

キャンディン系抗真菌剤

劇薬、処方箋医薬品^注

注射用ミカファンギンナトリウム

ミカファンギンNa点滴静注用50mg「トーフ」

ミカファンギンNa点滴静注用75mg「トーフ」

MICA FUNGIN SODIUM FOR INTRAVENOUS INFUSION 50mg “TOWA”/
FOR INTRAVENOUS INFUSION 75mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	点滴静注用50mg	点滴静注用75mg
承認番号	30600AMX00042	30600AMX00043
販売開始	—	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミカファンギンNa点滴静注用50mg「トーフ」	ミカファンギンNa点滴静注用75mg「トーフ」
1バイアル中の有効成分	ミカファンギンナトリウム水和物……………50mg（力価）	ミカファンギンナトリウム水和物……………75mg（力価）
添加剤	乳糖水和物……………200mg pH調節剤（無水クエン酸、水酸化ナトリウム）	

3.2 製剤の性状

販売名	ミカファンギンNa点滴静注用50mg「トーフ」	ミカファンギンNa点滴静注用75mg「トーフ」
性状	白色の塊	
pH	4.5～6.5 （本剤50mgを生理食塩液14mLに溶解したとき）	4.5～6.5 （本剤75mgを生理食塩液21mLに溶解したとき）

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

含量／溶解液量	溶解液	pH	浸透圧比
50mg（力価）/100mL	生理食塩液	4.5～6.5	約1
75mg（力価）/100mL	生理食塩液	4.5～6.5	約1
150mg（力価）/100mL	生理食塩液	4.4～6.4	約1
300mg（力価）/100mL	生理食塩液	4.4～6.4	約1
50mg（力価）/100mL	ブドウ糖注射液（5w/v%）	4.0～6.0	約1
75mg（力価）/100mL	ブドウ糖注射液（5w/v%）	4.1～6.1	約1
150mg（力価）/100mL	ブドウ糖注射液（5w/v%）	4.2～6.2	約1
300mg（力価）/100mL	ブドウ糖注射液（5w/v%）	4.4～6.4	約1

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症

○造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防

6. 用法及び用量

効能又は効果	対象	用法及び用量
アスペルギルス症	成人	通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50～150mg（力価）を1日1回点滴静注する。 重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日300mg（力価）を上限とする。
	小児	通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1～3mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。 重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日6mg（力価）/kgを上限とする。
カンジダ症	成人	通常、成人にはミカファンギンナトリウムとして50mg（力価）を1日1回点滴静注する。 重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1日300mg（力価）を上限とする。
	小児	通常、小児にはミカファンギンナトリウムとして1mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。 重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて増量できるが、1日6mg（力価）/kgを上限とする。
造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防	成人	成人にはミカファンギンナトリウムとして50mg（力価）を1日1回点滴静注する。
	小児	小児にはミカファンギンナトリウムとして1mg（力価）/kgを1日1回点滴静注する。

〈成人〉

点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、75mg（力価）以下では30分以上、75mg（力価）を超えて投与する場合は1時間以上かけて行う。
溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。〔溶液が等張とならないため。〕

〈小児〉

点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液に溶解し、1時間以上かけて行う。
溶解にあたっては、注射用水を使用しないこと。〔溶液が等張とならないため。〕

7. 用法及び用量に関連する注意

〈成人〉

アスペルギルス症及びカンジダ症

7.1 体重50kg以下の患者に対しては、体重換算で1日あたり6mg（力価）/kgを超えないこと。

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防

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

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

〈小児〉

アスペルギルス症及びカンジダ症

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

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用に際しては、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 本剤投与開始後において、原因菌がアスペルギルス属又はカンジダ属でないことが明確になった場合、又は本剤投与で効果が認められない場合は、漫然と使用せず、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

8.3 白血球減少、好中球減少、溶血性貧血（血管内容血を含む）、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔11.1.1参照〕

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。〔11.1.3、15.2.1参照〕

8.5 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔11.1.4参照〕

〈造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）

特に他の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。

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させることがある。

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のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において母乳中に移行することが報告されている。〔16.3.1参照〕

9.7 小児等

9.7.1 十分配慮すること。小児では、臨床試験において、成人に比べ肝機能障害の頻度が高いことが観察されている。

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。〔17.2.2参照〕

9.7.3 海外臨床試験では、低出生体重児において血漿中濃度が低くなる傾向がみられている。〔16.6.1参照〕

9.8 高齢者

用量に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シロリムス	本剤との併用によりシロリムスのAUCが21%上昇したとの報告 ¹⁾ がある。併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、シロリムスの副作用発現に注意し必要に応じてシロリムスの投与量を調節すること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血液障害

白血球減少（頻度不明）、好中球減少（1.1%）、溶血性貧血（血管内容血を含む）、血小板減少（いずれも頻度不明）があらわれることがある。なお、溶血性貧血については、投与開始直後にあらわれることもあるので、溶血が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔8.3参照〕

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、口内異常感、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、必要に応じて気道の確保、アドレナリン、ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがある。〔8.4参照〕

11.1.4 急性腎障害

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

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇	AST上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇	
代謝異常		カリウム上昇、カリウム低下	低カルシウム血症、低マグネシウム血症
血液		好酸球増多	
皮膚		発疹	
循環器		高血圧、動悸	
消化器		下痢、軟便	悪心、嘔吐
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	クレアチニンクリアランス低下
その他		静脈炎、関節炎、血管痛、悪寒、頭痛	CK上昇、ミオグロビン上昇、発熱、注射部位反応（腫脹、疼痛、紅斑等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は溶解時、泡立ちやすく、泡が消えにくいので強く振り混ぜないこと。

14.2 配合禁忌

本剤は他剤と配合したとき、濁りが生じることがある。また、本剤は塩基性溶液中で不安定であるため、力価の低下が生じることがある。下表に配合直後に濁りが生じる主な薬剤及び配合直後に力価低下が生じる主な薬剤を示す。

配合直後に濁りが生じる主な薬剤

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

配合直後に力価低下が生じる主な薬剤

アンピシリンナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アシクロビル、ガンシクロビル、アセタゾラミドナトリウム

14.3 薬剤投与時の注意

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

溶解後の光安定性

含量/溶解液量	試験項目	溶解直後	6時間後	24時間後
50mg (力価)/100mL 生理食塩液	光分解物 (%)	0.05未満	2.4	6.6
	力価残存率 (%)	100	97.5	91.8
300mg (力価)/100mL 生理食塩液	光分解物 (%)	N. D.	0.5	2.0
	力価残存率 (%)	100	99.4	98.3
50mg (力価)/100mL ブドウ糖注射液 (5w/v%)	光分解物 (%)	N. D.	1.1	3.5
	力価残存率 (%)	100	94.6	91.4

(N. D. : 不検出)

保存条件: 遮光なし、25°C、室内散光下 (3,000ルクス)

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ラットに4週間反復静脈内投与した試験において、高用量群の32mg/kg投与群に血中AST及びALT等の上昇と単細胞壊死等の肝障害像が認められた²⁾。なお、3カ月間反復静脈内投与試験の32mg/kg投与群及び6カ月間反復静脈内投与試験の20及び32mg/kg投与群では、これら所見に加え、肝変異細胞巣の増加も認められたが、3カ月間反復静脈内投与試験の20mg/kg投与群では肝変異細胞巣は認められなかった^{3)~7)}。また、ラットに32mg/kgを6カ月間反復静脈内投与し、その後18カ月間休薬した試験⁶⁾及び3カ月間反復静脈内投与し、その後21カ月間休薬した試験⁷⁾において、対照群に比べ肝細胞腫瘍の有意な増加が認められた。また、ラットに6カ月間反復静脈内投与した試験⁴⁾において、高用量群である32mg/kg投与群に尿量、尿中Na及び尿中Clの増加が認められた。一方、10mg/kg投与群にこれらの所見は認められなかった。なお、ラットに20及び32mg/kgを3カ月及び6カ月間反復静脈内投与したときの平均AUCは、ヒトに300mg/日を投与したときのAUCのそれぞれ2.2倍及び3.5倍に相当する。[8.4参照]
- 15.2.2 イヌに長期間反復静脈内投与した試験 (3.2、10及び32mg/kg、9カ月間) において、中及び高用量群に精子細胞及び精母細胞の障害による精細管萎縮あるいは精巣上体中精子数の減少が認められ、高用量群ではこれら所見に加え精細管上皮 (セルトリ細胞) の空胞化が認められた⁸⁾。また、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (3.2、10及び32mg/kg) における全ての用量群で、雌雄親動物の受胎能及び初期胚発生は正常であったが、中及び高用量群に精巣上体頭部管上皮の空胞化、また高用量群には精巣上体中精子数の減少が認められた⁹⁾。
- 15.2.3 *In vitro* 試験において、本剤はイトラコナゾールとの併用によりイトラコナゾールのクリプトコックス・ネオフォルマンズ^{注)} に対する作用を減弱させた¹⁰⁾。

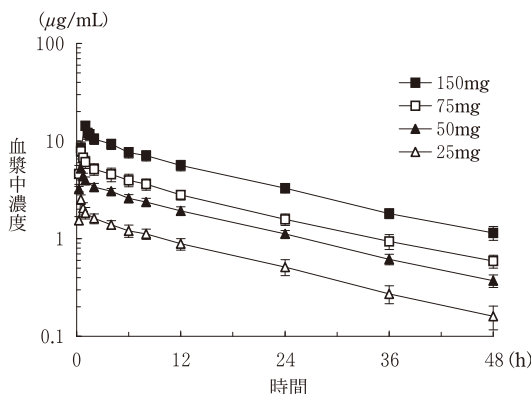
注) クリプトコックス属は本剤の適応外菌種である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人23例にミカファンギンナトリウム25mg^{注)}、50mg及び75mgを30分あるいは150mgを1時間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中未変化体のAUCは投与量に比例して増加した。血漿中濃度は投与終了時に最高となり、消失半減期は13.9時間であった。¹¹⁾



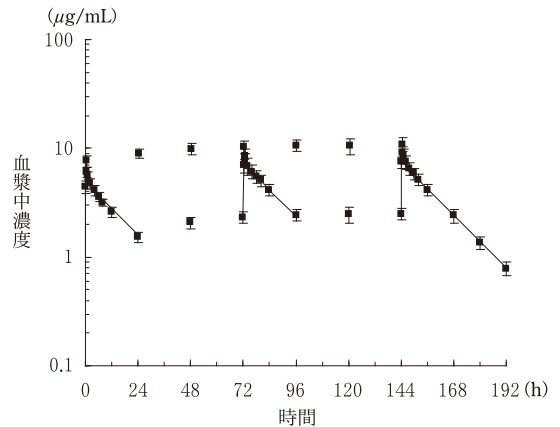
薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
25	6	2.52±0.28	0.5±0	34.3±5.8	14.0±1.2
50	6	5.23±0.38	0.5±0	74.3±6.2	14.2±1.2
75	6	7.90±1.35	0.5±0	106.5±13.4	13.3±0.7
150	5	14.30±1.31	1.0±0	216.6±23.1	14.0±0.9
25~150	23	—	—	—	13.9±1.0

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

16.1.2 反復投与

健康成人6例にミカファンギンナトリウム75mgを1日1回、7日間、30分間かけて静脈内持続投与したとき、血漿中未変化体濃度は第4日には定常状態に達し、最終投与時のCmaxは10.87 µg/mL、消失半減期は14.0時間であった。血漿蛋白結合率は99.8%以上であった。¹¹⁾



16.1.3 深在性真菌症患者

深在性真菌症の成人患者65例にミカファンギンナトリウム12.5mg^{注)}、25mg^{注)}、50mg、75mg、100mg及び150mgを反復投与したとき、消失半減期は13.5時間であり、各投与量間で差はみられなかった。¹²⁾

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

16.1.4 移植患者

骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植を受けた成人患者を対象に、米国ではミカファンギンナトリウム12.5~200mg^{注)} を、また英国では3~8mg/kg (約230~600mg)^{注)} を1日1回、1時間かけて反復静脈内持続投与した。定常状態 (投与7日目) における未変化体のAUCは投与量に比例し、消失半減期はいずれの投与量においてもほぼ一定した値であった (外国人データ)。¹³⁾

定常状態時の薬物動態学的パラメータ

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

(平均値±S. D.)

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

16.3 分布

16.3.1 乳汁中移行

哺育中ラットに¹⁴C標識ミカファンギンナトリウムを1mg/kg静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後6時間で最高濃度となり、その濃度は血漿中放射能濃度と同程度であった。また、投与後24時間以後は血漿中放射能濃度と並行して消失した。¹⁴⁾ [9.6参照]

16.4 代謝

代謝物として8種類が同定又は推定された。ミカファンギンは主に肝で代謝を受けると考えられるが、ヒトの尿及び糞中にミカファンギンの側鎖の水酸化体 (M5) が主代謝物として投与量の3.7%排泄された。M5はチトクロームP450のCYP1A2、2B6、2C及び3A4により生成し、その他、カテコール体 (M1) はミカファンギンからサルファターゼにより、メトキシ体 (M2) はM1からCOMT (catechol O-methyltransferase) により、開環体 (M3) はミカファンギンから水溶液中で非酵素的に生成すると考えられた。^{15)、16)}

16.5 排泄

ミカファンギンは主に糞中に排泄され、外国人の健康成人6例に¹⁴C標識ミカファンギンナトリウム28.3mgを1時間かけて静脈内持続投与したとき、投与後7日までの尿及び糞中放射能の排泄率はそれぞれ投与放射能の7.36%及び43.80%であった。尿中及び糞中には未変化体がそれぞれ投与放射能の0.70%、11.71%排泄され、他は代謝物であった。なお、血漿中放射能濃度の推移は投与終了時で2.29 μg eq./mL、投与後24時間で0.84 μg eq./mL、投与後7日で0.19 μg eq./mLとなった。投与後42~50日では、投与後7日の約1/8である0.023 μg eq./mLまで減少した。¹⁶⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

(1) 深在性真菌症患者 (小児)

深在性真菌症の8カ月~15歳の小児患者19例 (のべ26例) にミカファンギンナトリウム1mg/kg (7例)、2mg/kg (9例)、3mg/kg (9例) 及び6mg/kg (1例) を1~3時間かけて静脈内持続投与したとき、定常状態でのCmaxは、投与量に比例して増加した。消失半減期は13.1時間であった。乳児 (3例) の血漿中濃度は幼児、学童に比べてやや低い傾向がみられた。¹⁷⁾

薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)
1	7	5.03±2.33	13.0±1.8
2	9	10.25±4.45	12.3±1.9
3	9	14.76±5.52	14.4±3.2*
6	1	21.11	11.3
1~6	26	—	13.1±2.4

—:算出せず、*:n=8 (平均値±S.D.)

(2) 深在性真菌症患者 (低出生体重児)

深在性真菌症の584~2014gの低出生体重患者22例にミカファンギンナトリウム0.75mg/kg^{注1)}、1.5mg/kg及び3mg/kgを30分以上かけて単回静脈内持続投与した。低出生体重児のCmaxは小児より低く、半減期は短かった (外国人データ)。¹⁸⁾ [9.7.3参照]

薬物動態学的パラメータ

体重 (g)	投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	Cl _t (mL/min/kg)	t _{1/2} ^{※2)} (h)
500-1000	0.75	4	1.31±0.31	8.8±1.4	1.32±0.21	5.5
>1000	0.75	6	2.53±0.92	16.5±9.0	0.97±0.82	8.0
>1000	1.5	6	4.51±1.34	44.1±24.0	0.64±0.15 ^{※1)}	7.8 ^{※1)}
>1000	3	6	9.28±5.31	59.5±29.0	1.19±1.32	8.2

※1: n=5、※2: 調和平均値 (平均値±S.D.)

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

16.6.2 高齢者

高齢者10例 (平均71歳、66~78歳) 及び非高齢者10例 (平均22歳、20~24歳) にミカファンギンナトリウム50mgを1時間かけて静脈内持続投与すると、血漿中未変化体濃度は高齢者群、非高齢者群とも同様な推移を示し、両群間でCmax、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及び蛋白結合率に差はみられなかった。¹⁹⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(アスペルギルス症及びカンジダ症)

17.1.1 国内臨床試験 (成人)

疾患別臨床効果

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

成人を対象とした国内臨床試験において、副作用として、随伴症状が67例中12例 (17.9%) に12件、臨床検査値異常変動が67例[※]中11例 (16.4%)

に21件報告された。その内訳は、静脈炎2件 (3.0%)、関節炎、血管痛、悪寒、頭痛、高血圧、動悸、下痢、軟便、発疹、丘疹性皮膚疹各1件 (1.5%)、Al-P上昇3件 (4.5%)、BUN上昇3件 (4.5%)、γ-GTP上昇2件 (3.0%)、ALT上昇2件 (3.0%)、クレアチニン上昇2件 (3.0%) 等であった。²⁰⁾

※γ-GTP上昇については、調査例数は66例であった。

17.1.2 国内臨床試験 (小児)

疾患別臨床効果

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

※1: 臨床症状及び画像所見から侵襲性肺アスペルギルス症が強く疑われたもの。
 ※2: 血清診断 (β-D-グルカン陽性) 及び臨床症状からカンジダ血症が強く疑われたもの。
 ※3: 血清診断 (β-D-グルカン陽性あるいは抗原検査陽性)、臨床症状及び画像所見から肺カンジダ症が強く疑われたもの。

小児を対象とした国内臨床試験において、副作用として随伴症状が20例中1例 (5.0%) に1件、臨床検査値異常変動が20例[※]中5例 (25.0%) に13件報告された。その内訳は、アナフィラキシー様反応1件 (5.0%)、AST上昇3件 (15.0%)、ALT上昇3件 (15.0%)、γ-GTP上昇2件 (10.5%) 等であった。²¹⁾

※γ-GTP上昇については、調査例数は19例であった。

17.1.3 海外臨床試験 (侵襲性アスペルギルス症に対する第Ⅱ相試験 (成人、小児))

疾患別臨床効果 (ミカファンギンナトリウム単独投与例)

対象	疾患名	有効例/症例数	有効率 (%)
成人	侵襲性肺アスペルギルス症	32/39	82.1
	アスペルギルス血症	1/1	—
小児	侵襲性肺アスペルギルス症	1/3	—
	アスペルギルス血症	2/2	—

侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外臨床試験で、副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が326例 (成人256例、小児70例) 中104例 (31.9%) に報告された。全患者の2%以上に認められた主な副作用 (非真菌感染を除く) は、嘔気14例 (4.3%)、高ビリルビン血症14例 (4.3%)、嘔吐9例 (2.8%)、ALT上昇9例 (2.8%)、Al-P上昇9例 (2.8%)、高血圧7例 (2.1%)、下痢7例 (2.1%) であった。²²⁾

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

疾患別臨床効果 (ミカファンギンナトリウム単独投与例)

対象	疾患名	有効例/症例数	有効率 (%)
成人	カンジダ血症	72/83	86.7
	食道カンジダ症	85/92	92.4
小児	カンジダ血症	8/12	66.7
	食道カンジダ症	4/4	—

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

(造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防)

17.1.5 海外臨床試験 (第Ⅲ相比較試験)

全身性真菌感染症予防成功率 (Full Analysis Set)

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

予防成功率数*/症例数 (%)

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

造血幹細胞移植患者で安全性が評価された症例425例 (成人386例、小児39例) 中64例 (15.1%) に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、高ビリルビン血症14例 (3.3%)、嘔気10例 (2.4%)、下痢9例 (2.1%)、低カリウム血症8例 (1.9%)、発疹8例 (1.9%) 等であった。²⁴⁾

17.2 製造販売後調査等

(アスペルギルス症及びカンジダ症)

17.2.1 使用成績調査 (成人)

疾患別臨床効果

疾患名	有効例/症例数	有効率 (%)
アスペルギルス症	92/130	70.8
カンジダ症	390/452	86.3

成人を対象とした市販後の使用成績調査では、1,074例中306例 (28.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能異常54件 (5.0%)、AST上昇47件 (4.4%)、ALT上昇43件 (4.0%)、Al-P上昇32件 (3.0%) 等であった。²⁵⁾

17.2.2 小児特定使用成績調査

疾患別臨床効果

疾患名	有効例/症例数	有効率 (%)
アスペルギルス症	9/12	75.0
カンジダ症	30/34	88.2

小児を対象とした市販後の特定使用成績調査では、191例中42例 (22.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能異常24件 (12.6%)、AST上昇5件 (2.6%)、ALT上昇4件 (2.1%) 等であった。²⁶⁾ [9.7.2参照]

(造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防)

17.2.3 予防投与特定使用成績調査

全身性真菌感染症予防成功率

予防成功率数*1/症例数*2	成功率 (%)
172/225	76.4

※1：予防成功率数：ミカファンギンナトリウム投与終了時までに全身性真菌感染症の確定診断 (Proven)、強い疑い (Probable)、あるいは疑い (Suspected) が認められず、かつミカファンギンナトリウム投与終了後4週間までに全身性真菌感染症の確定診断 (Proven)、あるいは強い疑い (Probable) が認められなかった症例

※2：成人 (143例) 及び小児 (82例) であった。

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防を対象とした市販後の特定使用成績調査では、241例中86例 (35.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは肝機能異常25件 (10.4%)、肝障害17件 (7.1%)、ALT上昇14件 (5.8%)、 γ -GTP上昇10件 (4.1%)、AST上昇、発熱各9件 (3.7%)、下痢8件 (3.3%) 等であった。²⁷⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

真菌細胞壁の主要構成成分である1,3- β -D-glucanの生合成を非競合的に阻害する。²⁸⁾

18.2 抗真菌作用

深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属及びアスペルギルス属に対して幅広い抗真菌スペクトルを有し、フルコナゾール及びイトラコナゾール耐性のカンジダ属に対しても強力な *in vitro* 活性を示す。カンジダ属に対する作用は殺菌的であり、アスペルギルス属に対しては発芽抑制及び菌糸の伸長抑制作用を示す。^{28)~31)}

マウスの播種性カンジダ症、口腔・食道カンジダ症、播種性アスペルギルス症及び肺アスペルギルス症において高い防御又は治療効果を示す。^{32)~37)}

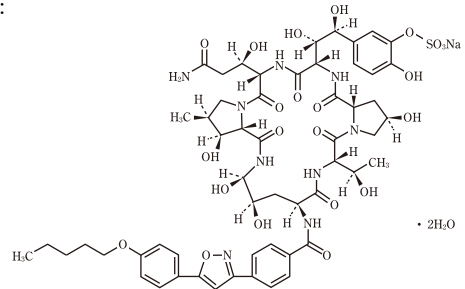
18.3 耐性菌

カンジダ属においてミカファンギンナトリウムに低感受性もしくは耐性を示す株が報告されている。キャンディン系抗真菌剤に対する

感受性低下にはグルカン合成酵素複合体の構成要素である *FKS* タンパクの変異が関与しているとの報告がある。^{38)~41)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ミカファンギンナトリウム水和物
(Miconazole Sodium Hydrate)

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

分子式：C₅₆H₇₀N₉NaO₂₃S · 2H₂O

分子量：1328.29

性状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。吸湿性である。

22. 包装

〈ミカファンギンNa点滴静注用50mg「トーフ」〉

10バイアル

〈ミカファンギンNa点滴静注用75mg「トーフ」〉

10バイアル

(バイアルはUVカットフィルムで遮光している。)

23. 主要文献

- 1) 海外健康成人・薬物相互作用試験 (ファンガード点滴静注用：2006年4月20日承認、申請資料概要2.7.4.5)
- 2) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.2.1)
- 3) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.2.6)
- 4) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.2.5)
- 5) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.9.1)
- 6) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2007年1月26日承認、申請資料概要2.6.6.8)
- 7) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2007年1月26日承認、申請資料概要2.6.6.8)
- 8) ビーグル犬・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.2.9)、(2.9.5)
- 9) ラット・毒性試験 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要2.3.1)
- 10) 二木芳人 他：日本化学療法学会雑誌、2002；50(S-1)：58-67
- 11) 東 純一 他：日本化学療法学会雑誌、2002；50(S-1)：155-184
- 12) 深在性真菌症患者・薬物動態 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.3.1)。(3)
- 13) 移植患者・薬物動態 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.3.2)。(2)
- 14) ラット・薬物動態 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.4)。(4)
- 15) 推定代謝経路 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.2.3)。(1)
- 16) 健常人における体内動態 (ファンガード点滴静注用：2002年10月8日承認、申請資料概要へ.3.2)。(1)
- 17) 深在性真菌症小児患者・薬物動態 (ファンガード点滴静注用：2006年4月20日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 18) 深在性真菌症低出生体重児患者・薬物動態 (ファンガード点滴静注用：2006年4月20日承認、申請資料概要2.7.6.6)
- 19) 東 純一 他：日本化学療法学会雑誌、2002；50(S-1)：148-154

- 20) 国内臨床試験(第Ⅱ相試験) (ファンガード点滴用：2002年10月8日承認、申請資料概要ト. 1. 1). (2))
- 21) 国内での小児第Ⅲ相試験 (ファンガード点滴用：2006年4月20日承認、申請資料概要2. 7. 6. 1)
- 22) 海外での侵襲性アスペルギルス症に対する試験 (ファンガード点滴用：2006年4月20日承認、申請資料概要2. 7. 6. 3)
- 23) 海外でのカンジダ血症及び侵襲性カンジダ症に対する試験 (ファンガード点滴用：2006年4月20日承認、申請資料概要2. 7. 6. 4)
- 24) 米国第Ⅲ相予防投与試験 (ファンガード点滴用：2007年1月26日承認、申請資料概要2. 7. 6. 1)
- 25) 使用成績調査 (ファンガード点滴用：2013年6月13日公示、再審査報告書)
- 26) 特定使用成績調査(小児) (ファンガード点滴用：2013年6月13日公示、再審査報告書)
- 27) 特定使用成績調査(予防投与) (ファンガード点滴用：2013年6月13日公示、再審査報告書)
- 28) 山口英世 他：日本化学療法学会雑誌. 2002；50(S-1)：20-29
- 29) Tawara, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(1)：57-62
- 30) Uchida, K. et al.：J. Antibiotics. 2000；53(10)：1175-1181
- 31) 池田文昭 他：日本化学療法学会雑誌. 2002；50(S-1)：8-19
- 32) Ikeda, F. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(3)：614-618
- 33) 松本 哲 他：日本化学療法学会雑誌. 2002；50(S-1)：30-36
- 34) Maesaki, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(6)：1728-1730
- 35) 中井 徹 他：日本化学療法学会雑誌. 2002；50(S-1)：48-53
- 36) Matsumoto, S. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2000；44(3)：619-621
- 37) 松本 哲 他：日本化学療法学会雑誌. 2002；50(S-1)：37-42
- 38) Garcia-Effron, G. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2009；53(1)：112-122
- 39) Garcia-Effron, G. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2009；53(9)：3690-3699
- 40) Castanheira, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2010；54(6)：2655-2659
- 41) Beyda, N. D. et al.：Ann. Pharmacother. 2012；46(7-8)：1086-1096

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
 〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
 ☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号