%）、γ-GTP増加2例（10.0%）であった。

2) 外国臨床成績

＜侵襲性アスペルギルス症[16)]＞

他の抗真菌薬治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした本剤 50mg（投与初日のみ 70mg）の 1 日 1 回投与の非盲検試験では、28～90 日間の治療を行い、臨床症状の解消から 7 日間、好中球減少の解消後 14 日間、治療を継続することとした。本剤の本剤の投与期間（中央値及び範囲）は 25 日間（1～162 日）であり、総合効果の有効率は 44.6%（37/83 例）であった。

＜食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症[17)]＞

食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及び他の抗真菌薬治療が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者（3 ヵ月～17 歳）を対象とした本剤 50mg/m^2（投与初日のみ 70mg/m^2）の 1 日 1 回投与（ただし 1 日用量として 70mg を超えない）の非盲検試験では、2～87 日間の治療を行い、食道カンジダ症に対しては臨床症状の解消後少なくとも 72 時間治療を継続、侵襲性カンジダ症に対しては最終の培養陽性後少なくとも 14 日間かつ臨床症状又は画像所見の改善が少なくとも 48 時間みられるまで治療を継続、侵襲性アスペルギルス症に対しては臨床症状の解消から少なくとも 7 日間、好中球減少の解消後少なくとも 14 日間治療を継続することとした。本剤の投与期間（中央値及び範囲）は、食道カンジダ症では 32 日間（-）、侵襲性カンジダ症では 10 日間（2～42 日）、アスペルギルス症では 38 日間（6～87 日）であった。総合効果の有効率は、食道カンジダ症に対して本剤 100%（1/1 例）、侵襲性カンジダ症に対して本剤 81.1%（30/37 例）、侵襲性アスペルギルス症に対して本剤 50.0%（5/10 例）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（Micafungin Sodium）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [18~22)]

1) 作用部位：

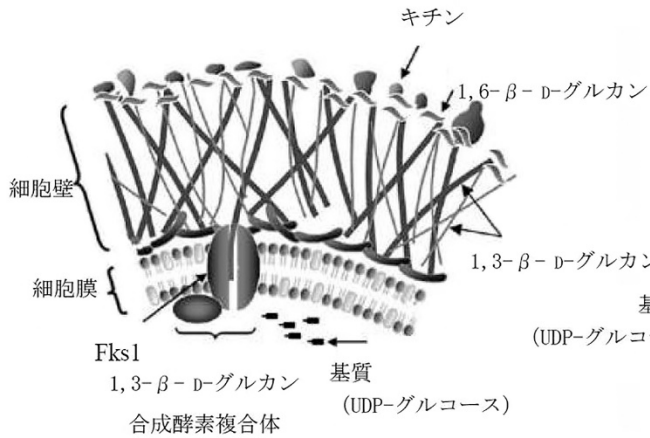
真菌細胞壁

2) 作用機序

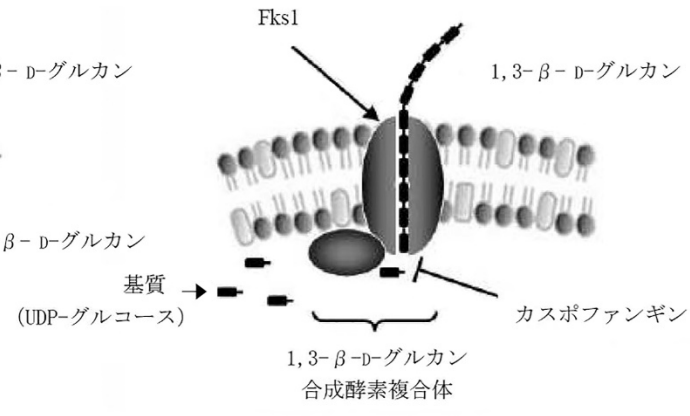
真菌（アスペルギルス属及びカンジダ属）の細胞壁の構成成分である 1,3-β-D-グルカンは形態の維持に重要な役割を果たしている多糖体であり、UDP-グルコースを基質として細胞膜に結合するグルカン合成酵素複合体により合成される。カスポファンギンは、真菌 *Glarea lozoyensis* 由来のリポペプチド発酵産物であるニューモカンジン B_0（pneumocandin B_0）の半合成誘導体であり、真菌の細胞膜に存在する 1,3-β-D-グルカン合成酵素を阻害し（図Ⅵ-1、図Ⅵ-2）、特に増殖している真菌において細胞壁の 1,3-β-D-グルカンの欠乏を誘導すると考えられる。1,3-β-D-グルカンを失った真菌は、浸透圧に対して不安定となり溶解する。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。

カスポファンギン酢酸塩は、アスペルギルス属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. nidulans*、*A. niger*、*A. terreus* を含む）及びカンジダ属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. guilliermondii*、*C. kefyr*（旧名 *C. pseudotropicalis*）、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* を含む）に対して幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示す。カンジダ属に対しては殺真菌的に作用し、アスペルギルス属には菌糸の伸長抑制作用を示す。

溶菌の様式はカンジダ属とアスペルギルス属で異なっている。活発に増殖するカンジダ属真菌の 1,3-β-D-グルカン合成を阻害すると浸透圧ストレスにより細胞は容易に溶解することから、カスポファンギンはカンジダ属真菌に対し殺真菌的に作用する。一方、アスペルギルス属の場合、1,3-β-D-グルカン合成酵素複合体は菌糸先端部に局在しているため、カスポファンギンを作用させると菌糸の先端部の破裂及び短い分枝が観察されたが、菌糸の非分裂部分では細胞の生存が観察された。



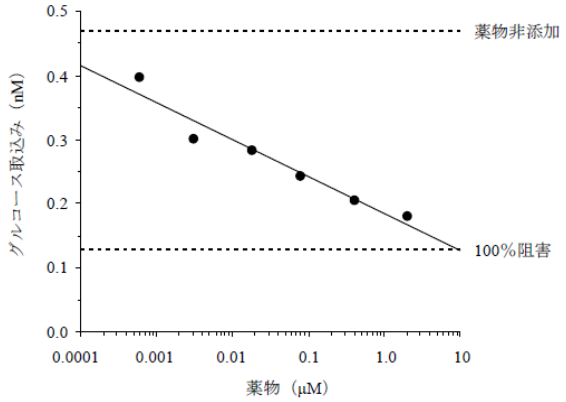
図Ⅵ-1　真菌細胞における
1,3-β-D-グルカンの合成



図Ⅵ-2　カスポファンギンの
作用機序（推定）

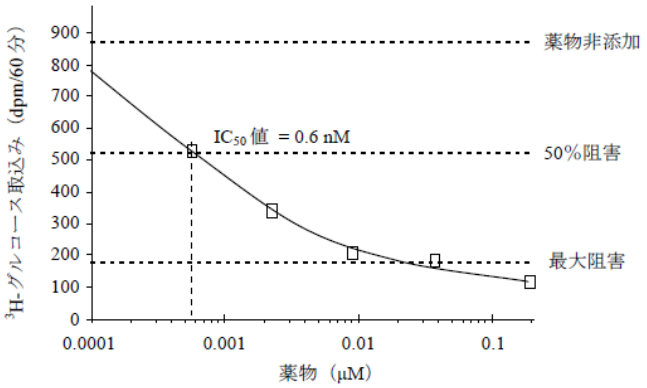
＜*A. fumigatus* 及び *C. albicans* の 1,3-β-D-グルカン合成に対する阻害作用（*in vitro*）＞

A. fumigatus MF4839 及び *C. albicans* MY1208 の膜標品を用いて、UDP-グルコースの 1,3-β-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（IC_{50} 値）を算出し、カスポファンギンの 1,3-β-D-グルカン合成に対する阻害作用を検討した。その結果、カスポファンギンは *A. fumigatus* 及び *C. albicans* の UDP-グルコースから 1,3-β-D-グルカンへのグルコースの酵素的転移を阻害した。そのときの IC_{50} 値は、それぞれ 9.6 及び 0.6nM（11.7 及び 0.73ng/mL）であった（図Ⅵ-3、図Ⅵ-4）。



図Ⅵ-3　カスポファンギンの *A. fumigatus* MF4839 由来 1,3-β-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用

カスポファンギンの類縁体である pneumocandin A_0（15μM）を添加したときのグルコース取り込み量（0.12nM、n=2）を 100%阻害とし、被験薬物非添加時のグルコース取り込み量（0.47nM、n=8）との中央値を 50%阻害率として、最小二乗法により IC_{50} 値を算出した。



図Ⅵ-4　カスポファンギンの *C. albicans* MY1208 由来 1,3-β-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用

カスポファンギンの類縁体である pneumocandin A_0 及び pneumocandin B_0 による最大阻害率が約 80%であったことから、80%阻害を最大値とし、被験薬物非添加時の ^{3}H-グルコース取り込み量との中央値を 50%阻害率として、IC_{50} 値を算出した。

3) 耐性（*in vitro*）

カンジダ属においてカスポファンギンに対して低感受性を示す株が報告されている。この感受性の低下にはグルカン合成酵素の FKS サブユニットの変異が関与しているとの報告がある。[23~25)]
Saccharomyces cerevisiae のキャンディン耐性突然変異株より、キャンディン系抗真菌薬の推定標的遺伝子である *FKS1* がクローニングされた。*FKS1* 遺伝子産物はグルカン合成酵素複合体の構成要素であると考えられ、遺伝子解析から *FKS1* の突然変異によって 1,3-β-D-グルカンの合成活性が低下し、キャンディン系抗真菌薬に対する耐性を獲得することが明らかになっている。
また、キャンディン系抗真菌薬に対する耐性発現には、各真菌が有する *FKS1* 遺伝子の多型、細胞の薬物透過性、酵素の薬物感受性等、その他の因子も寄与しているものと考えられている。
C.albicans MY1055 株に対し、最小発育阻止濃度（MIC）値以下のカスポファンギンとともに 20 回継代培養し、耐性発現について検討したところ、MIC 及び最小殺真菌濃度（MFC）値の有意な上昇は認められなかった（表Ⅵ-1）。

表Ⅵ-1　*C. albicans* のカスポファンギンとの継代培養前及び終了後の MIC 及び MFC 値の推移

菌株	カスポファンギン（μg/mL）	
	MIC[†]値	MFC[‡]値
継代前	0.06	0.125
20 回継代終了後	0.125	0.25

[†]MIC の測定
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
培養条件：37℃にて 24 時間振盪（220rpm）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
[‡]MFC の測定
方法：寒天培養法（MIC 測定後に培地の一部を採取し、SDA 寒天培地に播種後、培養した）
MFC の判定：目視により菌の発育がみられない、又はコロニー数が 4 個以下のときの最小濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験 [19)]

＜国内外の糸状菌及び酵母に対するカスポファンギンの抗真菌作用（*in vitro*）＞
国内外の糸状菌及び酵母に対するカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。アスペルギルス属に対する結果を表Ⅵ-2 及び 3 に、カンジダ属に対する結果を表Ⅵ-4 及び 5 に示す。カスポファンギン酢酸塩はアスペルギルス属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. nidulans*、*A. niger* 及び *A. terreus*）並びにカンジダ属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. guilliermondii*、*C. kefyr*（旧名 *C. pseudotropicalis*）、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis* 及び *C. tropicalis*）に対して幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示した。

表Ⅵ-2　国内臨床分離株に対するカスポファンギン、ミカファンギン（MCFG）、アムホテリシンB（AmB）、イトラコナゾール（ITCZ）及びボリコナゾール（VRCZ）の抗真菌作用（アスペルギルス属）

菌種	株数	MEC†/MIC‡	MEC†値（μg/mL）		MIC‡値（μg/mL）		
			カスポファンギン	MCFG	AmB	ITCZ	VRCZ
A. fumigatus	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
A. flavus	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
A. niger	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
Aspergillus spp.	1	範囲	0.12	0.008	0.25	0.5	0.03

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 MCFG）：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（AmB、ITCZ 及び VRCZ）：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
10 株未満のため、MEC_{50}/MIC_{50} 又は MEC_{90}/MIC_{90} 値を算出せず

表Ⅵ-3　外国臨床分離株に対するカスポファンギンの抗真菌作用（アスペルギルス属）

菌種	MIC_{90}†値（μg/mL）	MIC の幾何平均値（μg/mL）
A. fumigatus	0.50（n=56）	0.73（n=26）
A. flavus	0.2 （n=13）	2.72（n=27）
A. nidulans	0.50（n=13）	0.63（n= 3）
A. niger	0.23（n=10）	0.41（n=17）
A. terreus	0.20（n=11）	0.5 （n= 9）

方法：微量液体希釈法 CLSI M38-P 法
測定培地：0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地
培養条件：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（MIC_{90} 値）及び MIC の幾何平均値を算出

表Ⅵ-4　国内臨床分離株に対するカスポファンギン、ミカファンギン（MCFG）、アムホテリシン B（AmB）、フルコナゾール（FCZ）及びボリコナゾール（VRCZ）の抗真菌作用（カンジダ属）

菌種	株数	MIC†値（μg/mL）					
		薬物	カスポファンギン	MCFG	AmB	FCZ	VRCZ
C. albicans	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
C. glabrata	1	範囲	0.5	0.008	0.25	8	0.25

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、MCFG、FLCZ 及び VRCZ 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、AmB 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（MIC_{50}値及び MIC_{90}値）、並びに MIC の幾何平均値を算出
10 株未満の場合は、MIC_{50}又は MIC_{90}値を算出せず

表Ⅵ-5　外国臨床分離株に対するカスポファンギン、アムホテリシンB（AmB）、フルコナゾール（FCZ）の抗真菌作用（カンジダ属）

菌種	株数	抗真菌薬	MIC†値（μg/mL）			
			範囲	MIC_{50}値	MIC_{90}値	幾何平均値
C. albicans	771	カスポファンギン	0.03->8	0.5	1	0.54
		AmB	0.03-1	0.5	0.5	0.37
		FCZ	0.125->64	0.5	8	0.96
C. glabrata	74	カスポファンギン	0.25-2	2	2	1.34
		AmB	0.25-1	0.5	1	0.55
		FCZ	1->64	8	16	>6.57
C. guilliermondii	44	カスポファンギン	2->64‡	>8	>8	>8.26
		AmB	0.125-0.5	0.25	0.5	0.27
		FCZ	2-32	8	8	6.32
C. kefyr	1	カスポファンギン	0.5	―	―	―
		AmB	0.5	―	―	―
		FCZ	1	―	―	―
C. krusei	18	カスポファンギン	1-2	2	2	1.65
		AmB	0.03-1	0.5	1	0.54
		FCZ	16->64	64	64	50.80
C. lipolytica	7	カスポファンギン	0.5-2	2	―	1.64
		AmB	0.25-0.5	0.5	―	0.37
		FCZ	1-4	2	―	2.44
C. lusitaniae	1	カスポファンギン	1	―	―	―
		AmB	0.125	―	―	―
		FCZ	1	―	―	―
C. parapsilosis	16	カスポファンギン	1->8	4	>8	3.67
		AmB	0.125-0.5	0.5	0.5	0.35
		FCZ	0.5-8	1	2	1.00
C. tropicalis	31	カスポファンギン	0.25->8	1	2	>1.09
		AmB	0.125-1	0.5	0.5	0.43
		FCZ	0.25-64	2	4	1.87

― 値を算出せず。
方法：微量液体希釈法 CLSI M27-A 法
測定培地：0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地
培養条件：35℃にて 24 又は 48 時間培養
†MIC の判定：カスポファンギン及び AmB では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、FCZ では目視により明らかな（80%以上）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（MIC_{50}値及びMIC_{90}値）、並びに MIC の幾何平均値を算出
‡Trailing がみられた（1～2μg/mL で 80%の増殖阻害がみられた）

＜抗真菌薬に耐性の酵母に対する抗真菌作用（*in vitro*）＞

アムホテリシン B（AmB）、フルシトシン（5-FC）、フルコナゾール（FCZ）、ケトコナゾール又はキャンディン系薬物に耐性を示す酵母に対する、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。結果を表Ⅵ-6 に示す。AmB、5-FC 及び FCZ 耐性の酵母は、カスポファンギンに感受性を示したが、キャンディン系抗真菌薬に耐性を示す酵母は、カスポファンギンに対しても低感受性であった。

表Ⅵ-6　抗真菌薬に耐性の酵母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

菌種	耐性薬物	MIC†値（μg/mL）		MFC‡値（μg/mL）	
		カスポファンギン	AmB	カスポファンギン	AmB
C. albicans	－	0.25	0.50	0.25	0.50
	5-FC	0.125	1	0.125	1
	AmB	1	4	0.25	8
	5-FC, FCZ	0.125	0.50	0.125	0.50
	FCZ	0.25	0.50	0.25	0.50
	FCZ	0.125	0.50	0.125	0.50
	FCZ	0.50	1	0.25	1
	ケトコナゾール	0.125	0.50	0.25	0.50
	FCZ	0.25	0.50	0.25	1
	5-FC	0.125	0.50	0.06	0.50
	Echinocandin B	＞32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	＞32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	＞32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	＞32	0.50	2	0.50
C. tropicalis	－	0.25	0.25	0.25	0.25
	FCZ	0.125	1	0.25	1
C. glabrata	－	0.50	0.25	0.50	0.125
	5-FC	0.50	0.50	0.50	0.50
	5-FC	0.50	1	0.25	1
	5-FC, Echinocandin B	1	0.50	1	0.50
	5-FC, Echinocandin B	2	0.50	2	0.50
	5-FC, Echinocandin B	2	1	2	1
	5-FC, Echinocandin B	2	0.50	2	1
	5-FC, Echinocandin B	4	0.50	4	0.50
C. lusitaniae	－	0.50	1	0.50	1
	AmB	2	8	1	8
	AmB	1	8	1	8
Cr. neoformans	－	16	0.25	16	0.25
	FCZ	32	0.50	32	1
	FCZ	32	1	32	1
	FCZ	16	1	16	1
	FCZ	16	1	16	1
	FCZ	32	1	16	0.5
	FCZ	16	1	16	1
	5-FC	16	1	16	1
	FCZ	16	0.50	16	1

－ 感受性株
†MIC の測定
　方法：微量液体希釈法
　測定培地：1%デキストロース添加 YNB（Yeast Nitrogen Base）培地又は 0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地
　培養条件：35～37℃にて 24 時間（カンジダ属）又は 48 時間（*Cr.neoformans*）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
‡MFC の測定
方法：寒天培養法（MIC 測定後に培地の一部を採取し、SDA 寒天培地に播種し、培養した）
MFC の判定：目視により菌の発育がみられない、又はコロニー数が 4 個以下のときの最小濃度

＜他の抗真菌薬との併用作用（*in vitro*）＞

In vitro において、カスポファンギンとアムホテリシン B（AmB）を併用したときの *A. fumigatus*、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* に対する抗真菌作用を検討した。その結果、いずれの菌株においても、カスポファンギンと AmB の併用により明らかな拮抗作用は認められず、相加又は相乗作用が認められた（表Ⅵ-7）。

表Ⅵ-7　カスポファンギンとアムホテリシン B を併用したときの
A. fumigatus における FIC、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* における FFC

菌種	FIC 又は FFC
A. fumigatus MF5668	0.52
A. fumigatus MF5669	0.39
C. albicans MY1055	0.74
C. albicans MY1750	0.90
Cr. neoformans MY1051	0.66
Cr. neoformans MY2061	0.39

A. fumigatus については MFC を測定せず、MIC を目視によって評価した。
A. fumigatus については、MIC に基づき Fractional Inhibitory Concentration（FIC）を、*C.albicans* 及び *Cr.neoformans* については、MFC に基づき Fractional Fungicidal Concentration（FFC）を次の式を用いて算出した。
・薬物 A の FIC 又は FFC =併用時の薬物 A の MIC 又は MFC/薬物 A 単独時の MIC 又は MFC
・薬物 B の FIC 又は FFC =併用時の薬物 B の MIC 又は MFC/薬物 B 単独時の MIC 又は MFC
・各併用時の平均 FIC 又は FFC =（薬物 A の FIC 又は FFC+薬物 B の FIC 又は FFC）/サンプル数
その結果を基に、以下のとおり、判定した。
相乗作用=FIC 又は FFC≤0.50、相加作用= 0.50<FIC 又は FFC<4.0、拮抗作用=FIC 又は FFC≥4.0

MIC の測定
方法：微量液体希釈法
測定培地：0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地
培養条件：種々の濃度のカスポファンギン（0.008～128μg/mL）及び AmB（0.03～32μg/mL）又は同培地存在下で、35～37℃にて 24 時間（*C.albicans*）又は 48 時間（*A.fumigatus* 及び *Cr.neoformans*）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
MFC の測定
方法：寒天培養法（上記の微量液体希釈法にて培養後に培地の一部を採取し、SDA 寒天培地に播種し、培養した）
MFC の判定：目視により菌の発育がみられない、又はコロニー数が 4 個以下の時の最小濃度

＜抗真菌作用に及ぼす培養条件の影響（*in vitro*）＞

マウス又はヒトの血清を添加したときの、カスポファンギンの抗真菌作用に及ぼす影響について検討した。結果を表Ⅵ-8に示す。RPMI-1640培地を用いて測定したカスポファンギンのMIC値は、マウス血清を50%添加することにより、8倍以上増加した。しかしながら、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。また、アムホテリシンB（AmB）のMIC値は、マウス又はヒト血清を50%まで添加しても影響を受けなかった。

表Ⅵ-8　*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
		AmB	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
		AmB	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
		AmB	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
		AmB	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1%デキストロース添加YNB培地
接種菌量：*C. albicans* MY1055を約5×10^3CFU/well
培養条件：35～37℃にて24時間培養

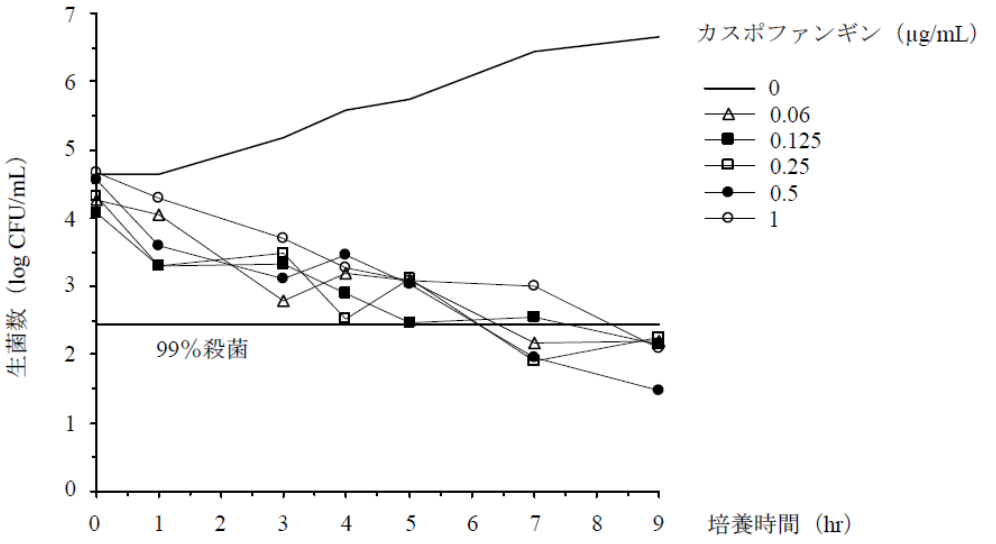
＜殺真菌作用（*in vitro*）＞

カスポファンギンの殺真菌作用を検討した結果、99%殺真菌に要した時間は*C. albicans*で5.6～8.5時間、*C. tropicalis*で5.4～6.7時間であった（表Ⅵ-9）（図Ⅵ-5、図Ⅵ-6）。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を有することが示された。

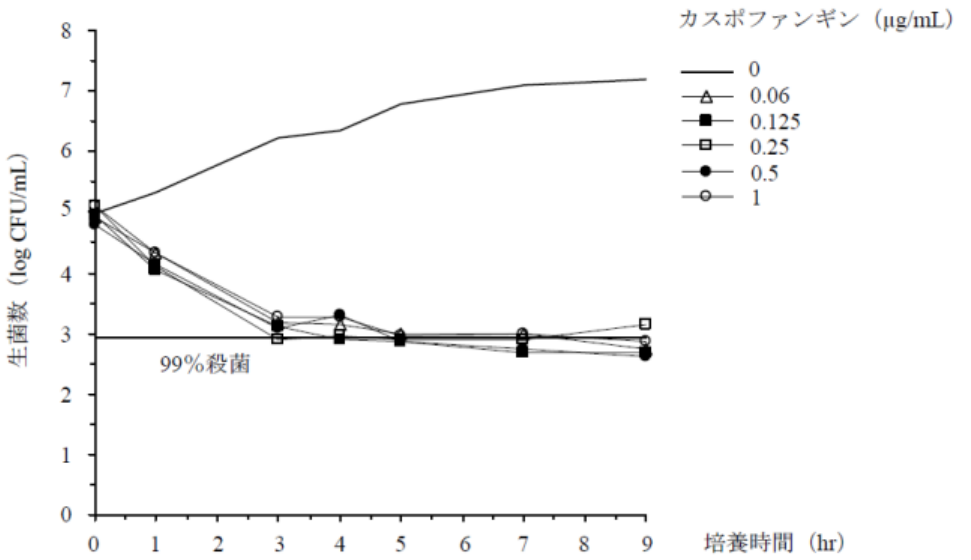
表Ⅵ-9　カスポファンギンによる *C. albicans* 及び *C. tropicalis* の殺真菌速度及び殺真菌時間

カスポファンギン濃度（μg/mL）	*C. albicans*†		*C. tropicalis*	
	殺真菌速度（log CFU/hr）	殺真菌時間（hr）	殺真菌速度（log CFU/hr）	殺真菌時間（hr）
0.06	0.23	7.6	0.24	6.7
0.125	0.21	8.5	0.25	5.6
0.25	0.23	7	0.22	5.4
0.5	0.34	5.6	0.24	6.5
1.0	0.29	7	0.25	6.1

†*C. albicans*については、2試験のうち1試験の成績を示した。
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1×10^5CFU/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。



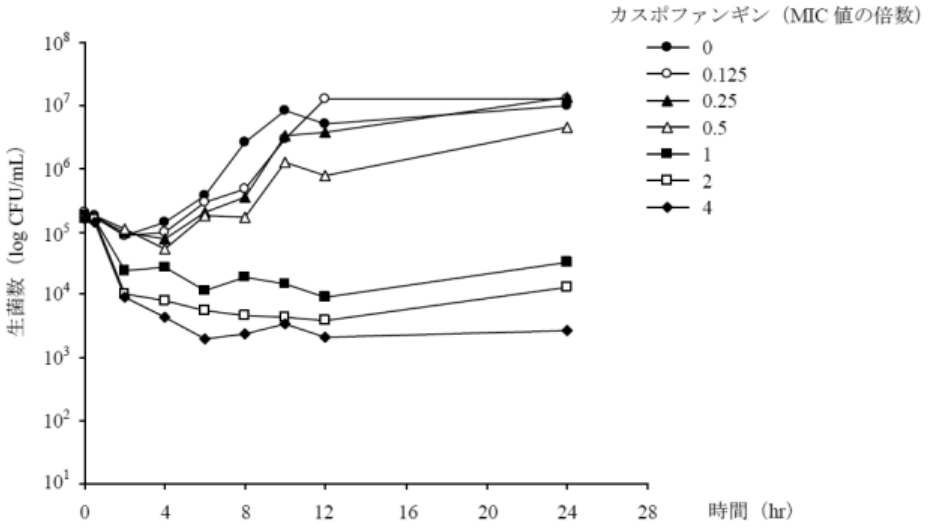
図Ⅵ-5　*C. albicans* に対するカスポファンギンの殺真菌作用の濃度及び時間依存性



図Ⅵ-6　*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

＜持続的抗真菌作用（*in vitro*）＞

カスポファンギンの *C. albicans* に対する持続的抗真菌作用（post-antifungal effect, PAFE）を検討した。その結果、カスポファンギンを 0.5 時間処理した場合、MIC 値（0.03μg/mL）未満の濃度では 0～2 時間、MIC 値以上の濃度では 12 時間以上、抗真菌作用が持続した（図Ⅵ-7）。



図Ⅵ-7　カスポファンギンで 0.5 時間処理した後の *C. albicans* の生菌数の推移

測定培地：0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地
培養条件：*C. albicans* を加え、MIC 値（0.03μg/mL）の 0.125 倍から 4 倍の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、0.25～1 時間培養した。細胞を洗浄し、同培地にて培養を開始後、0、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間の時点で、その一部を回収し、希釈後、PDA（Potato Dextrose Agar）培地上に塗沫した。プレートを 35℃で 24～48 時間培養し、コロニー（生菌）数（CFU/mL）を算出した。

2) *In vivo* 試験

In vivo では、アスペルギルス属（*A. fumigatus*）の播種性感染又は肺感染による免疫不全モデル（マウス、ラット）への非経口投与により、生存期間の延長が認められた[26、27]。また、カンジダ属の播種性感染、並びに口腔咽頭及び消化器感染による免疫正常又は免疫不全モデル（マウス）への非経口投与により、生存期間の延長（*C. albicans*）又は標的器官からの除菌作用（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*）がみられた[26、28、29]。

＜疾患動物モデルにおける抗真菌作用（マウス）＞

免疫正常又は免疫抑制動物における各種疾患動物モデルを用いて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。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ときの、生存率又は臓器内生菌数に基づく作用用量（ED 値）の成績を表Ⅵ-10 に示す。作用用量は、多くの真菌感染動物モデルで 1mg/kg 以下であり、推奨臨床用量（体重を 50kg としたとき、推奨臨床用量である 50 及び 70mg は、それぞれ 1 及び 1.4mg/kg に相当）と比較して同等か小さかった。
また、カスポファンギンの作用用量は、類薬であるミカファンギン（MCFG）、アムホテリシン B（AmB）、AmB のリポソーム複合体（L-AmB）及びフルコナゾール（FCZ）と比較して、同等か又は小さかった（表Ⅵ-10）。

表Ⅵ-10　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

感染症	動物	用法・用量	作用用量（mg/kg/回）
播種性 カンジダ症	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

＜アゾール系抗真菌薬耐性株に対する抗真菌作用（*in vivo*）＞

アゾール系抗真菌薬に耐性のカンジダ属による播種性カンジダ症モデルにおける、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。カスポファンギンはフルコナゾール（FCZ）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おいて、FCZ 感受性株と同等の抗真菌作用を示した（表Ⅵ-11）。

表Ⅵ-11　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 ED_{90} 及び ED_{99} 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）
C. albicans MY1750 B-311	4.0×10^4	6.82 (0)	6.79 [3] (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)
C .albicans 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
C. albicans 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)
C. tropicalis 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)
C. tropicalis 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)
C. tropicalis 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)
C. glabrata 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)
C. glabrata 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)
C. lusitaniae 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)
C. parapsilosis 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
C. krusei 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 群あたりの例数（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）。

＜抗真菌作用と相関する薬物動態（PK）パラメータの検討（マウス）＞

カスポファンギンを単回投与したときの、マウス播種性カンジダ症モデルにおける抗真菌作用の用量依存性と血中薬物濃度を比較した。カスポファンギンを 0.25～2.0mg/kg 単回腹腔内投与した結果、いずれの用量においても、投与 6 時間後までに腎臓内生菌数が 90%以上減少した。そのときのカスポファンギンの血漿中濃度は 0.20μg/mL 以上であり、MIC 値（0.25μg/mL）と同等かそれ以上であった。また、0.25、0.5 及び 1.0mg/kg 投与時では、それぞれ投与 24、24 及び 30 時間後で血漿中薬物濃度は MIC 値を下回ったが、72 時間後まで生菌数の減少が持続した（表Ⅵ-12、表Ⅵ-13）。

また、カスポファンギンの抗真菌作用と相関する PK/薬力学（PD）パラメータを検討した。その結果、マウス播種性カンジダ症モデルにおいて、腎臓内生菌数に基づく抗真菌作用と最も相関する PK/PD パラメータは、血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）/MIC であった。

表Ⅵ-12　汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の腎臓内生菌数

投与後時間（hr）	平均 log CFU/g 腎臓（真菌学的治癒率%）、対照群に対する変化率（%）、カスポファンギン（mg/kg）				
	0	0.25	0.5	1.0	2.0
0（投与前）	4.33（0）	－	－	－	－
2	4.64（0）	4.32（0） -52.1	3.91*（0） -81.2	4.10*（0） -70.9	3.93（0） -80.3
4	4.68（0）	4.41（0） -46.3	3.71*（0） -89.0	3.78*（0） -87.2	3.61*（0） -91.4
6	5.04（0）	3.97*（0） -91.5	3.87*（0） -93.3	3.73*（0） -95.1	3.80*（0） -94.3
24	5.40（0）	4.16*（0） -94.3	3.89*（0） -96.9	4.17*（0） -94.1	3.65*（0） -98.2
30	5.90（0）	4.87*（0） -90.5	3.99*（0） -98.8	4.20*（0） -98.0	3.90*（0） -99.0
48	5.90（0）	4.89*（0） -90.4	4.38*（0） -97.0	3.61*（0） -99.5	3.56*（0） -99.6
72	6.18（0）	5.21*（0） -89.2	3.90*（0） -99.5	3.20*（0） -99.9	3.51*（0） -99.8
* $p<0.05$ で被験薬物非投与群に比して有意差あり（t 検定）。					

表Ⅵ-13　汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の血漿中薬物濃度

投与後時間（hr）	平均カスポファンギン濃度（μg/mL） カスポファンギン（mg/kg）				
	0	0.25	0.5	1.0	2.0
0（投与前）	0	－	－	－	－
2	0	0.44	1.08	2.64	4.48
4	0	0.36	0.81	1.64	3.87
6	0	0.20	0.59	1.26	2.91
24	0	0.06	0.07	0.20	0.36
30	0	0.01	0.07	0.16	0.23

＜他抗真菌剤との併用（マウス）＞

マウス播種性アスペルギルス症、カンジダ症及びクリプトコックス症モデルを用いて、カスポファンギンとアムホテリシンB又はフルコナゾールとの併用による抗真菌作用を検討した。その結果、併用による拮抗作用は認められず、また、明らかな相乗作用を示す結果も得られなかった。

(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

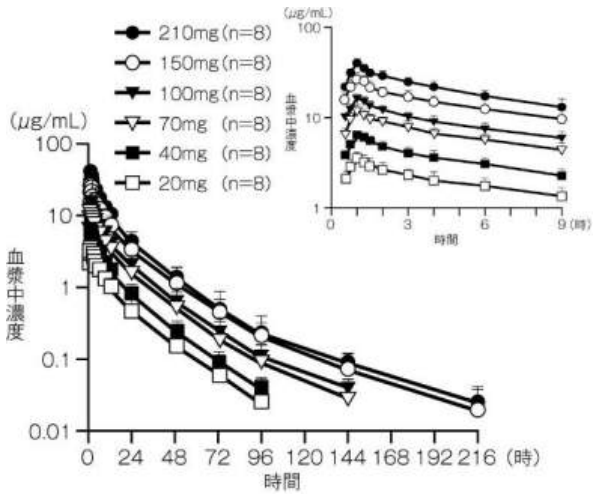
1) 健康成人における単回投与（057 試験）[2)]

日本人健康成人男性（各用量 8 例）にカスポファンギン 20mg、40mg、70mg、100mg、150mg 及び 210mg を約 60 分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中カスポファンギン濃度は静脈内投与終了時にピークに達した。投与終了後から血漿中カスポファンギン濃度は多相性の消失パターンを示し、β 相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 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}）及びカスポファンギンの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は、用量比例性を示した。当該用量範囲における血漿クリアランス（CL_p）は、8.72～9.24mL/min であり、ほぼ一定であった。

表Ⅶ-1　日本人健康成人男性にカスポファンギンを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg）	被験者数	幾何平均[†‡]	90%信頼区間[§]
C_{1hr}（μg/mL）	20	8	3.52	（3.27，3.78）
	40	8	6.55	（6.09，7.03）
	70	8	11.56	（10.74，12.44）
	100	8	16.55	（15.40，17.78）
	150	8	26.30	（24.44，28.31）
	210	8	38.23	（35.58，41.08）
C_{24hr}（μg/mL）	20	8	0.42	（0.35，0.52）
	40	8	0.84	（0.70，1.02）
	70	8	1.44	（1.18，1.76）
	100	8	2.07	（1.72，2.51）
	150	8	2.95	（2.42，3.60）
	210	8	4.55	（3.76，5.50）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	20	8	37.99	（32.95，43.80）
	40	8	72.17	（62.97，82.70）
	70	8	128.14	（111.14，147.74）
	100	8	183.23	（159.89，209.98）
	150	8	279.14	（242.10，321.84）
	210	8	401.38	（350.25，459.98）
$t_{1/2\beta}$（hr）	20	8	9.97	1.48
	40	8	10.32	1.94
	70	8	9.86	2.23
	100	8	10.37	2.01
	150	8	9.62	1.47
	210	8	9.81	1.28
CL_p（mL/min）	20	8	8.77	（7.61，10.12）
	40	8	9.24	（8.06，10.59）
	70	8	9.10	（7.90，10.49）
	100	8	9.09	（7.94，10.42）
	150	8	8.96	（7.77，10.33）
	210	8	8.72	（7.61，9.99）

[†]最小二乗平均　[‡]$t_{1/2\beta}$は調和平均　[§]$t_{1/2\beta}$はジャックナイフ標準偏差



図Ⅶ-1　日本人健康成人男性にカスポファンギンを
単回静脈内投与したときの平均血漿中濃度推移

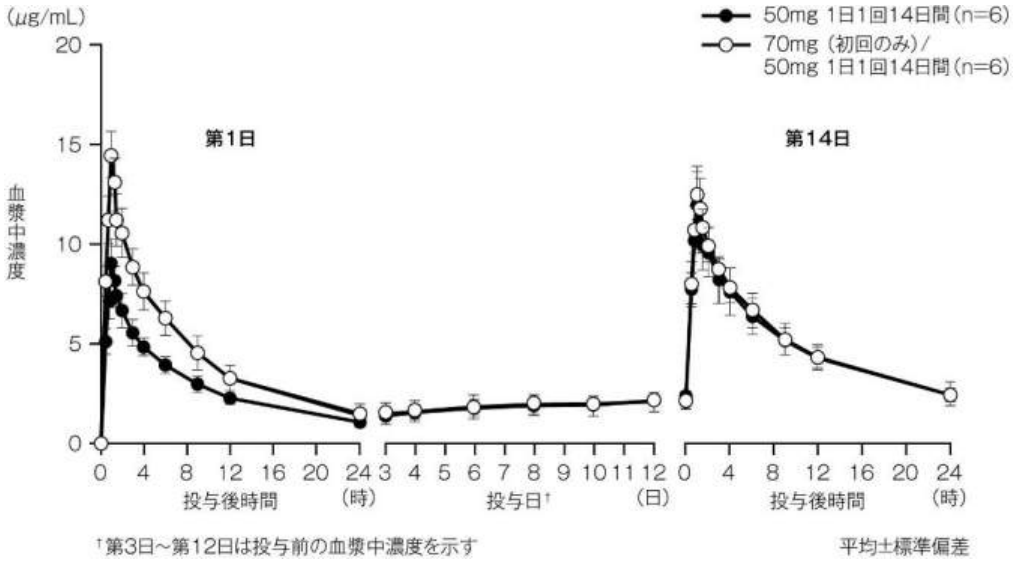
2) 健康成人における反復投与（061 試験）[3)]

日本人健康成人男性（18 例）にカスポファンギン 50mg（6 例）及び 100mg（6 例）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（6 例））を約 60 分間かけて 1 日 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-2 に、平均血漿中濃度の推移を図Ⅶ-2 に示す。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、投与終了直後の速やかな消失（α 相）とその後の緩やかな消失が認められた（β 相及び γ 相）。カスポファンギン 50mg、70/50mg 及び 100mg の反復静脈内投与第 14 日の $t_{1/2\beta}$（調和平均）はそれぞれ約 13.9、13.8 及び 16.0 時間であった。70/50mg 及び 100mg では反復静脈内投与後約 72 時間以降にみられた γ 相の $t_{1/2\gamma}$ も算出しており、$t_{1/2\gamma}$（調和平均）は、それぞれ約 59.3 及び 45.2 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（以下、$AUC_{0\text{-}24hr}$）、C_{1hr} 及び C_{24hr} の幾何平均比は、カスポファンギン 50mg 及び 100mg の用量間で顕著な違いはなかった。70/50mg の第 14 日におけるカスポファンギンの $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{1hr} 及び C_{24hr} は 50mg の第 14 日の同薬物動態パラメータと類似していた。

表Ⅶ-2　日本人健康成人男性にカスポファンギンを 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの平均薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg）	被験者数	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
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	50	6	71.09	（64.46，78.41）	120.03	（109.01，132.16）	1.69	（1.62，1.76）
	70/50§	6	106.61	（94.73，119.98）	123.58	（111.60，136.84）	1.16	（1.13，1.19）
	100	6	141.19	（132.64，150.30）	268.60	（243.45，296.34）	1.90	（1.80，2.00）
C_{1hr}（μg/mL）	50	6	8.93	（7.97，10.01）	11.90	（10.68，13.27）	1.33	（1.28，1.39）
	70/50§	6	14.44	（13.49，15.45）	12.41	（11.25，13.69）	0.86	（0.81，0.91）
	100	6	17.21	（15.46，19.15）	23.29	（21.73，24.96）	1.35	（1.29，1.43）
C_{24hr}（μg/mL）	50	6	1.14	（0.94，1.38）	2.48	（2.22，2.78）	2.17	（1.99，2.38）
	70/50§	6	1.53	（1.21，1.94）	2.51	（2.08，3.02）	1.64	（1.49，1.81）
	100	6	2.28	（1.90，2.73）	6.20	（5.25，7.33）	2.72	（2.46，3.01）
$t_{1/2\beta}$（hr）	50	6	－	－	13.90	1.56	－	－
	70/50§	6	－	－	13.77	1.99	－	－
	100	6	－	－	16.01	2.87	－	－

†$t_{1/2\beta}$は調和平均
‡$t_{1/2\beta}$はジャックナイフ標準偏差
§第 1 日：70mg、第 2 日～第 14 日：50mg/日



図Ⅶ-2　日本人健康成人男性にカスポファンギンを 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの平均血漿中濃度推移

3) 健康成人における反復投与（063 試験）[3)]

日本人健康成人男性（24 例）にカスポファンギンとして投与初日に 70mg、第 2 日～第 14 日に 40mg（70/40mg）（グループ A，12 例）あるいは 50mg（70/50mg）（グループ B，12 例）を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-3 に示す。グループ A 及びグループ B の第 1 日の $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{1hr} 及び C_{24hr} は両投与群でおおむね類似していた。第 14 日の $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{1hr} 及び C_{24hr} はグループ A の反復静脈内投与後に比べ、グループ B の反復静脈内投与後の方が 28%～36%高く、おおむね維持用量比（1.25）を反映した差が認められた。第 14 日の $t_{1/2\beta}$ は、いずれの投与後群も同程度で、グループ A で 11.57 時間、グループ B で 10.85 時間であった（調和平均）。トラフ濃度推移を評価した結果、日本人健康成人男性に第 1 日にカスポファンギン 70mg を負荷用量として投与し、50mg を維持用量とした場合は第 2 日以降に、定常状態に達した。

表Ⅶ-3　日本人健康成人男性にカスポファンギン 70/40mg（グループ A）及び 70/50mg（グループ B）を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）

	薬物動態パラメータ	カスポファンギン 70/50mg‡（グループ B）			カスポファンギン 70/40mg§（グループ A）			グループ B/グループ A	
		被験者数	幾何平均	95%信頼区間	被験者数	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間
第1日	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	12	95.2	（83.0，109）	12	97.2	（84.7，111）	0.98	（0.83，1.15）
	C_{1hr}（μg/mL）	12	11.6	（10.4，12.9）	12	11.2	（10.0，12.4）	1.04	（0.92，1.18）
	C_{24hr}（μg/mL）	12	1.69	（1.37，2.10）	12	1.66	（1.34，2.05）	1.02	（0.79，1.31）
第14日	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	12	100	（87.3，115）	11†	75.1	（65.4，86.3）	1.33	（1.13，1.57）
	C_{1hr}（μg/mL）	12	9.90	（8.89，11.0）	11†	7.71	（6.90，8.62）	1.28	（1.13，1.46）
	C_{24hr}（μg/mL）	12	1.98	（1.60，2.45）	11†	1.46	（1.17，1.81）	1.36	（1.05，1.75）

†1 例の被験者が治験参加を中止したため、第 14 日の薬物動態解析対象から除外した。
‡第 1 日：70mg、第 2 日～第 14 日：50mg/日
§第 1 日：70mg、第 2 日～第 14 日：40mg/日

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈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/m^2（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2（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。

4) 日本人深在性真菌症患者における反復投与（062 試験）[30)]

日本人深在性真菌症患者（58 例）にカスポファンギンを 60 分間かけて第 1 日に 70mg 又は 50mg、第 2 日以降に 50mg を反復静脈投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-4 に示す。日本人深在性真菌症患者の薬物動態パラメータの幾何平均値は、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 144.86μg・hr/mL、C_{1hr} は 11.25μg/mL、C_{24hr} は 3.15μg/mL であり、日本人健康成人男性（061 試験及び 063 試験参照）と比較して高い傾向が認められた（表Ⅶ-4）。

また、深在性真菌症患者の薬物動態パラメータの幾何平均値は外国臨床試験で得られた深在性真菌症患者（003、004、007、014、020、045 及び 801 試験）の結果と比較して、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{1hr} で約 40%、C_{24hr} で約 80%高かった。

表Ⅶ-4　日本人深在性真菌症患者及び健康成人男性の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	患者（062 試験）		健康成人（061 試験）†		健康成人（063 試験）†	
	被験者数	幾何平均±標準偏差	被験者数	幾何平均（90%信頼区間）	被験者数	幾何平均（90%信頼区間）
$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg・hr/mL）	42	144.86±47.44	6	123.58（111.60，136.84）	12	100（87.3，115）
C_{1hr}（μg/mL）	54	11.25±2.97	6	12.41（11.25，13.69）	12	9.90（8.89，11.0）
C_{24hr}（μg/mL）	58	3.15±1.49	6	2.51（2.08，3.02）	12	1.98（1.60，2.45）

†カスポファンギン 70/50mg を 1 日 1 回反復投与したときの第 14 日目の値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 薬物相互作用

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。［「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照］

＜シクロスポリンとの併用（外国人データ）＞（013 及び 017 試験）[31)]

健康成人にカスポファンギン 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　投与したとき、カスポファンギンの幾何平均比は $AUC_{0\text{-}24hr}$ がそれぞれ 1.34、1.35 で、AUC は約 35%増加した。一方、カスポファンギンはシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表Ⅶ-5）。

表Ⅶ-5　カスポファンギン反復静脈内投与 10 日目にシクロスポリンを併用したときのカスポファンギンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	カスポファンギン＋シクロスポリン		カスポファンギン単独投与		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						
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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[§]						
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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=（カスポファンギン＋シクロスポリン）/（カスポファンギン単独投与）
[§]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スポファンギン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）＞（017 試験）[32)]

健康成人にカスポファンギン 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 回経口投与したとき、タクロリムスの投与後 12 時間の幾何平均比は、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が 0.80、C_{max} が 0.84 で、血中濃度は 26%減少した。一方、タクロリムスはカスポファンギンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表Ⅶ-6）。

表Ⅶ-6　カスポファンギン反復静脈内投与 10 日目にタクロリムスを併用したときのタクロリムスの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	N[†]	幾何平均		幾何平均比[‡]	幾何平均比[‡]の90%信頼区間
		タクロリムス＋カスポファンギン	タクロリムス単独投与		
$AUC_{0\text{-}12hr}$（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＝（カスポファンギン＋タクロリムス）/（タクロリムス単独投与）

＜リファンピシンとの併用（外国人データ）＞（032 及び 035 試験）[33)]

健康成人にリファンピシンの前投与なしでカスポファンギン 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とき、第 1 日にカスポファンギンの幾何平均比は AUC が 1.61 で、AUC は約 60%増加した。また、リファンピシンを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、カスポファンギンの幾何平均比は、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、カスポファンギンはリファンピシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表Ⅶ-7）。

表Ⅶ-7　カスポファンギン 50mg とリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのカスポファンギンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		カスポファンギン＋リファンピシン		カスポファンギン単独投与		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							
第 1 日	$AUC_{0\text{-}24hr}$（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	$AUC_{0\text{-}24hr}$（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下で併用を開始）							
第 1 日	$AUC_{0\text{-}24hr}$（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	$AUC_{0\text{-}24hr}$（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	（0.87，1.0）
	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＝（カスポファンギン＋リファンピシン）/（カスポファンギン単独投与）
§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[34、35)]＞

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）とカスポファンギンとの併用により、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。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）[36~39]＞

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スポファンギンを併用した際、カスポファンギンの薬物動態はこれらの薬剤の影響を受けなかった。また、カスポファンギン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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

線形 3 コンパートメントモデルあるいはノンコンパートメントモデルによる解析を行った。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [2)]

健康成人男性にカスポファンギン20～210mgを単回静脈内投与したとき、血漿クリアランス（CL_p）は用量に関わらずほぼ一定で、8.72～9.24mL/min であった。また、健康成人男性における腎クリアランスは平均 0.15～0.16mL/min であった。

(5) 分布容積 [40)]

α 相で約 4L の初期分布容積が約 8～10L まで増加すると推測された。外国人健康成人を対象とした単回投与試験（001 試験）において、カスポファンギン 70mg 投与時の定常状態分布容積は 9.67L（=約 0.13L/kg、平均体重 75kg）であった。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

「Ⅶ. 10. (1) 特定の背景を有する患者」の項参照。

4. 吸収

該当しない

5. 分布[41)]

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

ラットに［^{3}H］カスポファンギン（2mg/kg）を静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の時点で放射能は組織内に広く分布したが、脳内で検出された放射能はごく微量であった。このことから、血液‐脳関門に対するカスポファンギンの透過性は低いことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

妊娠 20 日のウサギ及びラットにカスポファンギンを 5mg/kg/日の用量で静脈内投与したとき、投与 24 時間後の平均胎児血漿中濃度は、それぞれ母動物の血漿中濃度の 29%及び 18%であり、胎盤通過を認めた。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

ラットにカスポファンギンを 5mg/kg/日の用量で静脈内投与したとき、乳汁中への移行がみられた。授乳後 14 日の投与 4 時間後における乳汁中薬物濃度は、母動物の血漿中濃度の約 13%であった。

(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[40)]

［^{3}H］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。0.1～100μg/mL の濃度範囲において、平衡下での血液/血漿中濃度比は概ね 0.74 であり、カスポファンギンは赤血球へほとんど移行しないことが示された。

また、健康成人男性に［^{3}H］カスポファンギンを単回静脈内投与したとき、マスバランスの結果から、組織中放射能は投与後 36～48 時間で投与量の約 92%であった（外国人データ）。

ラットに［^{3}H］カスポファンギン（2mg/kg）を静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の時点で放射能は組織に広く分布し、腎臓、肺、肝臓及び脾臓に高い放射能濃度が検出された。

(6) 血漿蛋白結合率[40、41)]

カスポファンギンはヒト血漿蛋白と高度に結合した（約 97%）。また、ヒトで赤血球移行性は低かった。

非結合型分率を表Ⅶ-8 に示す。ラット、サル、ヒトでは、100μg/mL までの濃度における蛋白結合率に濃度依存性はみられなかった。

表Ⅶ-8 ［^{3}H］カスポファンギンの血漿蛋白結合率

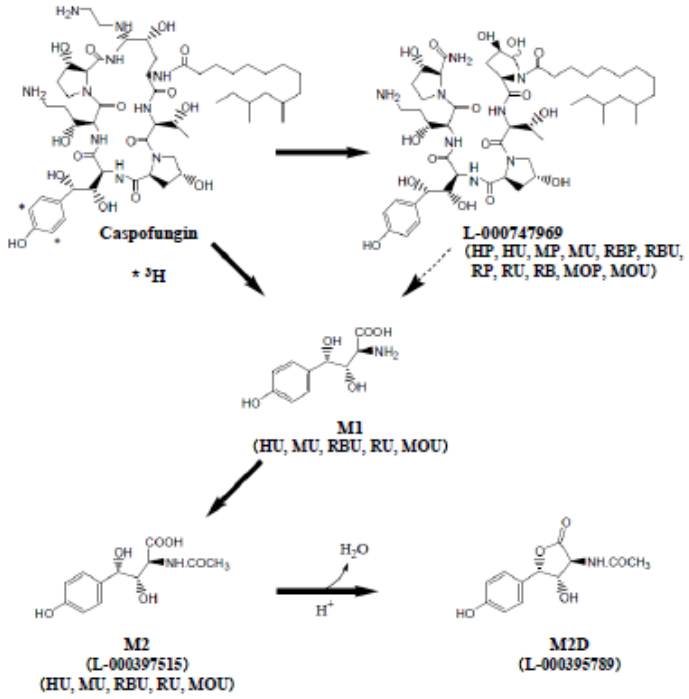
初期薬物濃度（μg/mL）	非結合型分率（%）（平均値±SD，n=3）		
	ラット	サル	ヒト
0.1	4.90±0.44	1.23±0.20	3.25±0.26
1.0	3.62±0.35	1.19±0.28	3.34±0.26
10	3.72±0.49	1.53±0.51	4.32±1.09
100	4.25±1.03	1.32±0.19	3.15±0.38

6. 代謝[40～42)]

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

カスポファンギンは、ペプチドの加水分解と *N*-アセチル化によって緩徐に代謝される（図Ⅶ-3）。すなわち、カスポファンギンは非酵素的に分解され開環ペプチド（L-000747969）が生成されるほか、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（代謝物M1）及び *N*-アセチルジヒドロキシホモチロシン（代謝物M2）などが生成された。

健康被験者に［^{3}H］カスポファンギンを 70mg の用量で静脈内投与したとき、最初の 24 時間で血漿中に検出された放射活性物質は、主に未変化体であり、ペプチド加水分解物 L-000747969 はわずかであった。しかし、それ以降（5～20 日目）の血漿試料では、L-000747969 が主成分であった。対照的に、尿には主に極性の高い加水分解代謝物M1 及びM2 が含まれていた。



代謝物 M1 ; 4（S）-ヒドロキシ-4-（4-ヒドロキシフェニル） L-トレオニン

代謝物 M2 ; *N*-アセチル-4（S）-ヒドロキシ-4-（4-ヒドロキシフェニル） L-トレオニン

図Ⅶ-3　ヒト、サル、ウサギ、ラット及びマウスにおけるカスポファンギンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム *in vitro* 試験を実施した。臨床的に意味のある濃度（70mg を 1 時間点滴静注したときのヒトでの C_{max}：11μM）において、ヒトの主要な CYP 分子種に対するカスポファンギンの阻害作用はごくわずかであり、CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は 67μM 以上であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄 [3、40)]

(1) 排泄部位及び経路（外国人データ）

健康成人男性に［^{3}H］-カスポファンギン 70mg を単回静脈内投与したとき、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わずかであった（投与量の約 1.4%）。

(2) 排泄率

日本人健康成人男性にカスポファンギン 100mg を 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、第 14 日における投与開始後 24 時間までのカスポファンギン（未変化体）の尿中排泄率（幾何平均）は約 2.5%であった。

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈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/m^2（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日 1 回 70mg/m^2（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。

8. トランスポーターに関する情報

in vitro 試験において、カスポファンギンは P-糖蛋白質（P-gp）の基質ではなく、肝取り込みにおいて有機アニオン輸送蛋白質 OATP1B1 (*) の低親和性の基質となることが示唆されている。

（*）OATP1B1；Organic anion transporting polypeptide　有機アニオン輸送ポリペプチド

9. 透析等による除去率

カスポファンギンは血液透析により除去されない。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）（011 及び 019 試験）[43)]

腎機能障害患者（27 例）［軽度（C_{Cr}：50～80mL/分）：5 例、中等度（C_{Cr}：31～49mL/分）：5 例、進行性（C_{Cr}：5～30mL/分）：8 例、及び末期（C_{Cr}：10mL/分未満かつ人工透析あり）：9 例］及び健康成人 12 例に、カスポファンギン 70mg を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-9 に示す。なお、人工透析が必要な末期腎機能障害患者は、第 1 期（人工透析の 24 時間前）及び第 2 期（人工透析の直後）の 2 回投与を受けた。その結果、$AUC_{0-\infty}$の健康成人に対する幾何平均比は、軽度、中等度、進行性及び末期の腎障害患者において、各々0.96、1.31、1.49、1.30 であり、軽度の腎機能障害がカスポファンギンの薬物動態に影響を及ぼさないこと、並びに中等度、進行性及び末期の腎機能障害が薬物動態に中等度の影響を及ぼすことが認められた（001 及び 011 試験）。

また、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした試験で、3 例の末期腎機能障害患者、並びに進行性、中等度及び軽度腎機能障害患者及び正常な腎機能の患者がほぼ等しい比率で含まれており、本試験の 57 例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態解析結果から、腎機能は C_{1hr} 又は C_{24hr} に影響を与える因子ではないことが示唆された（019 試験）。腎機能障害患者に対し、本剤の用量調整は不要である。

表Ⅶ-9　腎機能障害患者（011 試験）及び健康成人男性（001 試験）に
カスポファンギン 70mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較

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				
$AUC_{0-\infty}$（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)	1.30 (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)
クリアランス（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)
$t_{1/2\beta}$（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、$AUC_{0-\infty}$が 0.049、C_{1hr}が 0.045、C_{24hr}が 0.077、クリアランスが 0.049 及び β 相の速度定数が 0.061 であった。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）（009 及び 030 試験）[44、45)]

肝機能障害患者（17 例）［軽度（Child-Pugh 5～6）及び中等度（Child-Pugh 7～9）肝機能障害患者各 8 例、重度肝機能障害患者 1 例（薬物動態解析対象）］を対象に、カスポファンギン 70mg を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-10 に示す。

軽度及び中等度肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$、C_{1hr}並びに C_{24hr}について、健康成人（001 及び 022 試験）に対する幾何平均比を算出すると、各々1.55 及び 1.76、1.17 及び 1.11、1.81 及び 2.04 となり、肝機能障害により高値を示した。また、$t_{1/2\beta}$も各々11.71 及び 15.07 と、健康成人と比較して肝機能障害患者で延長する傾向がみられた。（009 試験）

表Ⅶ-10　軽度及び中等度肝機能障害患者及び非日本人健康成人男性にカスポファンギン 70mg を
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害患者		中等度肝機能障害患者		健康成人男性†	
	被験者数	幾何平均（健康成人との比）	被験者数	幾何平均（健康成人との比）	被験者数	幾何平均
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	8	184.45 (1.55)	8	210.18 (1.76)	24	119.37
C_{1hr}（μg/mL）	8	12.81 (1.17)	8	12.10 (1.11)	23	10.92
C_{24hr}（μg/mL）	8	2.50 (1.81)	8	2.81 (2.04)	24	1.38

†001 試験及び 022 試験

肝機能障害患者（16 例）［軽度（Child-Pugh 5～6）及び中等度（Child-Pugh 7～9）肝機能障害患者各 8 例（薬物動態解析対象）］を対象に、軽度肝機能障害患者には、カスポファンギンを投与初日に 70mg、第 2 日～第 14 日に 50mg（以下、70/50mg）、中等度肝機能障害患者には、投与 1 日目に 70mg、第 2 日～第 14 日に 35mg（以下、70/35mg）を 60 分間かけて 1 日 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-11 に示す。軽度肝機能障害患者にカスポファンギン 70/50mg を投与したとき、年齢、性別及び体重を対応させた健康成人と比較して第 14 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 21%増加した。また、中等度の肝機能障害患者に 70/35mg を 1 日 1 回静脈内投与したときの第 7 日及び第 14 日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、70/50mg を 1 日 1 回投与した健康成人と同程度であった（030 試験）。
軽度の肝機能障害患者での薬物動態の変動は臨床的に意味のある変動ではなく、軽度の肝機能障害患者への本剤の用量調整は不要である。また、中等度肝機能障害患者では維持用量を 35mg へ減量すること。

表Ⅶ-11　軽度及び中等度肝機能障害患者と健康成人における薬物動態パラメータの比較

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）（軽度肝機能障害患者/健康成人）	P 値‡	最小二乗幾何平均値		幾何平均比（90%信頼区間）（中等度肝機能障害患者/健康成人）	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）		
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg・hr/mL）	1 日目	103.70	88.72	1.17（1.03，1.33）	0.053	132.94	106.21	1.25（1.08，1.45）	0.020
	7 日目	110.71	87.90	1.26（1.11，1.43）	0.008	116.89	102.69	1.14（0.95，1.36）	0.215
	14 日目	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）	1 日目	10.87	10.92	1.00（0.89，1.11）	0.953	12.58	13.03	0.97（0.83，1.12）	0.687
	7 日目	9.35	9.03	1.03（0.93，1.15）	0.588	8.57	10.75	0.80（0.69，0.92）	0.013
	14 日目	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）	1 日目	1.96	1.30	1.50（1.20，1.88）	0.007	3.19	1.58	2.01（1.64，2.47）	<0.001
	7 日目	2.53	1.49	1.70（1.36，2.13）	0.001	3.04	1.78	1.71（1.32，2.21）	0.003
	14 日目	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。

(3) 小児等[15、35)]

日本人及び外国人小児患者にカスポファンギンを投与初日に 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 分間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-12 に示す。なお、3 ヵ月未満の小児患者の本薬の投与量は 1 日 1 回 25mg/m² で、アムホテリシン B 製剤と併用投与した。

表Ⅶ-12　日本人及び外国人小児患者にカスポファンギンを
1 日 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における平均薬物動態パラメータ

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[†]				
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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				
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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				
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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				
$AUC_{0\text{-}24hr}$（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本剤 25mg/m² を約 1 時間かけて 1 日 1 回投与した。すべ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 式により算出する。

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

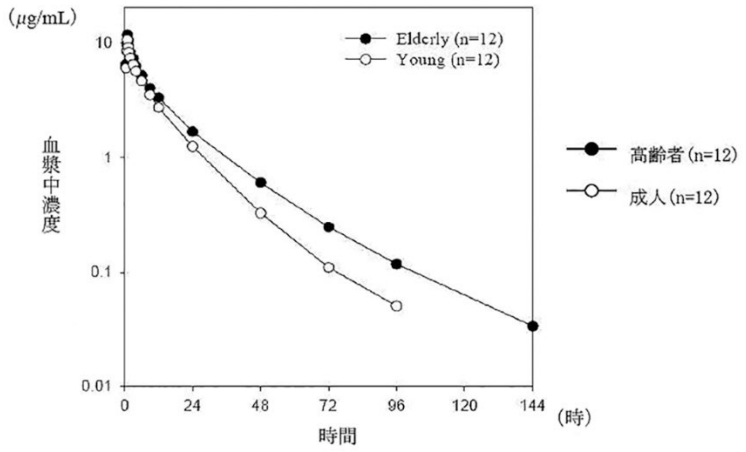
(4) 高齢者（外国人データ）（001 及び 022 試験）[46)]

健康高齢男女（65 歳以上）並びに健康成人男性 12 例（各 6 例）を対象にカスポファンギン 70mg を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較を表Ⅶ-13 及び図Ⅶ-4 に示す。$AUC_{0-\infty}$、C_{1hr}及びC_{24hr}の健康成人に対する幾何平均比は、各々1.28、1.08 及び 1.32 であり、健康若年成人 001 試験及び 022 試験）と比較してわずかに増加した。また、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が、臨床的に意味のある変動ではなく、高齢者に対し、用量調整は不要である。

表Ⅶ-13　健康高齢男女（022 試験）及び健康成人男性（001 及び 022 試験）にカスポファンギン 70mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較

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）
$AUC_{0-\infty}$（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）
$t_{1/2\beta}$（hr）[‡]	12	8.71（2.05）	11[§]	10.99（2.11）	－

N＝被験者数
対数尺度の平均二乗誤差は、$AUC_{0-\infty}$：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）
[†]データ（1 例）欠測のため
[‡]調和平均（ジャックナイフ標準偏差）
[§]データ（1 例）が除外されたため



図Ⅶ-4　健康高齢男女及び健康成人男性にカスポファンギン 70mg を単回静脈内投与したときの平均血漿中カスポファンギン濃度の推移

(5) 性別（外国人データ）

健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（021 試験）及び患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析では、男性より女性のカスポファンギン濃度が有意（約 20%）に高かったが、臨床的に意味のあるものではなかった。

(6) 体重（外国人データ）

患者の母集団薬物動態解析の結果、低体重患者の C_{24hr} は平均して高体重患者より高値であったが、臨床的に意味のあるものではなく、体重による用量調整の必要はない。

11. その他

該当しない

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）

ある薬剤の成分により過敏症を発現し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、ショックなどの重篤な副作用が発現する可能性があることから禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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
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］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 本剤の投与期間については患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、本剤の投与により効果が認められない場合は、漫然と使用することなく治療上必要な最小限の投与にとどめるよう注意喚起として記載した。

8.2 肝トランスアミナーゼ増加（ALT 増加及び AST 増加）は、国内及び外国で実施された臨床試験において最も一般的に認められた副作用である。肝トランスアミナーゼ増加に関する臨床的に意味のある臨床検査値異常（担当医師による本剤との因果関係判定にかかわらず、また、一度だけの測定結果であっても、事前に規定した限界値から外れたすべての異常値）は、患者対象の臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相試験）では外国試験より国内試験で低い発現率が認められたが、これらの肝トランスアミナーゼ増加の副作用による投与中止は、外国試験より国内試験で高い発現率が認められた。

上記を踏まえ、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表Ⅷ-1　臨床試験における肝トランスアミナーゼ増加（ALT 増加及び AST 増加）発現症例

		国内第Ⅰ相試験（057、061、063 試験）	外国第Ⅰ相試験[†]	国内第Ⅲ相試験（062 試験）	外国第Ⅱ相/Ⅲ相試験[‡]
		n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
副作用					
ALT 増加		13/63（20.6）	19/394（4.8）	5/60（8.3）	96/1386（6.9）
AST 増加		4/63（6.3）	13/394（3.3）	6/60（10.0）	91/1386（6.6）
副作用による投与中止					
ALT 増加		0/63（0.0）	1/394（0.3）	1/60（1.7）	3/1386（0.2）
AST 増加		0/63（0.0）	1/394（0.3）	2/60（3.3）	2/1386（0.1）
臨床的に意味のある臨床検査値異常[§]					
ALT 増加	ULN の 2.5 倍超	2/63（3.2）	9/394（2.3）	3/57（5.3）	96/754[‖]（12.7）
	BL の 2.5 倍超	－	－	8/57（14.0）	210/754[‖]（27.9）
AST 増加	ULN の 2.5 倍超	0/63（0.0）	5/394（1.3）	4/57（7.0）	72/753（9.6）
	BL の 2.5 倍超	－	－	7/57（12.3）	209/753（27.8）

[†]001、002、008、009、010、011、013、016、017、021、022、023、030、032、034、035 及び 036 試験
[‡]003、004、007、020、014、801、045、019、037 及び 026 試験
[§]担当医師による本剤との因果関係判定にかかわらず、また、一度だけの測定結果であっても、事前に規定した限界値から外れたすべての異常値
[‖]014、019 及び 026 試験
ULN：基準値上限
BL：ベースライン値

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）
過敏症の既往歴がある患者では、薬物アレルギーを引き起こす可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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。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。

（解説）

本剤における妊娠中の曝露に関する臨床データ及び妊婦の使用に関する十分なデータはなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットの生殖発生毒性試験において、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の発現率の増加が認められている。さらに、ラット及びウサギの動物試験において、カスポファンギンは胎盤を通過することが示されている。これらのことから、妊娠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を検討すること。

(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。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。

（解説）

ヒトの母乳中に移行するか否かは不明であり、また、ラットでは乳汁移行が認められている。授乳中の女性に投与する場合には、授乳を避けさせるよう十分説明を行うこと。

(7) 小児等

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。

（解説）

小児を対象とした国内第Ⅱ相非盲検試験では、ALT 増加 5 例（25.0%）、AST 増加 4 例（20.0%）、肝機能異常 3 例（15.0%）、LDH 増加 2 例（10.0%）、γ-GTP 増加 2 例（10.0%）であった。なお、成人を対象とした国内第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験において、AST 増加 6 例（10.0%）、ALT 増加 5 例（8.3%）、γ-GTP 増加 2 例（3.3%）であった。国内の小児患者を対象とした臨床試験において、低出生体重児、新生児及び 3 ヵ月未満の乳児での使用経験がなく、2 歳未満の小児患者に対する投与経験は少ないため、本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

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下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。

（解説）
各薬剤と本剤の薬物相互作用を評価した外国臨床試験の結果（添付文書「16.7. 薬物相互作用」の項参照）に基づき設定した。

シクロスポリン
非日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（013 及び 017 試験）では、シクロスポリン（4mg/kg 単回投与又は 3mg/kg 12 時間間隔で 2 回投与）と本剤の併用投与により、本剤の血漿中濃度が増加（AUC：約 35%）したが、シクロスポリンの血漿中濃度には影響は認められなかった。これは、トランスポーター（OATP1B1）を介したカスポファンギンの肝への取り込みをシクロスポリンが阻害した結果であると推察された。シクロスポリン 3mg/kg を 2 回併用投与された数例の被験者に一過性の ALT 及び AST 増加（基準値上限の 3 倍以下）が認められたが、いずれも投与中止後に回復した。患者を対象とした多くの臨床試験ではシクロスポリンの併用を禁止していたため、本剤とシクロスポリン併用投与時の安全性を確認する目的で市販後レトロスペクティブ試験（038 試験）が行われたが、シクロスポリンが 1～290 日（中央値：17.5 日）併用された 40 例の患者では重篤な肝障害の有害事象は認められなかった。
日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、本剤とシクロスポリン併用患者は 1 例のみであった（併用期間 13 日）。当該患者では、シクロスポリン併用期間中のカスポファンギンの血漿中薬物濃度が、当該試験の本剤投与患者における平均血漿中薬物濃度よりも高い値を示したが、併用投与開始後の肝機能検査値は安定しており、本剤の副作用は認められなかった。
以上より、国内第Ⅲ相試験（062 試験）では本剤とシクロスポリンとの併用投与による特定の安全性の問題は認められなかったものの、患者でのデータが限られていること、シクロスポリンとの薬物相互作用試験では AST 増加又は ALT 増加が認められていることを踏まえ、本剤とシクロスポリンとの併用時における肝酵素の変動に関して注意を喚起するため設定した。

タクロリムス
非日本人健康成人にカスポファンギンの 70mg 1 日 1 回投与の 10 日目にタクロリムス（12 時間間隔で 0.1mg/kg を 2 回）を投与した薬物相互作用試験（017 試験）では、副作用による中止や重篤な有害事象は認められず、カスポファンギンとタクロリムスの併用投与における忍容性は全般的に良好だった。ただし、タクロリムス単剤投与時に得られた結果と比較して、タクロリムスの血中 $AUC_{0\text{-}12hr}$ は約 20%、最高血中濃度は 16%、及び投与 12 時間後の血中濃度は 26%低下したことから、患者に両剤を投与する場合にはタクロリムス血中濃度の標準的モニタリング及びタクロリムスの適切な用量調節を実施すること。

リファンピシン
非日本人健康成人にカスポファンギン（50mg 1 日 1 回）とリファンピシン（600mg 1 日 1 回）を 14 日間併用投与した薬物相互作用試験（032 試験）及び非日本人健康成人にリファンピシン（600mg 1 日 1 回）を 14 日間単独反復投与後に、カスポファンギン（50mg1 日 1 回）とリファンピシン（600mg 1 日 1 回）を 14 日間併用投与した薬物相互作用試験（035 試験）が行われた。
032 試験では、治験薬との因果関係がどちらともいえないと判定された軽度の蕁麻疹様皮疹によるカスポファンギンの投与中止が 1 例認められた。しかし、いずれの試験でもそれ以外の有害事象は無処置で回復した軽度から中等度の事象であり、重篤な有害事象は認められず、カスポファンギンの忍容性は全般的に良好だった。

カスポファンギン及びリファンピシンの 2 剤を同じ日に投与開始した 032 試験では、カスポファンギンとリファンピシンとの併用により、第 1 日に血中カスポファンギン濃度に一過性の上昇が認め

られた（AUC：61％増加、トラフ濃度：170％増加）が、第 14 日ではカスポファンギンの単独投与群とおおむね類似していた。一方リファンピシン単独で 14 日間前投与し、リファンピシンを定常状態とした上でカスポファンギンを併用投与（035 試験）したところ、併用第 1 日又は第 14 日のいずれも、血中におけるカスポファンギンの AUC 及び投与終了時濃度に臨床的に意味のある変動は認められなかったが、トラフ濃度には約 30％の低下がみられた。

リファンピシン併用による影響がカスポファンギンの分布相である β 相に第 1 日で認められたことから、リファンピシンはカスポファンギンの組織への取り込みを阻害していることが示唆された。また、上述したように 032 試験ではリファンピシンを前投与なしで併用した際、併用第 1 日で血中曝露が増大したが、035 試験では前投与によりリファンピシンを定常状態として患者にカスポファンギンを追加投与（035 試験）した際に、カスポファンギンの血中トラフ濃度が低下した。これは、リファンピシンの併用によって、カスポファンギンのクリアランスの誘導には、代謝過程よりも肝取り込みトランスポーター（OATP1B1）を介した輸送が影響すると考えられる。
032 試験で認められた数日間のカスポファンギンの血中濃度の上昇は、良好な忍容性が認められたカスポファンギン 150mg 及び 210mg の単回静脈内投与並びに 100mg の反復静脈内投与後の血中 AUC（036 試験）よりもかなり低いことから、数日間のカスポファンギンの血中濃度の上昇は安全性の観点から、臨床的に意味のある可能性が低いと考えられる。非日本人侵襲性カンジダ症患者を対象に実施された臨床試験においても、国内外で承認された維持用量（50mg の 1 日 1 回）とその 3 倍量（150mg の 1 日 1 回）の投与時（平均投与日数 14.2 日）の安全性を比較した 801 試験において、重篤な副作用、投与中止を要する副作用及び副作用の発現率は同程度であることが示された。一方、母集団薬物動態解析の結果から、血中トラフ濃度又は AUC の>30％の低下と有効性の低下の関連性が示唆されており、035 試験で認められたカスポファンギンの血中トラフ濃度の低下は有効性の観点からは、臨床的に意味のある変動となる可能性がある。
以上のことからリファンピシンを投与中の患者には、カスポファンギン 70mg の 1 日 1 回投与を検討すること。
小児の場合、外国人小児患者を対象として薬物動態を測定した 4 試験（033、042、043 及び 044 試験）のデータを併合して実施した薬物相互作用の解析では、デキサメタゾンを併用した 4 例で、カスポファンギンの平均 C_{24hr} の低下（44％）がみられた。成人患者と同様にクリアランスの誘導作用を有する薬剤（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、デキサメタゾン又はカルバマゼピン）との併用に関連した低下である可能性があるため、小児患者に対しても注意喚起を記載した。
この結果に基づき、リファンピシンを投与中の小児患者には、カスポファンギン 70mg/m^2（体表面積）の 1 日 1 回投与を検討して下さい。ただし、小児の 1 日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mg を超えないようにすること。

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
成人では、上記薬剤については本剤と併用した際の母集団薬物動態解析の結果に基づき設定した。
小児の場合、外国人小児患者を対象として薬物動態を測定した 4 試験（033、042、043 及び 044 試験）のデータを併合して実施した薬物相互作用の解析では、デキサメタゾンを併用した 4 例で、カスポファンギンの平均 C_{24hr} の低下（44％）がみられた。成人患者と同様にクリアランスの誘導作用を有する薬剤（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、デキサメタゾン又はカルバマゼピン）との併用時において、小児患者に対しても、注意喚起を記載した。
ただし、小児の 1 日用量は、患者毎に計算された用量に関わらず、70mg を超えないようにすること。

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 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、Al-P 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）

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 外国の臨床試験及び市販後の副作用報告で認められた情報に基づき、「重大な副作用」に設定した。
外国臨床試験（compassionate use 試験：024/025 試験）において、本剤の副作用としてアナフィラキシー反応が 1 例で報告されている。当該患者は本剤投与を中止し、ジフェンヒドラミン静注及びヒドロコルチゾン投与により、その症状は速やかに消失した。
アナフィラキシー様反応の一つの症状としても考えられる発疹に関しては、外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（計 10 試験；003、004、007、020、014、045、801、019、037 及び 026 試験）では 32/1386 例（2.3%）に認められたが、このうち、2 例で認められた発疹は重篤な事象と判定された。重篤な発疹が認められた 1 例は、本剤の投与を中止し、プレドニゾン及びデクスクロルフェニラミンの投与により回復した。別の 1 例は、発疹発現後も本剤の投与を継続したが、効果不十分のため、本剤の投与は中止となった。発疹は投与中止後に回復した。上記の 2 例を含む合計 13 例（0.9%）が本剤の副作用と判定された発疹により投与を中止したが、残りの 19 例は本剤の投与が継続された。
なお、国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、本剤の副作用として発疹が 1/60 例（1.7%）に認められた。その程度は中等度であり、投与が中止されたが、重篤な事象ではなかった。（「Ⅷ. 8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）
アナフィラキシー様症状や徴候が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
11.1.2 外国の臨床試験及び外国の市販後の副作用報告で認められた情報に基づき「重大な副作用」に設定した。
外国での市販後において、本剤投与後の肝機能障害（頻度不明）が報告されている。
臨床試験では、肝トランスアミナーゼ上昇は本剤の投与を受けた患者で最も一般的に認められた副作用である。臨床試験における肝トランスアミナーゼ増加（ALT 増加及び AST 増加）発現症例については、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項の解説及び「Ⅷ. 8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。
11.1.3 自発報告あるいは海外で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）が疑われる症例が集積されていることから、薬生安通知に基づき、「重大な副作用」に『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）』を設定した。

(2) その他の副作用

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 Al-P 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	

（解説）

深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062 試験）で本剤の投与を受けた患者 60 例と国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）で本剤の投与を受けた小児患者 20 例で認められた副作用の発現状況に基づき記載した。副作用別の発現件数及び頻度は「Ⅷ．8．◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の表Ⅷ-2 と表Ⅷ-4 を参照すること。

成人及び小児を対象とした外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（計 14 試験；003、004、007、020、014、045、801、019、037、033、042、043、044 及び 026 試験）で本剤の投与を受けた患者 1,557 例で認められた副作用のうち、発現率 1%以上の副作用を記載した。また、外国で市販後に認められた副作用は頻度不明として記載した。副作用別の発現件数及び頻度は「Ⅷ．8．◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の表Ⅷ-3 を参照すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-2　臨床症状及び臨床検査値の副作用発現例数（%）（器官別大分類）

国内第Ⅲ相試験（062 試験）治療期及び追跡調査期間（発現率≥1.0%）

	カスポファンギン†	
	n	(%)
症例数	60	
副作用あり‡	23	(38.3)
副作用なし	37	(61.7)
眼障害	1	(1.7)
眼そう痒症	1	(1.7)
胃腸障害	3	(5.0)
腹部圧痛	1	(1.7)
下痢	1	(1.7)
悪心	2	(3.3)
全身障害及び投与局所様態	2	(3.3)
悪寒	1	(1.7)
発熱	1	(1.7)
肝胆道系障害	1	(1.7)
肝機能異常	1	(1.7)
代謝及び栄養障害	1	(1.7)
糖尿病	1	(1.7)
神経系障害	3	(5.0)
浮動性めまい	1	(1.7)
頭痛	1	(1.7)
失神	1	(1.7)
皮膚及び皮下組織障害	1	(1.7)
発疹	1	(1.7)
血管障害	5	(8.3)
本態性高血圧症	1	(1.7)
高血圧	2	(3.3)
静脈炎	2	(3.3)
臨床検査	14	(23.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(10.0)
血中ビリルビン増加	1	(1.7)
血中カルシウム減少	1	(1.7)
血中クロール増加	1	(1.7)
血中ブドウ糖減少	1	(1.7)
血中カリウム減少	2	(3.3)
血中カリウム増加	1	(1.7)
C-反応性蛋白増加	1	(1.7)
好酸球数増加	3	(5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(3.3)
ヘマトクリット減少	1	(1.7)
血小板数減少	1	(1.7)
総蛋白減少	1	(1.7)

	カスポファンギン†	
	n	(%)
プロトロンビン時間延長	2	(3.3)
白血球数減少	1	(1.7)
尿中ビリルビン増加	1	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(3.3)

†食道カンジダ症患者は本剤 50mg の 1 日 1 回投与を受け、食道カンジダ症以外の患者は本剤 50mg（初日のみ 70mg）の 1 日 1 回投与を受けた。

‡治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。

同一患者に複数の副作用が発現した場合、その副作用は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であれば各々の分類に 1 件として集計した。

MedDRA ver.10.1

表Ⅷ-3　臨床症状及び臨床検査値の副作用発現例数（%）（器官別大分類）

成人及び小児を対象とした外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（計14試験;003、004、007、020、014、045、801、019、037、033、042、043、044及び026試験）治療期及び追跡調査期間（発現率≥1.0%）

	カスポファンギン	
	n	(%)
症例数	1,557	
副作用あり	689	(44.3)
副作用なし	868	(55.7)
心臓障害	24	(1.5)
胃腸障害	111	(7.1)
下痢	30	(1.9)
悪心	41	(2.6)
嘔吐	36	(2.3)
全身障害及び投与局所様態	288	(18.5)
悪寒	94	(6.6)
発熱	175	(11.2)
肝胆道系障害	27	(1.7)
臨床検査	350	(22.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	107	(6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	104	(6.7)
抱合ビリルビン増加	20	(1.3)
血中アルブミン減少	18	(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	101	(6.5)
血中ビリルビン増加	29	(1.9)
血中クレアチニン増加	15	(1.0)
血中カリウム減少	81	(5.2)
ヘマトクリット減少	25	(1.6)
ヘモグロビン減少	29	(1.9)
白血球数減少	20	(1.3)
代謝及び栄養障害	48	(3.1)
低カリウム血症	29	(1.9)
筋骨格系及び結合組織障害	24	(1.5)
神経系障害	83	(5.3)
頭痛	59	(3.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	42	(2.7)
呼吸困難	17	(1.1)
皮膚及び皮下組織障害	114	(7.3)
多汗症	19	(1.2)
そう痒症	18	(1.2)
発疹	40	(2.6)
血管障害	84	(5.4)
潮紅	18	(1.2)
静脈炎	41	(2.6)

同一患者に複数の副作用が発現した場合、その副作用は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば各々の分類に1件として集計した。

MedDRA ver.10.1

表Ⅷ-4　臨床症状及び臨床検査値の副作用発現例数（%）（器官別大分類）

国内第Ⅱ相非盲検試験（074 試験）治療期及び追跡調査期間（発現率>0%）

	カスポファンギン[†]	
	n	(%)
症例数	20	
副作用あり[‡]	10	(50.0)
副作用なし	10	(50.0)
血液及びリンパ系障害	1	(5.0)
貧血	1	(5.0)
胃腸障害	3	(15.0)
下痢	1	(5.0)
血便排泄	1	(5.0)
下部消化管出血	1	(5.0)
口の感覚鈍麻	1	(5.0)
全身障害および投与局所様態	2	(10.0)
発熱	1	(5.0)
血管穿刺部位炎症	1	(5.0)
肝胆道系障害	3	(15.0)
肝機能異常	3	(15.0)
臨床検査	6	(30.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	(25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(20.0)
血中ビリルビン増加	1	(5.0)
LDH 増加	2	(10.0)
C-反応性蛋白増加	1	(5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(10.0)
腎及び尿路障害	1	(5.0)
腎機能障害	1	(5.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	(5.0)
肺水腫	1	(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0)
発疹	1	(5.0)
血管障害	1	(5.0)
血管障害	1	(5.0)

[†]カンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症の小児患者を対象として、本剤 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）の 1 日 1 回投与を受けた。

[‡]治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。同一患者に複数の副作用が発現した場合、その副作用は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であれば各々の分類に 1 件として集計した。

MedDRA ver.14.0

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

〈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
	50 mg 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）[注)] に基づいて用量を計算する。

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

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

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

14.1.6 カスポファンギンは、ブドウ糖（D-グルコース）含有の希釈液中では不安定であるため、本剤の調製の際にはブドウ糖を含む希釈液は使用せず、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を使用すること。

14.1.7 バイアル中で溶解した液及び希釈した点滴静注液の安定性は限られているため、調製後は速やかに使用すること。

14.2 他剤と混合して投与したデータはないため、投与する前に本剤と他剤とを混合したり、他剤の投与に使用しているラインで同時に本剤の点滴静注を行わないこと。同じラインで他剤と連続注入する場合には、ライン内で配合変化が生じる可能性を避けるため、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。

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

設定されていない

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

表Ⅸ-1　*in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験一覧*

試験項目	試験の種類	試料あるいは動物	濃度あるいは投与量/投与方法	検討項目	結果
コアバッテリー ・中枢神経系 ・心血管系 ・呼吸器系	*in vitro*	hERG チャネルを発現させた CHO-K1 細胞	0.3、1.0 及び 3.0μM	CHO-K1 細胞の hERG チャネルに及ぼす影響	カスポファンギンは 3.0μM までの濃度で hERG テール電流を抑制しなかった。
	in vivo	麻酔下のイヌ	5.0mg/kg /静脈内	心血管系及び自律神経に及ぼす影響	基礎血圧、心拍数及び心電図に明らかな変化はみられなかった。
				血圧、呼吸器系及び血液凝固機能に及ぼす影響	血圧、呼吸及び血液凝固のパラメータに明らかな影響はみられなかった。
		覚醒下のマウス	5.0mg/kg /静脈内	中枢神経系に及ぼす影響	行動、体温調節及びその他の中枢神経系に影響はみられなかった。
その他 ・腎/泌尿器系 ・胃腸系		覚醒下のイヌ	5.0mg/kg /静脈内	胃酸分泌に及ぼす影響	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意義のある影響はみられなかった。
				腎機能及び尿中電解質に及ぼす影響	腎機能及び電解質の排泄に影響は認められなかった。
		覚醒下のマウス		胃腸運動に及ぼす影響	胃腸運動（炭末輸送）に意義のある影響はみられなかった。

*これらの試験は、安全性薬理試験ガイドラインが発効される 2003 年 7 月 1 日以前に実施した。

(3) その他の薬理試験[47)]

（参考情報）

カスポファンギンはヒトの推定血漿中濃度の範囲において、ヒトの赤血球に対して溶血作用を示さなかった。イヌ及びアカゲザルを用いた試験において、カスポファンギンの忍容性は良好であった。ラット及びアカゲザルにおいて、カスポファンギンの急速静脈内投与により内在性ヒスタミンの遊離による症状がみられた。アカゲザルでは、点滴静脈内投与することによりこの症状はみられなくなったが、ラットはカスポファンギンに対する感受性が高く、点滴静脈内投与してもヒスタミン遊離による症状が減弱したのみであった。*in vitro* 試験において、ラット腹腔の肥満細胞では、ヒトの肥満細胞に比べてはるかに低い濃度でヒスタミンの遊離を惹起した。カスポファンギンは *in vitro* でヒトの好塩基球、肺及び皮膚の肥満細胞に対してごく軽度の影響しか示さず、ヒトでヒスタミン遊離による症状が発現する可能性は、ラットに比べて低いと考えられた。

カスポファンギンに副次的な酵素阻害作用及び受容体結合能は認められなかった。

1) 溶血作用

＜溶血性の検討（*in vitro*、*in vivo*）＞

in vitro

洗浄赤血球を用いた試験では、ヒト（カスポファンギン濃度 0.45～1.8mg/mL）、ラット（同 0.9～1.8mg/mL）及びサル（同 0.9～1.8mg/mL）で溶血が認められた。全血を用いた試験（同 0.0002～0.2mg/mL）では、ラット、サル及びヒトのいずれにおいても、本薬による溶血は認められなかった。

in vivo

ラット及びサルを用いた最長 27 週間の静脈内投与毒性試験において、溶血を示唆する変化は認められなかった。

＜最小溶血濃度によるアムホテリシン B との比較（*in vitro*）＞

全血及び洗浄赤血球を用いて、カスポファンギンの溶血作用を検討した。結果を表Ⅸ-1 に示す。溶血作用があるアムホテリシン B（AmB）に比べて、カスポファンギンのヒト及びマウスの赤血球に対する溶血作用は弱かった。

表Ⅸ-2　カスポファンギンとアムホテリシン B の溶血作用の比較

薬剤	試料	最小溶血濃度（MLC）（μg/mL）
カスポファンギン	ヒトの赤血球 （全血）	400 超
	マウスの赤血球 （全血）	100～200
	ヒト赤血球 （洗浄赤血球）	200～400
アムホテリシン B	マウス及びヒトの赤血球 （全血及び洗浄赤血球）	1.56～12.5

2) ヒスタミン遊離作用

塩基性ポリペプチドが内在性ヒスタミンの遊離を惹起することは既に知られていることから、カスポファンギンのヒスタミン遊離作用を検討した。

＜DBA/2 マウス（雌）＞

カスポファンギンを単回急速静脈内投与（30，40 及び 50mg/kg）した際の忍容性を検討した。50mg/kgでは､4分以内に死亡が認められた｡40mg/kgではやや高度の変化がみられたが､30mg/kgではごく軽度の変化しか認められなかった。

＜SD ラット（雌雄）＞

カスポファンギンを単回急速静脈内投与（5，10 及び 20mg/kg）した際の忍容性を検討した。小型の雌ラット（体重 200g）に投与しても死亡はみられず、5mg/kg ではごく軽度のヒスタミンの遊離による症状がみられた。10mg/kg では中等度の症状、20mg/kg ではやや高度の症状が認められた。大型の雄ラット（体重 500g）では、小型の雌ラットに比べて症状の程度（軽度～中等度）は強かった。

＜覚醒ラット＞

カスポファンギン（0.1～30.0mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、頻脈、脈圧の低下、浮腫、潮紅、横臥位及び死亡が用量依存的に認められた。あらかじめ抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンを静脈内投与することによって、これらの症状発現が有意に抑制され、致死的反応は認められなかったことから、そのメカニズムには、内在性ヒスタミンの関与が考えられた。また、覚醒ラットにカスポファンギン（5.0mg/kg）を点滴静脈内投与（60 分間）したところ、高度の変化はみられたが、致死的な変化は認められなかった。

＜覚醒アカゲザル＞

カスポファンギン（2.0～8.0mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、顔面潮紅、飲水量の増加及び不穏が用量依存的に認められ、内在性ヒスタミンの遊離による症状と考えられた。8.0mg/kg のカスポファンギンを 30 又は 60 分間で点滴静脈内投与したところ、異常は認められなかった。また、点滴時間を 20 分間に短縮しても、8.0mg/kg で異常は認められなかった。16.0mg/kg の点滴静脈内投与では、顔面潮紅、不穏、嗜眠及び散瞳がみられた。従って、これらのデータから、8.0mg/kg 以下の用量を急速静脈内投与したときにみられる変化については、20 分間の点滴静脈内投与によりその発現頻度及び程度は低下することが分かった。

＜別途実施したアカゲザルの試験＞

8.0mg/kg までのカスポファンギンを投与したところ、単回急速静注の 5 分後、30 又は 60 分間の点滴静注直後に血漿中ヒスタミン濃度の上昇は認められなかった。この種の薬物に対する感受性はラットで高く、点滴静脈内投与ではヒスタミン遊離による症状の程度のみが低下した。これらの症状はこの種の薬剤のクラスエフェクトと考えられた。臨床においては、投与方法（点滴）及び関連する作用の発現予測に注意を払う必要があると考えられる。

＜*in vitro*＞

肥満細胞のヒスタミン遊離に対するカスポファンギン（0.1～100μg/mL）の作用を *in vitro* で検討したところ、ラットの腹腔から単離した肥満細胞では、ヒトの肥満細胞に比べてはるかに低い濃度でヒスタミンの遊離を惹起した。ラットの肥満細胞で明らかな作用が認められた濃度に比べて 10～100 倍高い濃度においても、ヒトの血液から単離した好塩基球、肺及び皮膚の組織から単離した肥満細胞では軽度の作用しか示さなかった。これらの結果から、ヒトでヒスタミン遊離による症状が生じる可能性は、ラットに比べて低いと考えられた。

3) 各種酵素及び受容体に対する作用

各種酵素及び受容体に対するカスポファンギンの阻害作用又は親和性をスクリーニングした。その結果、カスポファンギンは各種酵素及び受容体に対して明らかな阻害作用又は親和性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [48)]

カスポファンギンの単回投与（急性）毒性について、実施した試験を表Ⅸ-3 に示す。

表Ⅸ-3　単回投与毒性試験における概略の 50%致死量

動物種/性	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の 50%致死量（mg/kg）	主な所見
マウス/雄	静脈内	16、20、25、31.25	27	・死亡（25mg/kg : 5 例中 1 例、31.25mg/kg : 5 例中 5 例）
マウス/雌	静脈内	12.5、25、50	19	・死亡（25、50mg/kg：いずれも 1 例中 1 例） ・活動性低下、呼吸緩除、振戦（25mg/kg）
	皮下	50、100、200、400	200	・死亡（200mg/kg:3 例中 2 例、400mg/kg：1 例中 1 例） ・活動性低下（100、200、400mg/kg） ・呼吸緩除（200、400mg/kg） ・振戦（200mg/kg） ・投与部位の痂皮形成（全群）
	経口	2,000	2,000 超	・活動性低下、呼吸緩除、眼瞼下垂、歩行失調
ラット/雌	静脈内	25、50	38	・死亡（50mg/kg：1 例中 1 例） ・活動性低下、呼吸緩除、尾の変色、投与部位の所見：痂皮形成、腫脹及び壊死（25mg/kg）
	静脈内	25、50 *	25～50	・死亡（50mg/kg：1 例中 1 例） ・間代性痙攣及び呼吸緩除（50mg/kg） ・活動性低下、呼吸緩除、歩行失調、腹臥位、足及び耳の赤色化、鼻口部、耳及び足の腫脹、尾の変色（25mg/kg）
	皮下	25、50、100、200、400	150	・死亡（200 及び 400mg/kg：いずれも 1 例中 1 例） ・活動性低下あるいは四肢冷触感（100、200、400mg/kg）
ウサギ/雌雄	静脈内	8、12、16	16	・振戦、呼吸緩除、横臥位、軽度チアノーゼ及び血管拡張を認めた後死亡（16mg/kg : 1 例中 1 例） ・8 及び 12mg/kg 群では一般状態の変化、死亡は認められず

*凍結乾燥製剤

(2) 反復投与毒性試験 [49)]

ラット及びアカゲザルを用いて 2～27 週間の静脈内投与毒性試験を実施した（表Ⅸ-4）。これらの試験でみられた所見は、以下のとおりであった。

（a）ラットにおけるヒスタミンの遊離による症状
（b）両動物種における投与部位の刺激性
（c）サルにおける血清トランスアミナーゼの増加

表Ⅸ-4　反復投与毒性試験の概要

動物種	性/例数/群	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、足及び鼻の充血及び腫脹あるいは耳の充血、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のごく軽度な増加（3mg/kg/日） ・血清中ALTの軽度な増加及び投与部位の刺激性変化（6mg/kg/日）

†凍結乾燥製剤
‡肝毒性を基にした無毒性量
§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) 遺伝毒性試験 [50)]

カスポファンギンの遺伝毒性を、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により検討したところ、遺伝毒性は認められなかった。

＜ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた複数の *in vitro* 復帰突然変異試験＞

カスポファンギン（原薬及び凍結乾燥製剤）の試験可能な最高濃度（10,000μg/プレート）まで検討したが、代謝活性化（S9）の存在下及び非存在下ともに陰性であった。

＜DNA 鎖切断の誘発性を検討するラット肝細胞を用いた *in vitro* アルカリ溶出試験＞

カスポファンギン（原薬及び凍結乾燥製剤）の溶解限度の濃度（42μM）まで検討したが、陰性であった。

＜チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験＞

カスポファンギン（原薬及び凍結乾燥製剤）の溶解限度の濃度（代謝活性化の存在下では 10μM、非存在下では 40μM）まで検討したが、陰性であった。

＜チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 を用いた *in vitro* 変異原性試験＞

カスポファンギン（原薬）の溶解限度の濃度（代謝活性化の存在下では 45μM、非存在下では 55μM）まで検討したが、代謝活性化の存在下及び非存在下ともに陰性であった。

＜マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験＞

カスポファンギン（原薬）を雌マウスに 3.1、6.3 及び 12.5mg/kg の用量で投与したが、骨髄細胞における染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験 [51)]

対象とする患者集団での本薬の予定投与期間は概して 3 ヶ月未満であるため、非臨床安全性評価において、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験 [52)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

＜雄ラット＞

雄ラットにカスポファンギンを 0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、交配開始の 4 週間前から交配期間中及び屠殺前日まで約 7 週間にわたり 1 日 1 回静脈内投与した。その結果、交配成績、受胎率、胚の生存率、精子数、精子運動能並びに精巣及び精巣上体の器官重量及び病理組織学的検査には変化はみられず、雄の受胎能についての無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。2 及び 5mg/kg 投与群では、内在性ヒスタミンの遊離に起因する一過性の一般状態の変化がみられ、5mg/kg 投与群の 1 例が死亡した。

＜雌ラット＞

雌ラットにカスポファンギンを 0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、交配開始前 16 日間、交配期間中及び妊娠 7 日までの期間にわたり 1 日 1 回静脈内投与した。その結果、5mg/kg 投与群ではヒスタミンの遊離による一般状態の変化（胸臥位及び鼻部腫脹）が認められたが、交配成績及び胚の生存率ではカスポファンギン投与に関連する変化はみられなかった。

これらの結果から、雌の受胎能及び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・胎児発生に関する試験

＜ラット＞

カスポファンギンを 0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から妊娠 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。その結果、2 及び 5mg/kg 投与群で、ヒスタミンの遊離による一般状態の変化が認められた。胎児の生存率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。5mg/kg 投与群で、統計学的に有意ではないものの（$p>0.05$）胎児体重が対照群よりわずかに軽かった。

この結果は、背景データの最低値と同等又は下回ることから、カスポファンギンの投与に関連した変化と考えられた。同群では、頭蓋及び体躯の不完全骨化並びに頸肋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。
これらの結果から、母動物、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＞

カスポファンギンを 1、3 及び 6mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から妊娠 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。忍容性は良好であり、6mg/kg 投与群で母動物における投与期間中の体重増加量及び摂餌量のごく軽度の減少がみられたのみであった。胚・胎児の生存率及び胎児の外表、内臓及び骨格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。
これらの結果から、母動物の一般毒性についての無毒性量は 3mg/kg/日、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＞

カスポファンギンを 0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。すべてのカスポファンギン投与群においてヒスタミン遊離の症状が認められた。F_0 母動物の生殖試験成績、F_1 出生児の生存率、外表の形態、成長、発生、行動、剖検及び生殖能の各パラメータ及び F_2 出生児における形態及び生存においては、カスポファンギンの投与に関連した変化は認められなかった。
これらの結果から、母動物についての無毒性量は 2mg/kg/日、母動物の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。

(6) 局所刺激性試験 [53)]

カスポファンギンの局所刺激性を、*in vitro* での眼刺激性（ウシの角膜混濁及び透過性）試験、ウサギの皮膚一次刺激性試験、ウサギの無針注射皮膚及び皮下刺激性試験及びウサギの膣刺激性試験により検討した。また、静脈内投与時に刺激性が生じない用量を検討するため、サルを用いて 14 日間にわたる静脈内投与刺激性試験を行った。これら試験の結果は、カスポファンギンを組織に直接曝露すると刺激性変化が生じる可能性があり、本剤の調製及び投与時に適切な注射及び取り扱いが必要なことを示している。

＜眼刺激性/ウシ＞

角膜混濁及び透過性試験において、20%の濃度での 4 時間適用によりカスポファンギンは強い刺激性を示した。

＜皮膚一次刺激性/ウサギ＞

カスポファンギンを 500mg/部位の用量で 24 時間適用したとき、軽度の刺激性を示した。

＜無針注射皮膚及び皮下刺激性/ウサギ＞

カスポファンギンを 25mg/日（25mg/mL）又は 50mg/日（50mg/mL）の用量（投与容量: 1mL）で 1 日 1 回 5 日間皮下投与（Biojector®無針注射器）した場合も、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。

＜膣刺激性/ウサギ＞

1.0%の濃度のカスポファンギンを膣内に注入した試験では、中等度の膣刺激性がみられた。

＜静脈内投与刺激性/サル＞

カスポファンギン（0.5mg/kg/日）を 14 日間にわたり静脈内に点滴した結果、投与部位の刺激性変化及び血栓は認められなかった。

なお、開発初期に実施したサルの 5 週間静脈内投与毒性試験では、最低用量の 2mg/kg/日（0.5mg/mL）を含めて、全用量群で投与部位に血栓がみられた。しかし、その後実施した 14 週間及び 27 週間投与試験では、それぞれ 2mg/kg/日（0.25mg/mL）以下及び 3mg/kg/日（0.25mg/mL）以下で刺激性変化は認められなかった。これらの試験は、注意深く静脈に穿刺し、投与前後にカテーテルラインを生理食塩液で洗浄（フラッシング）していた。

(7) その他の特殊毒性

溶血性

「Ⅸ．1．(3) その他の薬理試験」の項参照。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：カンサイダス®点滴静注用 50mg
　　カンサイダス®点滴静注用 70mg
　　劇薬　処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：カスポファンギン酢酸塩　該当しない

2. 有効期間

有効期間：2 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

該当しない

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：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：ミカファンギン、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

2000 年 12 月（メキシコ）

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
カンサイダス® 点滴静注用 50mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00036000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 4 月 19 日
カンサイダス® 点滴静注用 70mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00037000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 4 月 19 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

2014 年 12 月 18 日：小児の用法及び用量の追加

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日：2021 年 9 月 22 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

成人 8 年間：2012 年 1 月 18 日～2020 年 1 月 17 日
小児 残余期間：2014 年 12 月 18 日～2020 年 1 月 17 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
カンサイダス® 点滴静注用 50mg	6179402D1020	6179402D1020	121362101	622136201
カンサイダス® 点滴静注用 70mg	6179402D2026	6179402D2026	121363801	622136301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1）Chan P et al. *Int J Pharm Compd.* 2008; 12: 276-8.(PMID：23969719)
2）社内資料：健康成人における単回投与試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：健康成人における反復投与試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料:侵襲性アスペルギルス症を対象とした外国臨床試験(2012年1月18日承認､CTD2.7.6.4)
5）社内資料：深在性真菌症を対象とした国内臨床試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
6）Kohno S et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32: 387-97.(PMID：23052987)
7）社内資料：食道カンジダ症を対象とした外国臨床試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
8）Villanueva A et al. *Am J Med.* 2002; 113: 294-9.(PMID：12361815)
9）社内資料：侵襲性カンジダ症を対象とした外国臨床試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
10）Mora-Duarte J et al. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2020-9.(PMID：12490683)
11）社内資料：持続性発熱性好中球減少症を対象とした外国臨床試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
12）Walsh TJ et al. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1391-402.(PMID：15459300)
13）社内資料:小児の持続性発熱性好中球減少症を対象とした外国臨床試験（2014年12月18日承認、CTD2.7.3.2）
14）Maertens JA et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 415-20.(PMID：20431381)
15）社内資料：深在性真菌症（小児）を対象とした臨床試験（2014年12月18日承認、CTD2.7.2.2）
16）Maertens J et al. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1563-71.(PMID：15578352)
17）Zaoutis TE et al. *Pediatrics.* 2009; 123: 877-84.(PMID：19255017)
18）社内資料：作用機序（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.1）
19）社内資料：*In vitro* 試験による抗真菌活性（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
20）Kartsonis NA et al. *Drug Resist Updat.* 2003; 6: 197-218.(PMID：12962685)
21）Bartizal K et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2326-32.(PMID：9371328)
22）Bowman JC et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3001-12.(PMID：12183260)
23）Pfaller M et al. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 624-9.(PMID：21147948)
24）Pfaller M et al. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2571-81.(PMID：23720791)
25）Castanheira M et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2655-9.(PMID：20368396)
26）Abruzzo GK et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 2310-8.(PMID：10952573)
27）van Vianen W et al. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 732-40.(PMID：16464895)
28）社内資料：*In vivo* 試験による抗真菌活性（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2）
29）Abruzzo GK et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2333-8.(PMID：9371329)
30）社内資料：深在性真菌症における反復投与試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
31）社内資料：シクロスポリンとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
32）社内資料：タクロリムスとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
33）Stone JA et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4306-14.(PMID：15504857)
34）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（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
35）Li CC et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 2098-105.(PMID：21300834)
36）社内資料：イトラコナゾールとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
37）社内資料：アムホテリシンBとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
38）社内資料：ネルフィナビルとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
39）社内資料：ミコフェノール酸モフェチルとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
40）Stone JA et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 815-23.(PMID：14982770)
41）社内資料：非臨床薬物動態試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4）

42）社内資料：非日本人健康成人を対象としたADME試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.5）
43）社内資料：腎障害患者における薬物動態試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
44）社内資料：肝障害患者における薬物動態試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
45）Mistry GC et al. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47: 951-61.(PMID：17660480)
46）社内資料：高齢者における薬物動態試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2）
47）社内資料：副次的薬理試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.3）
48）社内資料：単回投与毒性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.2）
49）社内資料：反復投与毒性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.3）
50）社内資料：遺伝毒性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.4）
51）社内資料：がん原性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.5）
52）社内資料：生殖発生毒性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6）
53）社内資料：局所刺激性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.7）

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

2014年8月現在、本剤は、他の治療法が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症、食道カンジダ症、口腔咽頭カンジダ症、侵襲性カンジダ症並びに真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（経験的治療）を適応症として世界93ヵ国で承認されている（適応症ごとに承認されている国数は異なる）。また、本剤の小児患者に対する適応は、2008年6月にホンジュラスで最初に承認された後、同年7月に米国で、同年11月に欧州で承認された。本剤の小児患者に対する適応は、成人患者に対して承認された適応症について、2014年8月現在、世界76ヵ国で承認されている。

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

〇真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

〇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）

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/m^2（体表面積）を、投与2日目以降は50mg/m^2（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/m^2（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1日1回70mg/m^2（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。

表Ⅻ-1　米国及びEUでの承認状況（2026年7月時点）

国名	販売名 （剤型・含量）	効能・効果	承認日
米国	CANCIDAS® （注射剤：50mgバイアル、70mgバイアル）	成人及び小児（生後3ヵ月以上17歳以下）患者を対象に以下を適応とする。 ・真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療 ・カンジダ血症、及び腹腔内膿瘍・腹膜炎、胸膜腔内感染 ・食道カンジダ症 ・他の治療法が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症	侵襲性アスペルギルス症： 2001年1月26日 食道カンジダ症： 2002年9月20日 侵襲性カンジダ症： 2003年1月7日 経験的治療： 2004年9月30日 上記適応疾患に対する小児患者への使用： 2008年7月29日
EU	CANCIDAS® （注射剤：50mgバイアル、70mgバイアル）	成人及び小児（生後12ヵ月以上17歳以下）患者を対象に以下を適応とする。 ・侵襲性カンジダ症の治療 ・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）が無効又は不耐である患者の侵襲性アスペルギルス症の治療。無効とは、有効な前抗真菌薬の治療用量で最低7日間投与後、感染進行または無効がみられることとする。 ・真菌感染症（カンジダ属又はアスペルギルス属）が疑われる発熱性好中球減少症に対する経験的治療	侵襲性アスペルギルス症： 2001年10月24日侵襲性カンジダ症： 2003年2月17日 経験的治療： 2004年5月13日 上記適応疾患に対する小児患者への使用： 2008年11月26日

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（FDA、オーストラリア分類）

本邦の添付文書の「9.5妊婦」「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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（5 mg/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。

（参考情報）

・FDA 分類：該当なし

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書の記載内容（2026 年 7 月時点）
8.1 Pregnancy Risk Summary Based on animal data, CANCIDAS may cause fetal harm (*see Data*). There are insufficient human data to establish whether there is a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes with CANCIDAS use in pregnant women. In animal studies, caspofungin caused embryofetal toxicity, including increased resorptions, increased peri-implantation loss, and incomplete ossification at multiple fetal sites when administered intravenously to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 0.8 and 2 times the clinical dose, respectively (*see Data*). Advise patients of the potential risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population 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 animal reproduction studies, pregnant rats dosed intravenously with caspofungin during organogenesis (gestational days [GD] 6 to 20) at 0.5, 2, or 5 mg/kg/day (up to 0.8 times the clinical dose based on body surface area comparison) showed increased resorptions and peri-implantation losses at 5 mg/kg/day. Incomplete ossification of the skull and torso and increased incidences of cervical rib were noted in offspring born to pregnant rats treated at doses up to 5 mg/kg/day. In pregnant rabbits treated with intravenous caspofungin during organogenesis (GD 7 to 20) at doses of 1, 3, or 6 mg/kg/day (approximately 2 times the clinical dose based on body surface area comparison), increased fetal resorptions and increased incidence of incomplete ossification of the talus/calcaneus in offspring were observed at the highest dose tested. Caspofungin crossed the placenta in rats and rabbits and was detectable in fetal plasma. In peri- and postnatal development study in rats, intravenous caspofungin administered at 0.5, 2 or 5 mg/kg/day from Day 6 of gestation through Day 20 of lactation was not associated with any adverse effects on reproductive performance or subsequent development of first generation (F1) offspring or malformations in second generation (F2) offspring. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of caspofungin in human milk, the effects on the breast-fed child, or the effects on milk production. Caspofungin was found in the milk of lactating, drug-treated rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CANCIDAS and any potential adverse effects on the breastfed child from CANCIDAS or from the underlying maternal condition.

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) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026 年 7 月時点）	**2.3 Recommended Dosing in Pediatric Patients [3 months to 17 years of age]** For all indications, administer a single 70-mg/m^2 loading dose on Day 1, followed by 50 mg/m^2 once daily thereafter. **The maximum loading dose and the daily maintenance dose should not exceed 70 mg, regardless of the patient's calculated dose.** Dosing in pediatric patients (3 months to 17 years of age) should be based on the patient's body surface area (BSA) as calculated by the Mosteller Formula *[see References (15)]:* $$BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Height\ (cm)\ X\ Weight\ (kg)}{3600}}$$ Following calculation of the patient's BSA, the loading dose in milligrams should be calculated as BSA (m^2) X 70 mg/m^2. The maintenance dose in milligrams should be calculated as BSA (m^2) X 50 mg/m^2. Duration of treatment should be individualized to the indication, as described for each indication in adults *[see Dosage and Administration (2.2)]*. If the 50-mg/m^2 daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m^2 daily (not to exceed 70 mg). **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of CANCIDAS in pediatric patients 3 months to 17 years of age are supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, pharmacokinetic data in pediatric patients, and additional data from prospective studies in pediatric patients 3 months to 17 years of age for the following indications *[see Indications and Usage (1)]:* ・Empirical therapy for presumed fungal infections in febrile, neutropenic patients. ・Treatment of candidemia and the following Candida infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections. ・Treatment of esophageal candidiasis. ・Treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies (e.g., amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B, itraconazole). The efficacy and safety of CANCIDAS has not been adequately studied in prospective clinical trials involving neonates and infants under 3 months of age. Although limited pharmacokinetic data were collected in neonates and infants below 3 months of age, these data are insufficient to establish a safe and effective dose of caspofungin in the treatment of neonatal candidiasis. Invasive candidiasis in neonates has a higher rate of CNS and multi-organ involvement than in older patients; the ability of CANCIDAS to penetrate the blood-brain barrier and to treat patients with meningitis and endocarditis is unknown. CANCIDAS has not been studied in pediatric patients with endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to *Candida*. CANCIDAS has also not been studied as initial therapy for invasive aspergillosis in pediatric patients.

出典	記載内容
欧州の添付文書 （2026 年 7 月時点）	*Paediatric patients (12 months to 17 years)* In paediatric patients (12 months to 17 years of age), dosing should be based on the patient's body surface area (see Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller[1] Formula). For all indications, a single 70-mg/m^2 loading dose (not to exceed an actual dose of 70 mg) should be administered on Day 1, followed by 50 mg/m^2 daily thereafter (not to exceed an actual dose of 70 mg daily). If the 50-mg/m^2 daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m^2 daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg). The safety and efficacy of caspofungin have not been sufficiently studied in clinical trials involving neonates and infants below 12 months of age. Caution is advised when treating this age group. Limited data suggest that caspofungin at 25 mg/m^2 daily in neonates and infants (less than 3 months of age) and 50 mg/m^2 daily in young children (3 to 11 months of age) can be considered (see section 5.2). [1] Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂