

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
フルコナゾール  
真菌感染症予防

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルコナゾール	
	販売名：①ジフルカンカプセル 50 mg、 ②ジフルカンカプセル 100 mg、 ③ジフルカン静注液 50 mg、 ④ジフルカン静注液 100 mg、⑤ジフルカン静注液 200 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児血液学会／日本小児がん学会	
要望内容	効能・効果	予防適応（成人、小児） 造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防
	用法・用量	予防適応（成人、小児） 成人： 400 mg を 1 日 1 回内服または静注 小児： 12 mg/kg を 1 日 1 回内服または静注
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」<sup>1)</sup>によると血液疾患領域などにおいて深在性真菌症の予防投与が推奨されている。</p> <p>血液疾患領域では、重症血液疾患や造血幹細胞移植における好中球減少や、液性および細胞性免疫の低下が起り、好中球が 500/mm<sup>3</sup>以下になると重症感染症のリスクが高まる。好中球減少患者における感染症の初期の発熱は細菌感染症であり、広域抗菌薬に数日間不応性の発熱や好中球減少が遷延した際の菌交代症として真菌感染症がみられる。本邦の急性骨髄性白血病の 2,585 例の合併感染症の検討では、敗血症は 251 例（9.7%）に合併し、そのうち真菌は 31 例であった。また、肺炎は 433 例（16.8%）に合併し、そのうち真菌は 44 例であっ</p>
---

た。真菌感染症全体では75例、2.9%（75例/2,585例）が発症していた<sup>2)</sup>。一般的に深在性真菌症は寛解導入療法時よりも基礎疾患が治療抵抗性となった終末期の合併頻度がより高い。

造血幹細胞移植では移植後30日間、なかでも生着して好中球が増加するまでの期間は、口腔および腸管粘膜障害、カテーテル関連の細菌感染症およびカンジダ属、アスペルギルス属を主とする真菌感染症が多く、発症頻度は14~25%であり<sup>3, 4)</sup>、造血幹細胞移植後に真菌感染症を発症すると重篤な転帰を辿ることが多く、その死亡率は60%以上である<sup>5, 6)</sup>。

本邦での深在性真菌症（皮膚科領域を除く）の臨床疫学調査に関するまとまった報告はなく、同様に、本邦での深在性真菌症の予防に関する臨床疫学調査はない。しかしながら、本邦での深在性真菌症（皮膚科領域を除く）に関し、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」<sup>1)</sup>および本ガイドラインにて引用している文献<sup>7)</sup>によると、病理剖検例での深在性真菌症総数、カンジダ症、クリプトコッカス症に関し、深在性真菌症総数は1997年4.3%（1,136例）、2001年4.6%（1,165例）と増加の傾向であった。1990年以降、主要真菌症が逆転し、カンジダ症に代わりアスペルギルス症が最も高頻度となり、その原因としてフルコナゾールの登場や、本症に対する経験的治療の普及が挙げられていた。年齢域別にみた内臓真菌症の頻度は、60歳代に最も多く24.0%（302例/1,259例）、10歳代以下は7.6%（96例/1,259例）であった。

また、単独真菌感染例における起因真菌別にみた罹患臓器別頻度は、カンジダ症では、食道、胃および腸管を含めた消化管で最も高く（24.3%、149病変/614病変）、クリプトコッカス症では、肺病変が最も高く（24.3%、11病変/27病変）、アスペルギルス症では、肺・気管で最も高く（53.8%、413病変/768病変）罹患が認められた。

2001年度の剖検における深在性真菌症の基礎疾患は、白血病22.3%、癌腫19.7%、細菌感染症13.9%、悪性リンパ腫9.6%であり、疾患別の起因真菌について白血病におけるカンジダ症は16.9%、クリプトコッカス症は1.9%であった。

2001年の起因真菌別にみた重篤型<sup>\*1</sup>の発現頻度は *Aspergillus* では68.1%（96例/141例）、*Candida* では43.2%（19例/44例）、*Cryptococcus* では100%（5例/5例）であった。

本邦で臨床問題となる深在性真菌症は、カンジダ属、アスペルギルス属およびクリプトコッカス属などが主要な病原真菌となる日和見感染症であり、白血病を主とする血液疾患や悪性腫瘍、臓器移植後の患者および自己免疫疾患の患者など免疫機能が低下し、宿主状態が悪化した患者に好発する。また、一部の比較的良性的な病型を除けば、一般に重篤な感染症であり、成人、小児を問わず、一旦発症すると急速に悪化し致命的な転帰を辿ることが多く、その致死率はカンジダ血症で57%<sup>8)</sup> 26.7%との報告<sup>9)</sup>がある。

\*1 重篤型とは、真菌症が、1.主病変（死因にもっとも支配的となった疾患名）および副病変（直接死因となった副病変）として記載された症例、2.真菌性菌血症、3.真菌敗血症、4.全身性真菌症、5.真菌性両側性気管支肺炎（肺炎）、6.真菌による罹患臓器が脳を含んだ2臓器系以上、あるいは3臓器系以上の症例である。臓器系とは消化器系、呼吸器系、循環器系および泌尿器系ならびに筋・運動器系を一括したその他の5臓器系である（久米 光ほか、白血病

(MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖検報 (1990、1994、1998、2002 年版) の解析-真菌誌 2006; 47:15-24.)。

## (2) 医療上の有用性

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

安全性定期報告 (2008 年 4 月 1 日から 2009 年 9 月 28 日、2009 年 11 月 23 日付) によれば、全世界で使用されたフルコナゾールは、約 1600 万標準単位<sup>\*2</sup>と推定された。年齢別、性別および疾患別処方割合は、18 歳以下は女性 5.9% (全女性を 100%)、男性 13.4% (全男性を 100%) と推定された。安全性に関しては、本報告の有害事象とその頻度は、これまでに報告された事象と頻度と同様であり、予防投与についての新たな知見はなかった。

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」<sup>1)</sup> によると血液疾患のうち骨髄移植領域などにおける深在性真菌症の予防投与が推奨されている。また、本ガイドラインで推奨されている薬剤は複数あるものの、現在、本邦では、ミカファンギンが造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防に関してのみ適応を取得している。しかしながら、ミカファンギンは注射剤のみであるため、非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減および医療費の削減などの観点から、経口剤による予防投与の必要性は高い。また、ミカファンギンのキャンディン系一系統のみの作用機序の薬剤しか選択肢がないことは、これらの領域での十分な治療状況にあるとは言えない。したがって、ミカファンギンと作用機序の異なるアゾール系であるフルコナゾールの予防投与が可能となることで、より深在性真菌症の予防の選択肢を増やすことが期待される。

血液疾患領域でのカンジダ症の予防に関して、フルコナゾールの経口投与が骨髄移植領域で確立されていること、好中球減少症患者における予防効果が期待できることが示されていることから、造血幹細胞移植を施行する患者に対するフルコナゾールの予防投与が認められることで、致死を避ける治療の選択肢が増えることが期待される。

また、剤形について本邦では、カプセルが承認されているが、現時点では乳幼児が内服することが困難なためカプセル剤を粉砕して小児への投与が実施されている。カプセル内容は吸湿性が強いいため、粉砕処方には問題がある。また、真菌感染症の予防には、外来で 4 週間以上の長期投与が必要とされることも多いため、内服薬が必須である。このことから、小児への適応追加と併せて、海外で既に上市されている服薬が容易な小児用懸濁剤 (海外市販製剤) を本邦に早期に導入する必要があると考える。

\*2 標準単位 1 単位とは、錠剤 1 錠、カプセル 1 錠、経口服液剤 1 本、非経口投与 1 回 (バイアル、輸液バック、アンプル)、クリーム剤 1 本を指す

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>効能・効果          &lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カンジダ性膣炎</li> <li>・カンジダ性口腔咽頭感染症</li> <li>・カンジダ性食道炎</li> <li>・カンジダ性尿路感染症</li> <li>・カンジダ性腹膜炎</li> <li>・全身性カンジダ症</li> <li>・クリプトコッカス髄膜炎</li> <li>・<u>化学療法及び／又は放射線療法を受けている骨髄移植患者におけるカンジダ症の発症率抑制</u></li> </ul>
<p>用法・用量          &lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カンジダ性膣炎： 150 mg 単回投与</li> <li>・カンジダ性口腔咽頭感染症： 1日目 200 mg、2日目以降 100 mg を1日1回投与する。再燃防止のため最低2週間まで継続</li> <li>・カンジダ性食道炎： 1日目 200 mg、2日目以降 100～400 mg を1日1回投与する。再燃防止のため最低3週間まで継続。症状消失後少なくとも2週間継続投与する。</li> <li>・全身性カンジダ症：カンジダ血症、播種性カンジダ症、肺炎を含む全身性カンジダ感染症に対する至適用法・用量および治療期間は確立されていない。少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験では、最大400 mg/日が投与されている。</li> <li>・カンジダ性尿路感染症、カンジダ性腹膜炎： 1日1回 50～200 mg 投与。少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験において 50～200 mg/日が投与されている。</li> <li>・クリプトコッカス髄膜炎： 1日目 400 mg、2日目以降 200～400 mg 1日1回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから10～12週間継続投与する。AIDS 患児では、再発抑制のため1日1回 200 mg 投与する。</li> <li>・<u>骨髄移植患者のカンジダ症の予防： 400 mg 1日1回 好中球数が 500/mm<sup>3</sup> 未満になる事が予想される患者では、好中球減少が始まる数日前から開始し、1000/mm<sup>3</sup> に回復後7日以上継続投与する。</u></li> </ul>

小児：通常、小児患者には以下の用量換算表を用いる

小児	成人
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12 *mg/kg	400 mg

\*年長児では成人と同様のクリアランスである可能性を考慮する。1日最高用量は600 mgを超えないこと。

生後2週間まで：小児用量を72時間毎投与

生後2週間以降：1日1回投与

- ・ カンジダ性口腔咽頭感染症  
1日目6 mg/kg、2日目以降3 mg/kg 1日1回投与する。再燃防止のため最低2週間まで継続
- ・ カンジダ性食道炎  
1日目6 mg/kg、2日目以降3～12 mg/kg 1日1回投与する。再燃防止のため最低3週間まで継続。症状消失後少なくとも2週間継続投与する。
- ・ 全身性カンジダ症：カンジダ血症及び播種性カンジダ属感染症の治療については、少数の児を対象とした非盲検・非比較試験において用いられた1日量は1日6～12 mg/kgであった。
- ・ クリプトコッカス髄膜炎  
1日目12 mg/kg、2日目以降6～12 mg/kg 1日1回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから10～12週間継続投与する。AIDS患児では、再発抑制のため1日1回6 mg/kg投与する。

腎機能障害患者への投与

- ・ 単回投与（カンジダ性膈炎）：用量調整の必要なし
- ・ 反復投与

1日目50～400 mg、それ以降は以下の表に基づき1日量を決定

クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合
>50	100%
≤50 (透析なし)	50%
定期透析	毎透析後100%

臨床状態によっては、さらに調整が必要。

承認年月（または米

1990年1月29日

国における開発の有無)	
備考	特になし
2) 英国	
<p>効能・効果</p> <p>&lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 性器カンジダ症（カンジダ性膣炎、カンジダ性龟头炎）</li> <li>・ 粘膜カンジダ症（口腔咽頭感染症、食道感染症、非侵襲性気管支肺感染症、カンジダ尿、粘膜皮膚および慢性萎縮性口腔カンジダ症）</li> <li>・ 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症</li> <li>・ カンジダ血症、播種性カンジダ症、その他の侵襲性カンジダ症を含む全身性カンジダ症（腹膜、心内膜、気道及び尿路） 悪性腫瘍患者、集中治療を受けている患者、細胞毒性薬による治療または免疫抑制療法を受けている患者のカンジダ感染症の治療も可能である。</li> <li>・ クリプトコッカス性髄膜炎、その他の部位（肺、皮膚等）の感染症を含むクリプトコッカス症 免疫機能正常宿主とともに、AIDS、臓器移植またはその他の原因による免疫機能低下患者の治療が可能である。ジフルカンは AIDS 患者におけるクリプトコッカス症の再発予防を目的とした維持療法に用いることができる。</li> <li>・ <u>細胞毒性を有する化学療法または放射線療法実施後（骨髄移植患者を含む）の好中球減少者のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与。骨髄移植患者を含む。</u></li> </ul>
<p>用法・用量</p> <p>&lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ カンジダ性膣炎、カンジダ性龟头炎 150 mg 単回経口投与</li> <li>・ 粘膜カンジダ症 口腔咽頭カンジダ症：50 mg 1 日 1 回、7～14 日間投与 義歯性萎縮性口腔カンジダ症：50 mg を 1 日 1 回、14 日間投与（義歯に局所消毒を行う） その他の粘膜のカンジダ感染症（例：食道炎、非侵襲性気管支肺感染症、カンジダ尿、粘膜皮膚カンジダ症など）：50 mg 1 日 1 回、14～30 日間投与する。 粘膜カンジダ感染症の難治例に対しては、1 日用量として 100 mg まで増量できる。</li> <li>・ 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 50 mg 1 日 1 回、2～4 週間投与。足部白癬に対しては 6 週間まで投</li> </ul>

与が必要とされる場合がある。

- ・カンジダ血症、播種性カンジダ症、その他の侵襲性カンジダ感染症

1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200 mg 1日1回投与。症状に応じて 400 mg まで増量する。投与期間は臨床反応に基づき決定する。

- ・クリプトコッカス性髄膜炎、その他の部位のクリプトコッカス感染症

1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200 mg～400 mg を1日1回投与。投与期間は、臨床反応および細菌学的反応に基づくが、通常、クリプトコッカス性髄膜炎では6～8週間以上投与する。

- ・AIDS患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防

100～200 mg を1日1回投与

- ・細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与  
発症リスクに応じて 50～400 mg を1日1回投与。全身性感染症の発生リスクが高い患者には 400 mg を1日1回投与。好中球減少症の発症が予測される日より数日前にジフルカン投与を開始し、好中球数が 1000/mm<sup>3</sup>を超えてから7日間経過するまで投与を継続する。

#### 小児への投与

成人の感染症と同様に、投与期間は臨床反応および真菌学的反応に基づき決定する。

- ・生後4週間以降の小児

粘膜カンジダ症 3 mg/kg 1日1回投与。血中濃度を速やかに定常状態に到達させるため、1日目は負荷投与量として 6 mg/kg を投与できる。

- ・全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症

推奨用量は、疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg 1日1回投与

- ・細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与  
誘発された好中球減少症の程度および期間に応じて、1日用量を 3～12 mg/kg とする（成人への投与量を参照）。

小児に対する最大1日用量は 400 mg

	<p>16歳未満の小児カンジダ性膈炎：抗真菌剤による治療が必要であり、かつ代替療法がない場合以外は本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>4週以下の小児</u>  <u>生後2週間まで：小児用量を72時間毎に投与。最大12 mg/kgで72時間毎の投与</u>  <u>生後3～4週間：小児用量を48時間毎に投与。最大12 mg/kgで48時間毎の投与</u></p> <p>高齢者への投与  腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。  腎機能低下患者（50mL/分未満）には以下の表に基づき1日量を決定</p> <table border="0" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス（mL/分）</td> <td style="text-align: center;">推奨用量に対する割合</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt;50</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≤50（透析なし）</td> <td style="text-align: center;">50%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">定期透析</td> <td style="text-align: center;">毎透析後100%</td> </tr> </table>	クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合	>50	100%	≤50（透析なし）	50%	定期透析	毎透析後100%
クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合								
>50	100%								
≤50（透析なし）	50%								
定期透析	毎透析後100%								
承認年月（または英国における開発の有無）	承認年月日：1988年6月7日								
備考	特になし								
3) 独国									
<p>効能・効果</p> <p>&lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カンジダ血症、カンジダ尿、播種性カンジダ症、及びその他の侵襲性真菌症などの全身性カンジダ症。本薬は、集中治療室において細胞毒性療法又は免疫抑制療法を受けている悪性腫瘍患者に使用できる。</li> <li>・下記を含む表在粘膜のカンジダ症 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 再発口腔咽頭および食道カンジダ症</li> <li>- 慢性萎縮性口腔カンジダ症（義歯性口内炎、歯科衛生または局所的処置で不十分な場合）</li> <li>- 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜）</li> </ul> </li> <li>・クリプトコッカス性髄膜炎。免疫抑制状態にある患者（エイズ患者又は臓器移植後の患者など）、エイズ患者を対象にクリプトコッカス症の再発予防を目的とした治療ができる。</li> <li>・細胞毒性を有する化学療法又は放射線療法を受けている悪性腫瘍患</li> </ul>								



	<p>者及び免疫抑制症患者（エイズ又は化学療法など）を対象に、<u>真菌感染症の予防を目的とした期間制限的治療が適応される。</u></p> <p>頭部白癬を呈する小児に対し、ジフルカンを使用しないこと。</p>
<p>用法・用量</p> <p>&lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性カンジダ症       <p>1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200～400 mg 1日1回投与。 致死的な真菌感染症の場合は 800 mg 1日1回まで増量する。</p> </li> <li>・ カンジダ尿       <p>50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。</p> </li> <li>・ 下記を含む表在粘膜のカンジダ症       <ul style="list-style-type: none"> <li>- 再発口腔咽頭および食道カンジダ症           <p>50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。</p> </li> <li>- 慢性萎縮性口腔カンジダ症（義歯性口内炎、歯科衛生または局所的処置で不十分な場合）&lt;注射剤にはこの適応はない&gt;           <p>50 mg を1日1回投与。</p> </li> <li>- 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜）           <p>50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。</p> </li> </ul> </li> <li>・ クリプトコッカス性髄膜炎治療及び再発防止       <p>1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200～400 mg を1日1回投与。 致死的な真菌感染症の場合は 800 mg 1日1回まで増量する。</p> </li> <li>・ クリプトコッカス性髄膜炎の予防       <p>100 mg 1日1回投与。</p> </li> <li>・ <u>免疫抑制症（身体の防御機能低下）患者を対象としたカンジダ症の予防</u> <p><u>50 mg を1日1回で最長1か月間、投与する。</u></p> </li> </ul> <p>高齢者への投与</p> <p>腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。 腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/分未満）には、腎障害患者に対するガイドラインに従って用量を調節する。</p> <p>小児への投与</p> <p>成人の感染症と同様に、投与期間は臨床反応および真菌学的反応に基づき決定する。</p>

	<p>腎機能障害を有する小児に対しては、「腎機能障害患者への投与」の項参照</p> <p>生後4週間以降の小児：粘膜カンジダ症 推奨用量は3 mg/kg 日1回投与。血中濃度を速やかに定常状態に到達させるため、1日目は負荷投与量として6 mg/kg を投与できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症：推奨用量は、疾患の重症度に応じて6～12 mg/kg 日1回投与。</li> <li><u>細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与では、誘発された好中球減少症の程度および期間に応じて、1日用量を3～12 mg/kg とする（成人への投与量を参照）。</u></li> </ul> <p><u>小児に対する最大1日用量は400 mg とし、これを超えてはならない。</u></p> <p><u>生後4週間未満：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>生後2週間まで：小児用量で72時間毎に投与。最大12 mg/kg で72時間毎の投与</u></li> <li><u>生後3～4週間：小児用量で48時間毎に投与。最大12 mg/kg で48時間毎の投与</u></li> </ul> <p>腎機能障害患者への投与</p> <p>1日目と2日目には50 mg～400 mg を1日1回投与。それ以降は以下の表に基づき1日投与量を決める。</p> <table border="0" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス (mL/分)</td> <td style="text-align: center;">投与間隔/1日投与量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">&gt;50</td> <td style="text-align: center;">24時間（通常の投与方法）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≤50</td> <td style="text-align: center;">48時間毎/通常の半量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">定期透析</td> <td style="text-align: center;">毎透析後1回投与</td> </tr> </table>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与間隔/1日投与量	>50	24時間（通常の投与方法）	≤50	48時間毎/通常の半量	定期透析	毎透析後1回投与
クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与間隔/1日投与量								
>50	24時間（通常の投与方法）								
≤50	48時間毎/通常の半量								
定期透析	毎透析後1回投与								
承認年月（または独 国における開発の有 無）	承認年月日：1990年5月21日								
備考	特になし								
4) 仏国									
効能・効果  <懸濁剤、カプセル、 点滴静注剤で同一>	成人 <ul style="list-style-type: none"> <li>クリプトコッカス髄膜炎</li> <li>播種性及び深在性カンジダ症（カンジダ血症、腹膜炎）などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症</li> </ul>								

<p>一重下線：要望内容 に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>急性白血病の誘導療法及び地固め療法の際に重度で持続的な好中球減少を呈し、造血細胞株の同種異型移植を受ける成人患者における感受性カンジダ感染症の予防</u></li> </ul> <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫低下状態にある小児における口腔咽頭カンジダ症の治療</li> <li>・ 播種性及び深在性カンジダ症（カンジダ血症、腹膜炎）などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症</li> <li>・ クリプトコッカス髄膜炎</li> </ul>
<p>用法・用量</p> <p>&lt;懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一&gt;</p> <p>一重下線：要望内容 に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ クリプトコッカス症 400 mg を 1 日 1 回投与。AIDS 患者における生涯治療には 200 mg を 1 日 1 回投与。</li> <li>・ 食道カンジダ症 100 mg を 1 日 1 回投与。</li> <li>・ 尿路カンジダ症 100～200 mg を 1 日 1 回投与</li> <li>・ 全身性カンジダ症（深在性及び播種性カンジダ症、カンジダ血症、腹膜炎） 1 日目 800 mg 1 日 1 回、2 日目以降は 400 mg を 1 日 1 回投与</li> </ul> <p><u>カンジダ症の予防（成人）</u> <u>400 mg を 1 日 1 回投与。フルコナゾールの投与は化学療法又は移植用前処置と同時又は肝臓手術の開始と同時に開始しなければならない。</u> <u>造血幹細胞移植を受ける患者では、この用量を好中球値が 1000/mm<sup>3</sup> 超まで上昇してから 7 日以上（最大 75 日間まで）継続する。肝臓移植を受ける患者では 10 週間継続する。</u> <u>治療期間は臨床効果に依存する。</u></p> <p>小児</p> <p>早産児、新生児、及び生後 28 日までの患児での使用は推奨されない。</p> <p>乳児及び小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫低下状態にある小児における口腔咽頭カンジダ症の治療： 3 mg/kg を 1 日 1 回投与</li> <li>・ 播種性及び深在性カンジダ症（カンジダ血症、腹膜炎）などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症：疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg を 1 日 1 回投与</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ クリプトコッカス髄膜炎の治療：エイズの経過患者における維持療法は無期限に行う必要がある。疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg を 1 日 1 回投与</li> </ul> <p>高齢者への投与</p> <p>腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。</p> <p>腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）には、腎機能障害患者への投与の項参照。</p> <p>腎機能障害患者への投与</p> <p>腎機能低下患者（50 mL/分未満）には以下の表に基づき 1 日量を決定</p> <table border="1" data-bbox="558 739 1324 929"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/分)</th> <th>推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;50</td> <td>100%又は1日1回</td> </tr> <tr> <td>≤50 (透析なし)</td> <td>50%又は2日間毎</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>毎透析後 100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>腎機能が低下した小児には、1 日目 3mg/kg を 1 日 1 回投与し、成人と同様な方法を用い投与量を定める。</p>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合	>50	100%又は1日1回	≤50 (透析なし)	50%又は2日間毎	定期透析	毎透析後 100%
クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合								
>50	100%又は1日1回								
≤50 (透析なし)	50%又は2日間毎								
定期透析	毎透析後 100%								
承認年月（または仏国における開発の有無）	承認年月日：1998 年 3 月 8 日								
備考	特になし								

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

本項に該当する海外臨床試験として、フルコナゾール（以下、FLCZ）の予防に対する有効性・安全性を検討した有効性/安全性試験 10 試験を含めた。以下に、各試験の要約を示した。

成人

治験 No.	投与例数	用法・用量	対象被験者・目的・主な有効性の結果																		
056-167	FLCZ 179 例  プラセボ 178 例	400 mg/日、静脈内投与  400 mg/日、経口投与 剤型：カプセル  静脈内投与  経口投与 剤型：マッチングカプセル	対象：骨髄移植による重度の好中球減少症の患者（13 歳以上） 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功（主要評価項目）および真菌感染した被験者のそれぞれの割合 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ N=179</th> <th>プラセボ N=177</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 *</td> <td>105(58.7%)</td> <td>123(69.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>5(2.8%)</td> <td>28(15.8)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>15(8.4%)</td> <td>59(33.3%)</td> </tr> <tr> <td>全身性/表在性真菌感染確定</td> <td>18(10.1%)</td> <td>76(42.9%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染疑い (suspected)</td> <td>100(55.9%)</td> <td>95(53.7%)</td> </tr> </tbody> </table> *：全身性感染確定 (proven) および全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。		FLCZ N=179	プラセボ N=177	不成功 *	105(58.7%)	123(69.5%)	全身性真菌感染確定 (proven)	5(2.8%)	28(15.8)	表在性真菌感染確定 (proven)	15(8.4%)	59(33.3%)	全身性/表在性真菌感染確定	18(10.1%)	76(42.9%)	全身性真菌感染疑い (suspected)	100(55.9%)	95(53.7%)
	FLCZ N=179	プラセボ N=177																			
不成功 *	105(58.7%)	123(69.5%)																			
全身性真菌感染確定 (proven)	5(2.8%)	28(15.8)																			
表在性真菌感染確定 (proven)	15(8.4%)	59(33.3%)																			
全身性/表在性真菌感染確定	18(10.1%)	76(42.9%)																			
全身性真菌感染疑い (suspected)	100(55.9%)	95(53.7%)																			
056-156	FLCZ 124 例  プラセボ 132 例	400 mg/日、静脈内投与  400 mg/日、経口投与 剤型：カプセル  静脈内投与  経口投与 剤型：マッチングカプセル	対象：白血病で化学療法中の重度の好中球減少症の患者（13 歳以上） 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功（主要評価項目）および真菌感染した被験者のそれぞれの割合 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ N=123</th> <th>プラセボ N=132</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 *</td> <td>81(65.9%)</td> <td>100(75.8%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>5(4.1%)</td> <td>10(7.6%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>7(5.7%)</td> <td>20(15.2%)</td> </tr> <tr> <td>全身性/表在性真菌感染確定</td> <td>11(8.9%)</td> <td>27(20.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染疑い (suspected)</td> <td>76(61.8%)</td> <td>90(68.2%)</td> </tr> </tbody> </table> *：全身性感染確定 (proven) および全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。		FLCZ N=123	プラセボ N=132	不成功 *	81(65.9%)	100(75.8%)	全身性真菌感染確定 (proven)	5(4.1%)	10(7.6%)	表在性真菌感染確定 (proven)	7(5.7%)	20(15.2%)	全身性/表在性真菌感染確定	11(8.9%)	27(20.5%)	全身性真菌感染疑い (suspected)	76(61.8%)	90(68.2%)
	FLCZ N=123	プラセボ N=132																			
不成功 *	81(65.9%)	100(75.8%)																			
全身性真菌感染確定 (proven)	5(4.1%)	10(7.6%)																			
表在性真菌感染確定 (proven)	7(5.7%)	20(15.2%)																			
全身性/表在性真菌感染確定	11(8.9%)	27(20.5%)																			
全身性真菌感染疑い (suspected)	76(61.8%)	90(68.2%)																			
056-111	FLCZ 73 例  プラセボ 73 例	50 mg/日、経口投与 剤型：カプセル  経口投与 剤型：マッチングカプセル	対象：悪性腫瘍または放射線療法中の患者 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ N=73</th> <th>プラセボ N=73</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功</td> <td>3 (4.1%)</td> <td>16 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>2(2.7%)</td> <td>15(20.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ N=73	プラセボ N=73	不成功	3 (4.1%)	16 (21.9%)	表在性真菌感染確定 (proven)	2(2.7%)	15(20.5%)									
	FLCZ N=73	プラセボ N=73																			
不成功	3 (4.1%)	16 (21.9%)																			
表在性真菌感染確定 (proven)	2(2.7%)	15(20.5%)																			

056-348	<p>FLCZ 269 例</p> <p>ポリエン系 薬剤 267 例</p>	<p>50 mg/kg/日、経口投与 剤型：記載なし</p> <p>ナイスタチン <math>\geq 4 \times 10^6</math> 単位/日、経口投与 剤型：記載なし</p> <p>アムホテリシン B 2 g/日、経口投与 剤型：記載なし</p>	<p>対象：化学療法、放射線療法または骨髄移植により好中球減少症の患者 目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合</p> <table border="1" data-bbox="715 383 1380 757"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功(治験責任医師判定) *</td> <td>50/231 (21.6%)</td> <td>69/230 (30.0%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>10/256 (3.9%)</td> <td>31/255 (12.2%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>4/256 (1.6%)</td> <td>22/255 (8.6%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>6/256 (2.4%)</td> <td>9/255 (3.5)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエン系薬剤群	不成功(治験責任医師判定) *	50/231 (21.6%)	69/230 (30.0%)	真菌感染確定 (proven)	10/256 (3.9%)	31/255 (12.2%)	表在性真菌感染確定 (proven)	4/256 (1.6%)	22/255 (8.6%)	全身性真菌感染確定 (proven)	6/256 (2.4%)	9/255 (3.5)
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤群																
不成功(治験責任医師判定) *	50/231 (21.6%)	69/230 (30.0%)																
真菌感染確定 (proven)	10/256 (3.9%)	31/255 (12.2%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	4/256 (1.6%)	22/255 (8.6%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	6/256 (2.4%)	9/255 (3.5)																
056-348A	<p>FLCZ 30 例</p> <p>ポリエン系 薬剤 30 例</p>	<p>200 mg/日、経口投与 剤型：カプセル</p> <p>アムホテリシン B 1230 mg/日、経口投与 剤型：カプセルおよびトローチ剤</p>	<p>対象：化学療法、放射線療法または骨髄移植により好中球減少症の患者 目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合</p> <table border="1" data-bbox="715 974 1380 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 (治験責任医師判定)</td> <td>12/26 (46.2%)</td> <td>11/26 (42.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>3/28 (10.7%)</td> <td>3/27 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>0/28</td> <td>1/27 (3.7%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>3/28 (10.7%)</td> <td>2/27 (7.4%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエン系薬剤群	不成功 (治験責任医師判定)	12/26 (46.2%)	11/26 (42.3%)	真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)	表在性真菌感染確定 (proven)	0/28	1/27 (3.7%)	全身性真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	2/27 (7.4%)
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤群																
不成功 (治験責任医師判定)	12/26 (46.2%)	11/26 (42.3%)																
真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	0/28	1/27 (3.7%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	2/27 (7.4%)																

056-362	<p>FLCZ 50 例</p> <p>ポリエン系 薬剤 49 例</p>	<p>200 mg/日、経口 投与 剤型：カプセル</p> <p>ナイスタチン 2.2 × 10<sup>6</sup> 単位/ 日 剤型：懸濁剤お よび錠剤</p> <p>アムホテリシ ン B 840 mg/ 日 剤型：錠剤およ びトローチ剤</p>	<p>対象：骨髄移植または高用量メルファラン治療により好中球減少症を発症した患者（16 歳以上）</p> <p>目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。</p> <p>結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合</p> <table border="1" data-bbox="715 383 1369 707"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功（治験責任医師判定）</td> <td>9/48 (18.8%)</td> <td>15/48 (31.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定（proven）</td> <td>6/50 (12.0%)</td> <td>14/49 (28.6%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定（proven）</td> <td>6/50 (12.0%)</td> <td>13/49 (26.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定（proven）</td> <td>0/50</td> <td>1/49 (2.0%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエン系薬剤群	不成功（治験責任医師判定）	9/48 (18.8%)	15/48 (31.3%)	真菌感染確定（proven）	6/50 (12.0%)	14/49 (28.6%)	表在性真菌感染確定（proven）	6/50 (12.0%)	13/49 (26.5%)	全身性真菌感染確定（proven）	0/50	1/49 (2.0%)
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤群																
不成功（治験責任医師判定）	9/48 (18.8%)	15/48 (31.3%)																
真菌感染確定（proven）	6/50 (12.0%)	14/49 (28.6%)																
表在性真菌感染確定（proven）	6/50 (12.0%)	13/49 (26.5%)																
全身性真菌感染確定（proven）	0/50	1/49 (2.0%)																
056-363	<p>FLCZ 30 例</p> <p>ケトコナゾール 28 例</p>	<p>100 mg/日、経口 投与 剤型：カプセル</p> <p>100 mg/日、静脈 内投与</p> <p>ケトコナゾール 400 mg/日 剤型：錠剤</p>	<p>対象：急性白血病または再生不良性貧血を有する同種骨髄移植の被験者（18 歳以下）</p> <p>目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてケトコナゾール群と比較する。</p> <p>結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合</p> <table border="1" data-bbox="715 925 1358 1227"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ケトコナゾール群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功（治験責任医師判定）</td> <td>7/25 (28.0%)</td> <td>7/21 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定（proven）</td> <td>4/30 (13.3%)</td> <td>5/27 (18.5%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定（proven）</td> <td>1/30 (3.3%)</td> <td>3/27 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定（proven）</td> <td>3/30 (10.0%)</td> <td>2/27 (7.4%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ケトコナゾール群	不成功（治験責任医師判定）	7/25 (28.0%)	7/21 (33.3%)	真菌感染確定（proven）	4/30 (13.3%)	5/27 (18.5%)	表在性真菌感染確定（proven）	1/30 (3.3%)	3/27 (11.1%)	全身性真菌感染確定（proven）	3/30 (10.0%)	2/27 (7.4%)
	FLCZ 群	ケトコナゾール群																
不成功（治験責任医師判定）	7/25 (28.0%)	7/21 (33.3%)																
真菌感染確定（proven）	4/30 (13.3%)	5/27 (18.5%)																
表在性真菌感染確定（proven）	1/30 (3.3%)	3/27 (11.1%)																
全身性真菌感染確定（proven）	3/30 (10.0%)	2/27 (7.4%)																

小児

治験 No.	投与例数	用法・用量	対象被験者・目的・主な有効性の結果																						
056-373	<p>FLCZ 245 例</p> <p>ポリエン系薬 剤 257 例</p>	<p>3 mg/kg/日、経 口投与 剤型：懸濁剤</p> <p>ナイスタチン 50000 単位/kg/ 日、経口投与 剤型：懸濁剤</p> <p>アムホテリシン B 25 mg/kg/日、 経口投与 剤型：懸濁剤</p>	<p>対象：血液がんまたは悪性腫瘍で化学療法および/または放射線療法中の小児（生後 6 ヶ月～16 歳）</p> <p>目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。</p> <p>結果：臨床効果、真菌学的効果、予防成功例（治験責任医師による判定）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床効果</td> <td>182/209 (87%)</td> <td>187/228 (82%)</td> </tr> <tr> <td>真菌学的効果</td> <td>158/188 (84%)</td> <td>176/207 (85%)</td> </tr> <tr> <td>予防成功</td> <td>196/240 (82%)</td> <td>188/255 (74%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエン系薬剤 群	臨床効果	182/209 (87%)	187/228 (82%)	真菌学的効果	158/188 (84%)	176/207 (85%)	予防成功	196/240 (82%)	188/255 (74%)										
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤 群																							
臨床効果	182/209 (87%)	187/228 (82%)																							
真菌学的効果	158/188 (84%)	176/207 (85%)																							
予防成功	196/240 (82%)	188/255 (74%)																							
056-368	<p>FLCZ 6 例</p> <p>ケトコナゾール 7 例</p>	<p>1 mg/kg/日、経 口投与 剤型：懸濁剤</p> <p>5 mg/kg/日 剤型：懸濁剤</p>	<p>対象：HIV に感染した小児（0～5 歳）</p> <p>目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてケトコナゾール群と比較する。</p> <p>結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ケトコナゾ ール群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 (治験責任医師判定)</td> <td>0/6</td> <td>1/6</td> </tr> <tr> <td>治験依頼者判定による真 菌感染の疑い (suspected)</td> <td>0/6</td> <td>1/7</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ケトコナゾ ール群	不成功 (治験責任医師判定)	0/6	1/6	治験依頼者判定による真 菌感染の疑い (suspected)	0/6	1/7													
	FLCZ 群	ケトコナゾ ール群																							
不成功 (治験責任医師判定)	0/6	1/6																							
治験依頼者判定による真 菌感染の疑い (suspected)	0/6	1/7																							
056-369	<p>FLCZ 静注 6 例 経口 7 例</p> <p>ナイスタチン 7 例</p>	<p>1 mg/kg、経口投 与 剤型：懸濁剤</p> <p>1 mg/kg、静脈内 投与</p> <p>4×10<sup>5</sup>単位/日 剤型：懸濁剤</p>	<p>対象：妊娠 26～33 週で生まれた早産新生児</p> <p>目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてナイスタチン群と比較する。定常状態の血漿中 FLCZ 濃度を推定する。</p> <p>結果：予防投与が成功、真菌感染、コロニー形成した被験者のそれぞれの割合（治験責任医師判定）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">FLCZ 群</th> <th rowspan="2">ナイスタチン群</th> </tr> <tr> <th>静注</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成功</td> <td>3/6</td> <td>5/7</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>真菌感染疑い (suspected)</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>1/7</td> </tr> <tr> <td>ベースラインで のコロニー形成</td> <td>3/6</td> <td>2/7</td> <td>1<sup>a</sup>/7</td> </tr> <tr> <td>予防投与後での コロニー形成</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>1<sup>b</sup>/7</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 3 箇所 b) 1 箇所</p>		FLCZ 群		ナイスタチン群	静注	経口	成功	3/6	5/7	5/7	真菌感染疑い (suspected)	0/6	0/7	1/7	ベースラインで のコロニー形成	3/6	2/7	1 <sup>a</sup> /7	予防投与後での コロニー形成	0/6	0/7	1 <sup>b</sup> /7
	FLCZ 群		ナイスタチン群																						
	静注	経口																							
成功	3/6	5/7	5/7																						
真菌感染疑い (suspected)	0/6	0/7	1/7																						
ベースラインで のコロニー形成	3/6	2/7	1 <sup>a</sup> /7																						
予防投与後での コロニー形成	0/6	0/7	1 <sup>b</sup> /7																						

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況



## <無作為化比較試験等>

真菌感染症を予防する目的で FLCZ を使用した無作為化比較試験について、下記の検索方法によりデータベースを検索した結果、74 報の無作為化比較試験が見出された。このうち FLCZ の公知申請に係るエビデンスとして採用した文献は 25 報であり、その内訳は、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】のものが 23 報、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】のものが 2 報であった。なお、15 歳以下の小児の使用を含むのは 6 試験あったが、被験者数が少ない、あるいは明記されていないため、成人の試験にまとめて報告し、小児の試験は被験者がすべて小児である 2 試験のみであった。今回エビデンスとして採用した真菌感染症の発症を予防する目的の無作為化比較試験における FLCZ 投与例数は 3,477 例、そのプラセボ・比較対照群の投与例数は 3,583 例であった。

### [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 7 月 28 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS) AND (LG=EN) AND (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL)"

## 無作為化比較試験

### 【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】

化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者を対象に FLCZ を予防投与した臨床試験を(表 1、試験 1～23)、1) プラセボ/対照と比較した試験、2) 非全身性抗真菌薬と比較した試験、3) 他の深在性抗真菌薬と比較した試験に分類し、主な文献の要旨を示した。

### 1) FLCZ 対 プラセボ/対照との無作為化比較試験

FLCZ とプラセボ/対照と比較した無作為化試験は 8 試験(試験 1～8)であった。対象患者は化学療法を受けている癌患者(悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後)であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 8 試験中 7 試験が 400 mg/日であり、投与経路は経口または静脈内投与であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、表在性真菌症、侵襲性真菌症などの発症をプラセボあるいは対照群より有意に抑制した。

### 試験 1：骨髄移植後の真菌症に対する FLCZ の効果と安全性ープロスペクティブ無作為化二重盲検試験

要旨：骨髄移植後 75 日間、FLCZ 400 mg/日を真菌症の発症を予防するため投与し、その有効性と安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。予防期間中、表在性真菌感染症が FLCZ 群 152 例中 10 例(7%)、プラセボ群 148 例中 26 例(18%)に発生した。FLCZ 群には

カンジダ アルビカンスによる感染症が認められなかったのに対し、プラセボ群では 18 例に発生した。カンジダ アルビカンス以外のカンジダ感染症の増加は見られなかった。FLCZ は表在真菌感染症、真菌のコロナイゼーション及び経験的アムホテリシン B の使用の件数を有意に低下させた。FLCZ は生存の可能性を高め、移植後 110 日までの死亡例は FLCZ 群 31 例に対しプラセボ群 52 例であった。FLCZ 投与により臨床的に有意な副作用はみられなかった。

## 2) FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験

FLCZ と非全身性の抗真菌薬（経口ポリエン類）群とを比較した無作為化試験は 6 試験（試験 9～13）であり、化学療法を受けている癌患者（悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後）であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 5 試験中 1 試験が 400 mg/日、2 試験が 200 mg/日、2 試験が 50 mg/日であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、粘膜皮膚カンジダ症などの発症は非全身性の抗真菌薬群に比べて抑制された。

### 試験 9：好中球減少患者に対する FLCZ 予防投与による真菌感染症の管理

要旨：好中球減少患者に対して真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ を使用した場合の有効性、安全性及び薬物動態プロファイルを評価した。急性白血病、リンパ腫又は再生不良性貧血の治療のため化学療法および・または骨髄移植により、一時的な好中球減少症 248 例に対して、経口 FLCZ (n=126) 1 日 50 mg または経口ポリエン (n=122) を投与して、その予防効果を比較した。真菌感染症が疑われた例は、FLCZ 群が 27% でポリエン群の 45% より有意に少なかった。真菌学的に確認された感染症は FLCZ 群では 1 例のみ、ポリエン群では 17 例であった。FLCZ による予防投与はよく耐受され、好中球減少症患者における真菌感染症治療の新しい方法を提供するものと思われる。

## 3) FLCZ 対 他の深在性抗真菌薬との無作為化比較試験

FLCZ と他の深在性抗真菌薬（amphotericin B、itraconazole、micafungin、posaconazole）とを比較した無作為化試験は 10 試験（試験 14～23）であった。対象者は化学療法を受けている癌患者（悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後）であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 7 試験が 400 mg/日、1 試験が 300 mg または 50 mg/日、2 試験が 200 mg/日であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、表在性真菌症、侵襲性真菌症などの発症はプラセボ・対照群に比べて有意に抑制された。FLCZ 400 mg/日では他の深在性抗真菌薬との非劣性または同等を示唆していた。

### 試験 19：急性骨髄白血病および骨髄異形成症候群患者における全身真菌感染症に対するイトラコナゾールおよび FLCZ 予防効果:日本人、無作為化対照試験

要旨：急性骨髄白血病(AML)または骨髄異形成症候群患者(MDS)に対する化学療法中および後の真菌感染症に対する FLCZ とイトラコナゾールの予防効果を比較した。イトラコナゾール群には全身真菌感染症関連 4 症例があり、FLCZ 群には関連 8 症例と推定 3 症例があった。有害事象の発現状況は 2 群の間で差はなかった。これら結果は、両薬剤が化学療法を受けた AML または MDS の患者で忍容性が高く、全身真菌感染症予防に対するイトラコナゾールの

効果は FLCZ のそれに劣らないことを示した。

臨床試験成績・報告書を以下にまとめた。

**表 1 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与**

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
FLCZ 対 プラセボ/対照との無作為化比較試験				
試験 1	FLCZ : 152 プラセボ : 148	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg / 日 po、 プラセボ、 移植後 75 日後 まで投与	有効性 : FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群:7%、プラセボ群:18%、 $p=0.004$ )。HSCT 移植後 110 日までの FLCZ 群の死亡例は低下 (FLCZ 群 : 31 例、プラセボ群 : 52 例、 $p=0.004$ )。安全性 : 悪心は FLCZ 群 22% (33/152 例)、プラセボ群 15% (22/148 例) にみられた。FLCZ 群の ALT 値はベースラインに比べて有意に上昇した。これらは臨床的に意味のある毒性ではなかった。
試験 2	FLCZ : 58 プラセボ : 54	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験、有効 性と安全性	FLCZ : 50 mg / 日 po、 プラセボ	有効性 : FLCZ 群の口腔咽頭カンジダ症の発症は減少 (FLCZ 群 : 2%、プラセボ群 : 28%、 $p=0.0003$ )。安全性 : FLCZ 群では悪心・嘔吐、一過性のトランスアミラーゼ値の上昇、肝機能検査値の異常が見られ、2 例が FLCZ の投与を中止した。
試験 3	FLCZ : 23 プラセボ : 23	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験、有効 性と安全性	FLCZ : 400 mg / 日 po、 プラセボ	有効性:FLCZ 群の平均発熱期間は減少 (FLCZ 群 : 5 日、プラセボ群 : 9 日、 $p<0.05$ )。FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群 : 8 例 34%、プラセボ群 : 19 例 79%、 $p=0.002$ )。安全性 : 両群ともに悪心が 22% (5/23 例) みられ、血清中の ALP、ビリルビン、BUN、クレアチニン値の変動がみられた。

試験 4	FLCZ : 179 プラセボ : 177	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験、有効 性と安全性	FLCZ 400 mg / 日 po、プラセ ボ	有効性 : FLCZ 群の侵襲性真菌症の発症は減 少 (FLCZ 群 : 5 例 2.8%、プラセボ群 : 28 例 15.8%、 $p < 0.001$ )。 安全性 : 有害事象による投与中止は両群に各 1 例あった。悪心は FLCZ 群 : 13 例、プラセ ボ群 : 9 例、皮疹は両群ともに各 9 例みられ た。
試験 5	FLCZ : 153 プラセボ : 151	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験、有効 性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po、 プラセボ	有効性 : FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減 少 (FLCZ 群 : 7%、プラセボ群 : 18%、 $p = 0.02$ )。 侵襲性真菌症の発症も減少 (FLCZ 群 : 9 例、 プラセボ群 : 32 例、 $p = 0.001$ )。 安全性 : 悪心、嘔吐、粘膜炎、皮疹、肝機能 検査値の異常が両群にみられたが、発現頻度 に差異はなかった。
試験 6	FLCZ : 75 プラセボ : 76	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po/iv、 プラセボ	有効性 : FLCZ 群では発熱日数が 20% 少な かった ( $p = 0.002$ )。口腔咽頭カンジダ症の発症 も減少 (FLCZ 群 : 1/75 例、プラセボ群 : 9/75 例、 $p = 0.018$ )。 安全性 : 副作用および臨床検査値の異常例象 の発現は FLCZ 群とプラセボ群との間に差異 はみられない。
試験 7	FLCZ : 124 プラセボ : 132	多施設、無作為 化、二重盲検、 プラセボ対照試 験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg / 日 po/iv、 プラセボ	有効性 : FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減 少 (FLCZ 群 : 7/123 例 6%、プラセボ群 : 20/132 例 15%、 $p = 0.01$ )。 安全性 : 副作用 (皮疹、悪心、嘔吐、頭痛な ど) による治験中止例は FLCZ 群 4 例、プラ セボ群 5 例であり、両群間に差はなかった。
試験 8	FLCZ : 41 対照 : 29	無作為化、対照 試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg / 日 分 2 po、 対照 (無処置)	有効性 : FLCZ 群の全身性真菌感染症の発症 は減少 (FLCZ 群 : 4/41 例 9%、対照群 : 9/29 例 31%、 $p < 0.05$ )。 安全性 : 好中球減少症を伴う癌患者において 真菌症を予防する目的で使用した FLCZ 400 mg/日の忍容性は高い。
FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験				

試験 9	FLCZ : 126 経口ポリエ ン類 : 122	無作為化比較試験 有効性と安全性	FLCZ 50 mg /日 po、 ポリエン (AmB : 2 g/日 po、またはナイ スタチン 4 x 10 <sup>6</sup> IU/日) po	有効性:真菌感染の疑診例は (FLCZ 群 : 27%、 ポリエン群 : 45%、 p<0.05) FLCZ で少な かった。細菌学的に真菌感染の疑診例は (FLCZ 群 : 1 例、ポリエン群 : 17 例) で FLCZ は少 ない。 安全性:投薬中止は FLCZ 群 5 例 (皮疹、腹 痛、アレルギー)、ポリエン群 2 例 (腹痛、 嘔吐) であった。
試験 10	FLCZ : 43 経口ポリエ ン類 : 46	単施設、無作為化試 験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日、iv/po ナイスタチン 4 MU/日 po、1 日 3 回 + ミコ ナゾール吸入 剤、1 日 3 回	有効性 : 口腔咽頭カンジダ症および粘膜皮膚 カンジダ症は両群のすべてで防御された。予 防期間は経口ナイスタチン+ミコナゾール群 (中央値 21 日) よりも FLCZ 群 (中央値 26 日) で有意に長かった (p<0.05)。 安全性 : 両群ともに忍容性は高い。投薬中止 例は FLCZ 群で 1 例 (肝機能酵素値の上昇) あった。
試験 11	FLCZ : 42 経口ポリエ ン類 : 48	無作為化、対照比較 試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg /日 po、 Clotrimazole ト ローチ + ナイ スタチン mouthwash	有効性 : 真菌感染症の発症は FLCZ 群 : 4/42 例 (9.5%) であり、Clotrimazole 群 : 17/48 例 (35.4%) より少なかった (p<0.01)。 安全性 : FLCZ 投与の忍容性は高く、顕著な 毒性も発現しなかったが、FLCZ 群では肝機 能酵素値およびクレアチニン値の上昇がみ られた。
試験 12	FLCZ : 269 経口ポリエ ン類 : 267	多施設、無作為化、 非盲検、比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 50 mg/ 日 1 日 1 回 po、 AmB 2 g/日 お よび・またはナイ スタチン 4 x10 <sup>6</sup> IU/日 分 4 回 po	有効性:真菌感染症の発症は FLCZ 群 : 10/256 例 (3.9%) であり、ポリエン群 : 31/255 例 (12.2%) より少なかった (p=0.001)。 安全性 : 副作用の頻度は、FLCZ 群 : 5.6% (15/269 例)、ポリエン群 : 5.2% (14/267 例) であり、皮疹、胃腸管系障害、肝・胆のう系 の異常などであった。

試験 13	FLCZ : 86 ナイスタチン : 78	多施設、無作為化、 二重盲検、比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg/日 po、 ナイスタチン : 600,000 U/日 po	有効性 : 真菌感染症の予防が有効例は FLCZ 群 : 38/56 例 (68%) であり、ナイスタチン群 : 25/53 例 47%であった (p=0.03)。 安全性 : 有害事象の発現頻度は FLCZ 群 : 29% (25/85 例)、ナイスタチン群 : 32% (25/75 例) で、投薬中止の理由は両群ともに胃腸管 系の障害であった。
FLCZ 対 amphotericin B (AmB) との無作為化比較試験				
試験 14	FLCZ : 46 AmB : 44	無作為化試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 po、 AmB : 0.5 mg/kg iv、1 週 3 回	有効性 : 真菌感染症の発症抑制効果は FLCZ 群 : 33/41 例 (80%)、AmB 群 : 21/36 例 (58%) であった (p<0.05)。 安全性 : 抗真菌薬予防投与の中止リスクある いは毒性 (腎毒性) 発現は AmB 群 (静注) に多く見られた (p=0.02)。
試験 15	FLCZ : 100 AmB : 86	無作為化、非盲検試 験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg/日 po、 AmB iv 0.2 mg/ kg/日	有効性 : 移植後 100 日目までの生存率は (FLCZ 群 : 78%、AmB 群 : 70%、p=0.254) 同様であった。 安全性 : 投薬中止例数は両群間に差はみられ ない。AmB 群には腎毒性 (3 例) が発現した が、FLCZ 群にはみられなかった。
試験 16	FLCZ : 196 AmB : 159	無作為化、非盲検試 験 有効性と安全性	FLCZ 400 mg / 日、iv/po AmB 0.2 mg/kg /日、iv	有効性 : 骨髄移植患者における真菌感染症の 発症予防効果は FLCZ と AmB 低用量とは同 等であったが、FLCZ は AmB より耐性が高い。 安全性 : AmB 群には腎毒性が発現したが、 FLCZ 群にはみられなかった。
FLCZ 対 itraconazole (ITCZ) との無作為化比較試験				
試験 17	FLCZ : 67 ITCZ : 71	多施設、無作為化、 非盲検試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 iv/po、 ITCZ solution : 200 mg/日 iv/po、1 日 2 回	有効性 : 移植後 180 日までに、侵襲性真菌感 染症は、FLCZ 群 : 17/67 例 25%、ITCZ 群 : 6/71 例 9%であった (p=0.01)。全体的な死亡 率は、FLCZ 群 : 28/67 例 42%、ITCZ 群 : 32/71 例 45%で同等であった。 安全性 : 悪心、嘔吐、下痢および腹痛の発現 は、FLCZ 群 : 6/67 例 9%の方が ITCZ 群 : 17/71 例 24%より少なかった (p=0.02)。

試験 18	日本人 FLCZ : 110 ITCZ : 108	多施設、無作為化、 対照比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg /日 po、 ITCZ solution : 200 mg 1日1回 po	有効性 : 全身真菌感染症の発症は FLCZ 群 : Possible 8 例と Probable 3 例、ITCZ 群 : Possible 4 例で差異はない。両剤とも忍容性 は高く、全身性真菌感染症の予防に対する ITCZ の効果は FLCZ のそれに劣らない。 安全性 : 有害事象は FLCZ 群 : 2 例 (腎機能 不全、歯肉炎) うち 1 例が投与中止、ITCZ 群 : 4 例 (紅斑、肝機能不全) うち投与中止 4 例
試験 19	FLCZ 300 : 28 FLCZ 50 : 30 ITCZ 400 : 31	無作為化試験 有効性と安全性	FLCZ : 300 mg/日 FLCZ : 50 mg/日 ITCZ : 400 mg/ 日 3 群とも po	有効性 : FLCZ の高用量 (300 mg/日) は ITCZ と同等であるが FLCZ の低用量 (50 mg/日) では全身性真菌感染症を予防する投与量と して不足である。 安全性 : 副作用はみられなかったが、全群に 粘膜炎がみられた。
試験 20	FLCZ : 246 ITCZ : 248	多施設、無作為化、 非盲検、並行群間試 験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 1日1回 po、 ITCZ solution : 2.5 mg/kg 1日2 回 po	有効性 : 血液悪性疾患に伴う好中球減少患者 に FLCZ または ITCZ を予防投与したところ、 有効性・安全性ともに両群間に差異は認めら れなかった。 安全性 : 有害事象により投薬を中止した例は FLCZ 群 : 23/246 例 9.3%、ITCZ 群 : 45/248 例 18.1% で FLCZ の方が少ない。その内訳は 悪心、嘔吐、下痢、発熱、肝毒性、肺炎であ った。
FLCZ 対 micafungin (MCFG) との無作為化比較試験				
試験 21	日本人 FLCZ : 52 MCFG : 52	無作為化、非盲検、 比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 1日1回 iv  MCFG : 150 mg/日 1日1回 iv	有効性 : 造血幹細胞移植を受ける好中球減少 症患者において真菌症の発症を予防のため、 MCFG 150 mg/日 iv の有効性と耐性は FLCZ 400 mg/日 iv と同等であることが示唆され る。 安全性 : 有害事象の頻度は FLCZ 群 : 6/50 例 12.0%、MCFG 群 : 10/50 例 20.0% で、肝機能 異常と低カリウム血症と関連した変動であ ったが、治験薬投与中止に至った例はなかつ た。

試験 22	FLCZ : 457 MCFG : 425	多施設、無作為化、 二重盲検比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 (体重 50 kg 以下 : 8 mg/kg/ 日) iv MCFG : 50 mg/ 日 (体重 50 kg 以下 : 1 mg/kg/ 日) iv	有効性 : HSCT (造血幹細胞移植) 後の好中 球減少期における予防的真菌療法としての 全般的有効性は MCFG 群 : 80.0%、FLCZ 群 : 73.5%であった (p=0.03)。 治療中の真菌感染症による死亡は MCFG 群 : 1 例、FLCZ 群 : 2 例であった。 安全性 : 有害事象により治験薬の投与を中止 した例は FLCZ 群 : 7.2%、MCFG 群 : 4.2% であった。
FLCZ 対 posaconazole (PSCZ) との無作為化比較試験				
試験 23	PSCZ : 304 FLCZ : 240 ITCA : 58	多施設、無作為化、 比較試験 有効性と安全性	PSCZ : 200 mg/ 日 po 1 日 3 回 FLCZ : 400 mg /日 po または ITCZ : 200 mg po 1 日 2 回	有効性 : 侵襲性真菌感染が確診または疑診は PSCZ 群 : 7 例 2%、FLCZ または ITCZ 群 : 25 例 8%であった (-6%、95%信頼限界 : -9.7~ -2.5%、p<0.001)。 安全性 : 重篤な有害事象の発現は PSCZ 群 : 6%、FLCZ または ITCZ 群 : 2%であり、胃腸 管系の障害が投薬に伴う有害事象であった。

### 【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】

化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児の癌患者を対象に FLCZ を予防投与した試験 (表 2、試験 24 及び 25) の概要を以下に記載する。FLCZ の投与量は 3 mg/kg/日で 1 日 1 回 経口または静脈内投与であった。FLCZ と経口ナイスタチンを投与した群の予防効果は同等であった。

#### 試験 24 : 血液学的又は腫瘍学的悪性疾患を有する小児での真菌感染症予防のための FLCZ と経口ポリエン類の多施設試験

要旨 : 免疫低下小児患者における真菌感染症の予防に対する FLCZ とナイスタチン及びアムホテリシン B の有効性と安全性を、多施設無作為対照試験で比較した。悪性腫瘍の化学療法又は放射線療法を受ける予定 48 時間前の患者を無作為に分け、経口 FLCZ 3 mg/kg を 1 日 1 回、経口ナイスタチン 50,000 U/kg を 1 日 4 回又はアムホテリシン B 25 mg/kg を 1 日 4 回投与した。予防投与は化学療法または放射線療法開始と共に始め、入院期間中または好中球減少症の期間中投与した。FLCZ による予防期間は 27.8 日、経口ポリエン類は 29.2 日であった。FLCZ による予防効果は優れており、真菌感染症の発生は FLCZ を投与した 5 例(2.1%)に対しポリエン類を投与した 21 例(8.4%)であった。治験終了時の臨床評価と真菌学的評価で、治療成功率は FLCZ 87%と 84%、ポリエン類 82%と 85%で両群間に有意の差はなかった。副作用



用は胃腸管障害が主で、FLCZ で 38 例発生し 8 例が中止し、ポリエン類では 21 例発生し 3 例が中止した。臨床検査値異常は FLCZ 28 例、ポリエン類 24 例に起こった。FLCZ 1 日 1 回投与は、ナイスタチン又はアムホテリシン B 1 日 4 回投与と副作用は同等で、効果は優れていた。

表 2 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与

FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験				
文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
試験 24	小児 FLCZ : 245 経口ポリエン類 : 257	多施設、無作為化、 非盲検、比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 3 mg/kg 1 日 1 回 po、 ナイスタチン 50,000 U/kg 1 日 4 回または 経口 AmB 25 mg/kg 1 日 4 回	有効性 : FLCZ 群の予防投与の期間は短かった (FLCZ 群 : 平均 27.8 日 (範囲 : 1-89 日)、 経口ポリエン類群 : 29.2 日 (1-112 日)、 p<0.01)。 FLCZ 群の予防投与期間後の真菌学的な確診例は少なかった (FLCZ 群 : 5/236 例 (2.1%)、 ポリエン類群 : 21/249 例 (8.4%)、p=0.002)。 安全性 : 副作用は FLCZ 群 : 16% (38/245 例) 治験中止は 8 例で、ナイスタチン群 : 8% (21/257 例) 治験中止は 3 例であり、両群ともに軽度～中等度の胃腸管系の障害であった。
試験 25	小児 化学療法 FLCZ : 25、 ナイスタチン : 25	無作為化、非盲検試験 有効性と安全性	FLCZ : 3 mg/kg/日 2~4 週間 iv、 ナイスタチン : 50,000 U/kg/ 日 po	有効性 : 小児癌を治療中の患者にカンジダ症の発症の予防効果は、FLCZ とナイスタチンは同等と示唆された。 安全性 : FLCZ 群には胃腸管系の障害 3 例およびそう痒感を伴う皮膚疾患 1 例を認めた が、回復した。

## <薬物動態>

企業側で実施した海外臨床試験成績が公表論文となっているものが、3報（文献 1-3）、国内臨床試験成績が1報（文献 4）あった。FLCZ の絶対バイオアベイラビリティを示した非臨床成績を含む文献（文献 5）および健康成人において FLCZ の静脈内投与とカプセルの経口投与時の薬物動態を比較した文献（文献 6）を追加した。

薬物動態試験について、以下の方法により公表論文を検索した結果、43 報の公表論文が見出された。この中で、小児における FLCZ の投与量と血漿中濃度の関係が明確に述べられている 3 報（文献 7-9）をエビデンスとして採用した。

### [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 5 月 28 日

検索対象年：1996 年以降

検索式：(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (CHILD# OR CHILD-PRESCHOOL OR CHILD.W..DE. OR ADOLESCENT.DE. OR PEDIATRIC\$1) AND (PHARMACOKINETIC\$1 OR PHARMACOKINETICS#) AND (Clinical) AND (LG=EN)

また、1995 年以前および日本人小児における薬物動態のエビデンスを追加する目的で、以下の方法により文献検索を行った結果、37 報の文献を見出し、小児における FLCZ の投与量と血漿中濃度の関係が述べられていた文献として新たに 2 報（文献 10-11）を追加した。

### [検索方法]

データベース：PubMed

検索実施日：2010 年 6 月 14 日

検索対象年：1949 年以降

検索式：("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetic"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields])

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な結果
1	9	HIV 感染小児患者（5～13 歳）に FLCZ を経口投与したときの薬物動態の検討	2 または 8 mg/kg 懸濁液を単回経口投与	2 mg/kg 投与群では、C <sub>max</sub> 、AUC <sub>0-∞</sub> および t <sub>1/2</sub> は、それぞれ 2.3～4.4 μg/mL、84.9～136 μg・h/mL および 19.8～34.8 時間であった。8 mg/kg 投与群では、それぞれ 5.4～12.1 μg/mL、330～684 μg・h/mL および 25.6～42.3 時間であった。健康成人における公表データと比較して、小児の血清中濃度は成人と類似しており、ほぼ完全な吸収を示していた。
2	26	小児癌患者（5～15 歳）における FLCZ の安全性、忍容性および薬物動態の評価 (056-006 試験)	2、4 および 8 mg/kg/日を 2 時間かけて 7 日間投与	FLCZ 2～8 mg/kg の反復投与後の薬物動態は、線形性を示した。FLCZ の腎クリアランスは総クリアランスの 65% ± 5% であり、腎排泄が主であることが示された。
3	12	カンジダ・パラプロシスを発症した極低出生体重児（平均在胎期間：27.4 週、平均出生体重：912 g）に出生 1 日目から FLCZ を予防投与したときの薬物動態、安全性、忍容性の検討 (056-375 試験)	生後 2 週間に 72 時間毎に用量 6 mg/kg を 5 回まで静脈内投与	体重補正済みクリアランスは生後年齢とともに増加した。3 日毎に 6 mg/kg 投与したときの平均最高血清中濃度およびトラフ濃度は生後 1 週目に上昇するが 2 週目には低下した。生後 1 週目経過後、2 日毎または毎日 6 mg/kg 投与することが推奨される。
4	臨床効果・真菌学的効果：47、体内動態：27（新生児・未熟児含む）	日本人深在性真菌症小児患者に静注剤または新剤型である細粒剤 FLCZ を投与したときの臨床効果および真菌学的効果の検討。新生児、未熟児を含む小児 27 例に反復投与したときの体内動態の検討	静注剤 3 および 6 mg/kg、細粒剤 3、6 および 12 mg/kg 投与	反復投与時の体内動態は細粒剤、静注剤いずれも初回投与後 4 日目で定常状態に達し、新生児患者における本剤の t <sub>1/2</sub> は静注剤で 37.4 時間、細粒剤で 41.2 時間と小児より長く、やや遅れて定常状態に達したが、小児と同様に蓄積性は見られなかった。

5	ヒト：4 マウス：5 ラット：5 イヌ：2	FLCZのマウス、ラット、イヌおよびヒトにおける薬物動態の評価	ヒト：1 mg/kgを単回経口投与 マウス：1 および 40 mg/kg を経口または静注 ラット：20 mg/kg を経口投与 イヌ：10 mg/kg を経口または静注	マウスおよびイヌにおける経口および静脈内投与後の薬物動態の比較からは、基本的に完全なバイオアベイラビリティを示した。血漿タンパク結合は全種で低かった（11-12%）。薬剤の主な排泄経路は腎クリアランスで、投与量の70%が尿中に未変化体で排泄された。糞尿中に未変化体として投与量の約90%が排泄され、本剤の代謝的安定性が確認できた。
6	8	健康成人男性に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態の比較	2 から 4 週間隔で FLCZ25 および 50 mg を経口投与、25 および 50 mg を静脈内投与し、その後 100 mg (6 例) を経口投与	経口投与時のバイオアベイラビリティは、静脈内投与時の約90%であった。
7	55	生後120日未満の妊娠第23～40週で生まれた乳児における FLCZ の母集団薬物動態解析	3～12 mg/kg	混合効果点推定値の相対的標準誤差は3～24%の範囲であった。CLは、出生時および生後28日目の間で0.008から0.016、妊娠24および32週で生まれた乳児で0.010から0.0022と2倍になった。本PPKモデルは薬物CLに対する出生時の在胎期間(BGA)、生後年齢(PNA)およびクレアチニンの影響を識別した。年少乳児における投与は目標とする全身薬物曝露量に達するようBGAおよびPNAで調整する必要があると考えられる。

8	17	心臓切開手術後に腹膜透析を必要とするかまたは必要としない、さまざまな程度の腎障害を患う乳児および小児（生後2週間～3歳、平均年齢6ヶ月）における FLCZ の薬物動態の検討	FLCZ3 mg/kg を 1 日 1 回、2～3 週間 静脈内投与	腹膜透析を受けている小児では、FLCZ はほとんど透析だけで排泄され、消失半減期が有意に長かったにもかかわらず、分布容積はわずかに大きい傾向にあり、血漿中クリアランスおよび累積比は、2 群で類似していた。これは、透析に頼る小児においては、継続的に循環腹膜透析を行うことで、効果的に循環から FLCZ が排除されることによる。
9	10	白血病または他の血液病を有する免疫力が低下した小児（平均値±SD：年齢 7.4±4.0 歳、体重 31.6±25.9 kg）における FLCZ の薬物動態の検討	FLCZ6 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注投与した後、3 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間経口投与	中枢コンパートメントの分布容積（Vc）は体表面積および体重と良く相関した。定常状態における分布容積（Vss）および総クリアランス（CLt）は体表面積と良く相関し、FLCZ 消失は 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。経口吸収は迅速でほぼ完全であった。小児は成人より Vc が大きく、消失速度は迅速であった。
10	113 (12 例の未熟児を含む)	小児における FLCZ の薬物動態の検討	2, 3, 4, 6, 8 mg/kg	分布容積および消失速度は成人の場合と比べ、大きな相違があった。分布容積には年齢による差がみられ、新生児期に大きく（1.18～2.25 L/kg）、青年期までに成人と類似した値（0.7 L/kg）にまで減少した。新生児を除いて、FLCZ のクリアランスは一般的に、成人よりも小児において早く、平均消失半減期はすべての小児年齢群において 20 時間を少し上回るほどであった。新生児においては、FLCZ の消失は遅く、平均消失半減期は出生時に 88.6 時間、生後約 1 週間で 67.5 時間、生後約 2 週間で 55.2 時間であった。

11	55	乳児（在胎期間 23～40 週）における 357 件の血漿中 FLCZ 濃度を用いた母集団薬物動態解析	3～12 mg/kg	侵襲性カンジダ症治療の早産児における FLCZ 濃度は、ほとんどの参考文献で推奨されるよりも大幅に多い用量が必要である。侵襲性カンジダ症の予防には、MIC を考慮した場合、週 2 回投与によって、妥当な曝露量を得ることができる。
----	----	---	------------	--

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスについて、下記の 1) 検索方法によりデータベースを検索した結果、21 報が見出された。このうち、Peer-reviewed journal で系統的レビューとメタ・アナリシスとの内容を含むものから、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対する予防投与】を対象とした 2 報を公知申請に係るエビデンスとして採用した。さらに、真菌感染症の予防に関する調査報告を下記の 2) 検索方法によりデータベースを検索した結果、14 報が見出され、そのうち【本邦の真菌感染症の予防の全国調査】を対象とした 3 報についても公知申請に係るエビデンスとして採用した。

### 1) [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 8 月 3 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："(((FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS)) AND LG=EN) AND REVIEW=YES AND PT=META-ANALYSIS"

### 2) [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 8 月 3 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS) AND (SURVEY) AND (LG=EN)"

### 1) 【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対する予防投与】

総説 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者における抗真菌薬予防投与：系統的レビューとメタ・アナリシス：表 2、総説 1、2

総説 1、2 は、化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対して真菌感染症を予防する目的で抗真菌薬を使用した無作為化比較対照試験を、コクランライブラリー、MEDLINE などのデータベースを検索し、系統的なレビューとメタ・アナリシスを行った。その結果、化学療法後の癌患者に対して深在性抗真菌剤を使用した場合には、プラセボ・無処置対照群と比較し死亡率は低下する([RR]、0.84; 95% CI、0.74 to 0.95) (総説 1)。FLCZ の予防投与群においても、死亡率を低下させた (OR : 0.58 (95% CI: 0.46 - 0.74)) (総説 2)。予防的な抗真菌薬による治療は死亡率を低下させ、これらの効果は、長期好中球減少症を有する悪性疾患患者や造血幹細胞移植 (HSCT) 患者において顕著にみられた。

## 2) 【本邦における真菌感染症予防に関する全国調査】

日本における造血幹細胞移植後の癌患者、白血病における抗真菌薬の予防投与を明らかにするため、文献調査した。(表3、総説3、4、5)

造血幹細胞移植後の患者、急性白血病患者、白血病患者において真菌症の感染を予防するため FLCZ は最も多く使用されている。深部真菌感染症及び真菌感染症を予防するための FLCZ の投与量は 100 mg-400 mg/日であった。

**表3 FLCZ の予防投与に関する総説、メタ・アナリシス**

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
<b>【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の患者に対する FLCZ の予防投与】</b>				
総説 1	無作為化比較試験 FLCZ : 13 試験	化学療法、造血幹細胞移植後の患者における予防投与：レビューとメタ・アナリシス リスクとベネフィットの評価	FLCZ 投与量: 50-400 mg/日 1日1回、po/iv	有効性： FLCZ 予防投与は、治療30日後には有意に死亡率を低下させた(13 臨床試験：RR、0.78 : 95% CI、0.64-0.95)。FLCZ 予防投与群では、侵襲性アスペルギルス症リスクが増加する傾向が認められたが、侵襲性非アルビカンズカンジダ症を減少させた。 安全性：有害事象により治験薬の投与中止例は、アムホテリシン静注群の方が FLCZ 群より多い。
総説 2	無作為化比較試験 FLCZ 患者数：2,052 例 プラセボ/対照群の患者数：2,010 例	化学療法、重度好中球減少症患者における予防投与：レビューとメタ・アナリシス リスクとベネフィットの評価	FLCZ 投与量: 50-400 mg/日 1日1回、po/iv	有効性・安全性：FLCZ 予防投与は、死亡率を低下させた OR : 0.58 (95% CI : 0.46–0.74)。予防的な抗真菌薬による治療は死亡率を低下させた。これらの効果は、長期好中球減少症を有する悪性疾患患者や HSCT 患者において顕著にみられた。
<b>【本邦における真菌感染症予防に関する調査】</b>				
総説 3	63 施設 入院移植患者：935 例	日本における造血幹細胞移植後の深部真菌感染症および真菌予防の全国調査	FLCZ の投与量：400 mg、200 mg、100 mg/日	調査：幹細胞移植患者（自家移植群 261 例 71%、従来の同種移植群 409 例 99%、RIST 群 93 例 66%）では、全患者が予防的に抗真菌薬投与を受けており、89%で FLCZ が使用されていた。



総説 4	2007年の回 答数：134 施設	日本における化学療法中の急性白血病患者の感染症管理：日本成人白血病	右に記載	調査：真菌予防として抗真菌薬は、最も多く使用されていたのはFLCZで、次いでイトラコナゾールであった。		
	2001年の回 答数：125 施設	研究グループによる質問分析				
					2007年 (134施設)	2001年 (125施設)
					FLCZ 100-200 mg	64%
			FLCZ 400 mg	1%	3%	
			ITCZ cap/os	25%	14%	
総説 5	125病院	本邦における成人白血病患者の感染症管理における抗真菌薬の使用状況アンケート結果	FLCZ: 400 mg、200 mg/日	抗真菌薬を用いた予防に関して医師の42%がアムホテリシンB、41%：FLCZ、10%：イトラコナゾール、その他の抗真菌薬：4%、抗真菌薬を使用しない：3%であった。		

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.

(米国の代表的な内科の教科書)

1-1) 【FLCZ全般】Edwards JE 191章 真菌症および微細藻類感染症. p.1304-1306.

FLCZは導入当初から重篤かつ多様な真菌症の治療において、きわめて重要な役割をはたしてきた。FLCZの主要な利点は、経口薬と静注薬の双方が使用可能であること、半減期が長いこと、ほとんどの組織体液（眼液や髄液を含む）に対する移行性がよい点、および毒性がきわめて低い（とりわけ amphotericin B に比べて）点である。FLCZの問題点として（通常可逆的ではあるが）、肝毒性と高用量投与時の脱毛症、筋力低下、および口内乾燥症と金属的異味症がある。FLCZはアスペルギルス症、ムコール症、および *Scedosporium apiospermum* 感染症には無効である。また、*C. glabrata* および *C. krusei* に対する効果は、新世代のアゾール系薬よりも劣る。

1-2) 【カンジダ症に対する予防投与】Edwards JE 196章 ガンジダ症. p.1316-1319.

Candida 感染を予防するための抗真菌薬の使用に関しては議論の余地があるが、ある種の一般原則を示せるようになった。ほとんどの施設では同種幹細胞移植レシピエントに予防的に FLCZ (1日 400 mg) が投与される。白血球減少患者に対する予防法は、施設ごとにより異なってくる。多くの施設では、FLCZ あるいは比較的低用量のポリエン系薬静注剤 (amphotericin B) のデオキシコール酸製剤または脂質製剤) が予防法として用いられる。

1-3) 【造血細胞移植】Appelbaum FR 108章 造血細胞移植 p.751-756.

感染：移植後患者、特に同種移植のレシピエントに対しては、感染の問題に対して独特のアプローチが必要である。患者の好中球数は移植後早期に著明に減少し、細菌感染のリスクが非常に高くなるので、ほとんどの移植専門施設では顆粒球数が 500/ $\mu$ L 未満まで下がると抗菌薬の投与を開始するようにしている。FLCZ 1日 200~400 mg/kg を予防的に投与することで、*Candida* 感染症のリスクを減少させることができる。

同種移植レシピエントの感染予防へのアプローチ

病原微生物	抗菌薬	投与方法
真菌	Fluconazole	400 mg 経口, 毎日 (移植後 75 日まで)

**2) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.), 2005. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone.**

(米国における感染症診療の教科書)

【同種骨髄移植患者に対する予防投与】 Rex JH, Stevens DA. Chapter 37, Systemic antifungal agents. P.502-514.

FLCZ 1日 400 mg を同種骨髄移植レシピエントに対して予防投与した場合には、深在性真菌症による死亡率の頻度が減少する。FLCZ の副作用の発現はまれであるが、長期投与、400 mg/日以上以上の投与量の場合には頭痛、脱毛症および食欲不振 (3%)、AST 値の上昇 (10%) がみられることがある。脱毛症は低用量でもまれに発現することがあるが回復する。神経毒性は 2000 mg/日という大量投与をした場合に発現し、きわめて稀に、初回投与時にアナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群がみられると記載されている。

**3) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007,**

(米国の代表的な小児科の教科書)

3-1) Section 5- Chapter 137-infectious Complications of HSCT.

造血幹細胞移植 (HSCT) レシピエントでは移植後早期に好中球数が著明に減少し、細菌感染に対するリスクが非常に高くなる。移植専門施設では細菌や真菌感染症に対して予防措置を開始するが、ほとんどの患児が移植後に発熱や感染症の徴候を示す。一般的な病原微生物としては、腸内細菌および *Candida*、*Aspergillus* などの真菌である。通常、造血幹細胞移植患児の場合には、中心静脈にカテーテルを留置するため細菌や真菌の感染リスクがあり、特に同種移植のレシピエントでは感染症のリスクが非常に高い。

同種造血幹細胞移植患者においては侵襲性アスペルギルス症に罹患し、死亡するリスクが高い。真菌感染を予防および治療方法としては、気流 (一定方向への層流) または陽圧 (室内の気圧を室外より高くする) が制御された病室に造血幹細胞移植レシピエントを隔離すること、真菌感染を発症および進行を防止するためアムホテリシン B リポソーム製剤およびアゾール系薬剤 (イトコナゾール) を投与することなども含まれる。

3-2) Section 12- Chapter 230-Principles of antifungal therapy. Chapter 231-Candida. Chapter 232-Cryptococcus Neoformans.

FLCZ（第一世代のトリアゾール系薬である）は錠剤、懸濁剤、または静注剤として使用可能である。本薬は胃腸管から吸収がよく、血清蛋白結合率は11%と低く、脳脊髄液への浸透率が高く（血清濃度の70%以上）、その他の体液への移行性は、きわめて良好である。FLCZの副作用として、肝機能酵素の上昇を伴う肝障害が挙げられているが、一方で長期投与においても重症副作用は uncommon であると記載されている。本薬の有効性としてカンジダ症のうち、口腔咽頭カンジダ症には良い適応である。非耐性菌によるものであれば全身感染症でもアムホテリシン B に匹敵する効果が得られる。AIDS 患者におけるクリプトコッカス髄膜炎ではアムホテリシン B かアムホテリシン B とフルシトシンによる初期治療の後、維持療法として本薬が用いられる。同種骨髄移植後の免疫抑制患者に対する予防投与では、生存率を改善する。ただし、その他の好中球減少患者に対する予防投与には有用性が認められない。本薬はアスペルギルス症、シュードアレシエリア症やムコール症に対しては無効である。

#### （４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会又は組織等の診療ガイドラインに記載されているカンジダ症の予防のための FLCZ の使用に関する記載を抜粋または要約した。

##### 1) 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会 編. 抗真菌薬使用ガイドライン (2009年) 15 深在性真菌症に対する抗真菌薬 予防投与 (58-60 頁)

###### 1-1) 造血器悪性腫瘍患者における予防投与 カンジダ症の予防投与

- ・ FLCZ 経口投与の有用性が造血幹細胞移植領域で確立している。
- ・ 通常の患者群においては有用性が明らかではないが、高リスク群では予防効果が期待できる。欧米では FLCZ 400 mg/日が推奨されるが、国内では 100～200 mg/日の投与が多い。

造血器悪性腫瘍患者における予防投与	
	カンジダ症
FLCZ	100～200 mg/日、1 日 1 回、 静脈内/経口投与

##### 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 第 1 章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート

###### 2-1) 血液疾患領域 A. 血液疾患領域 (2～3 頁) ; 解説 (62～76 頁)

カンジダ症（カンジダ血症、慢性播種性カンジダ症）の予防投与

FLCZ 経口投与の有用性が骨髄移植領域で確立している。投与量は欧米では 400 mg/日が推奨されるが、わが国では保険診療の制限から 100～200 mg/日の投与が多い。投与期間も欧米では移植後 75 日間以上が推奨されているが、これもわが国ではより短期間の使用にとどまっている。好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化臨床比較試験に関するメタ・アナリシスの結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15%以上のハイリスク群では予防効果が期待できる。特に高齢者や長期間の好中球減少が予想される場合や、治療前にカンジダが口腔や消化管に colonization している場合に使用すべきである。この場合 FLCZ、AMPH-B および ITCZ の優劣は不明である。実際、わが国では急性骨髄性白血病の寛解導入療法後などには FLCZ などの予防投与が一般的に行われるようになったためか、真菌血症の頻度は低下傾向にある。

どのような患者がハイリスクか

- ・ 遷延する好中球減少（好中球 $<500/\text{mm}^3$ が 10 日以上）
- ・ 同種造血幹細胞移植
- ・ 90 日以内に細胞免疫抑制薬（シクロスポリン、プリンアナログなど）の投与歴
- ・ 3 週間以上のステロイド（プレドニゾン換算 0.3 mg/kg/日以上）の投与歴
- ・ 中心静脈カテーテル留置

※推奨度とエビデンスレベル A-I: A は強く推奨。I は少なくとも一つ以上の無作為化臨床比較試験がある。

予防投与（造血幹細胞移植例およびハイリスク化学療法例）	推奨
FLCZ 100～400 mg/日 1 日 1 回経口投与	A-I

2-2) 小児科領域 G. 小児科領域（24～25 頁）；解説（109～111 頁）

カンジダ症の予防投与では FLCZ 経口または静注投与（B-III）が行われる。白血病患児の化学療法・放射線治療で引き起こされる白血球減少では、感染症のリスクを負った状態で予防的に抗菌薬とともに、一般的に抗真菌薬を投与する（B-III）。FLCZ 400 mg/日の予防投与を行わなかった群に比べ、真菌血症の出現が抑えられ、死亡率も低下した。

※推奨度とエビデンスレベル B-III: B は一般的な推奨。III は症例報告や専門家の意見。

**3) Pappas PG et al., Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis:2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009;48:503-535（米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン）**

3-1) 好中球減少を伴う幹細胞移植患者

好中球減少のある幹細胞移植患者では、好中球減少またはそのリスクのある時期に FLCZ 400mg/日の投与が推奨される（A-I）。

※推奨度とエビデンスレベル A-I: Good evidence to support a recommendation for or against use (Strength of recommendation)、Evidence from  $\geq 1$  properly randomized, controlled trial (Quality of evidence)

	FLCZ 予防投与量	推奨
幹細胞移植	400 mg/日 (6 mg/kg/日)	A-I

### 3-2)化学療法による好中球減少患者

化学療法による好中球減少患者では、導入の化学療法時の好中球減少期に FLCZ 400mg/日の投与が奨められる (B-II)。

※推奨度とエビデンスレベル B-II: Moderate evidence to support a recommendation for or against use (Strength of recommendation)、Evidence from  $\geq 1$  well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from 11 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments (Quality of evidence)

	FLCZ 投与量	推奨
好中球減少患者	400 mg/日 (6 mg/kg/日)	B-II

## (5) (1) から (4) を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価

成人および小児を対象とした真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ 使用した無作為化比較試験、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス、調査、教科書等への標準的治療、および学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況について調査した。

海外におけるガイドラインの状況： 米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン (2009) によると、下記のように記載されている。

FLCZ の予防投与
好中球減少を伴う幹細胞移植患者：A-I

本邦におけるガイドラインの状況：わが国の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」では、血液疾患領域におけるカンジダ症 (カンジダ血症、慢性播種性カンジダ症) の予防投与として、造血幹細胞移植患者およびハイリスク化学療法を受けている患者に対して FLCZ 100~400 mg/日 1日1回経口投与 (第一選択薬として位置づけ) を推奨している。

以上より、化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対して、真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ は使用されてきた薬剤であり、その使用経験や臨床的エビデンスも十分に揃っていると考える。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

予防適応に係る開発は本邦では行われていない。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

臨床試験：血液腫瘍を有する好中球減少患者における真菌感染症の予防に対する FLCZ とアムホテリシン B の比較検討

Fluconazole versus amphotericin B for the prevention of fungal infection in neutropenic patients with hematologic malignancy ; Takatsuka H ; DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH、25(4)193～200、1999

血液腫瘍を有する好中球減少患者における FLCZ 200 mg 1 日 1 回経口投与とアムホテリシン B 100 mg 1 日 3 回経口投与による真菌感染症の予防効果を比較した。急性骨髄性白血病 57 例、急性リンパ芽球 19 例、非ホジキンリンパ腫 18 例、慢性骨髄性白血病 6 例、成人 T 細胞白血病 3 例及び慢性リンパ芽球白血病 5 例、総数 124 例を対象とした。FLCZ を 54 例（平均 49.5 歳（16-81））、アムホテリシン B を 70 例（平均 51.3 歳（18-85））に投与した（平均投与期間：FLCZ 93.6 日、アムホテリシン B 67.6 日）。FLCZ 投与群の真菌分離数、血漿（1→3）-β-D-グルカン値及び有熱期間の減少は、アムホテリシン B 投与群より有意に大きかった。FLCZ の真菌予防効果は優れていた。

臨床試験：造血器腫瘍における FLCZ の真菌感染予防効果 -Amphotericin B との比較検討-  
造血器腫瘍における Fluconazole の真菌感染予防効果 -Amphotericin B との比較検討- 田中健、臨床と研究 69(1)258～264 1992

造血器腫瘍における好中球減少時の真菌感染予防に対して FLCZ による効果を検討し、さらにアムホテリシン B 経口投与との比較を行った。対象は造血器腫瘍患者 104 例（男 59、女 45、20～87 才）であり、無作為に FLCZ 投与群（200 または 400 mg/日）とアムホテリシン B 投与群にわけた。投与期間は化学療法開始後好中球数 1000/μl 以下より開始し、1000/μl 以上に回復するまでとした。投与法は FLCZ は内服薬 200 または 400 mg を 1 回/日朝、アムホテリシン B はシロップ 2400 mg/日を 3 分で、それぞれ経口投与した。予防効果は FLCZ200 mg/日で 31/38 例（81.6%）、400 mg/日で 20/24 例（83.3%）、アムホテリシン B で 35/42 例（83.3%）となり、それぞれの群間に有意差はなかった。FLCZ に副作用は認めず、臨床検査値異常として一過性の軽度 GPT 上昇を認めたのみである。アムホテリシン B 群では副作用として嘔気を 1 例に認めたが、臨床検査値異常は認めなかった。以上、FLCZ は造血器腫瘍における真菌感染予防効果においてアムホテリシン B と同等の高い有効性を認め、安全性、コンプライアンスも優れており、有用性の高い薬剤であると考えられた。

臨床使用実態：Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group ; Fujita Hiroyuki、INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY、90(2)191～198、2009

アメリカ合衆国やヨーロッパで報告されている発熱性好中球減少 (FN)、深部真菌感染症または顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 使用のガイドラインは他の国では直接適用されていない。日本成人白血病研究グループによる質問調査を行い、急性白血病患者における感染症合併の状態と問題について調査した。[方法] 質問は治療環境、抗菌および抗真菌予防、FN に対する経験的治療 (ET) と G-CSF 使用についての 52 の複数選択質問により構成した。結果を 2001 年の調査と比較した。[結果] 有効回答は 184 施設中 134 施設 (7.17%) であった。細菌予防ので、フルオロキノロン (58%) とスルファメトキサゾール/トリメトプリム (37%) が最も多く使用されていた。真菌予防の点で、最も多く使用されていたのは FLCZ(67%)で、次いでイトラコナゾール (25%) であった。FN に対する Empirical therapy (ET) で、セフェムまたはカルバペネムによる単独療法がほぼ効果を認めていた。回答者のほとんどは ET においてミカファギンを使用していると回答した。骨髄性白血病における寛解導入期の G-CSF 予防投与を答えたのは 4%のみであった。

臨床使用実態：急性白血病の化学療法後に合併する感染症対策の現状 -Japan Adult Leukemia Study Group の実態調査の解析- 吉田 稔 ; 日本化学療法学会雑誌、51(11)703～710、2003

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) における急性白血病治療時の感染症対策の実態調査アンケートの結果を報告する。調査は 2001 年秋に行い、JALSG 参加全 196 施設中 125 施設 (64%) から回答が得られた。細菌感染予防は polymixinB (31%) とニューキノロン薬 (38%) が、真菌感染予防は FLCZ、41% と amphotericinB (以下、AMPH-B、42%) が多く、予防なしはそれぞれ 6% と 3% にすぎなかった。Febrileneutropenia の Empirical therapy (以下、ET) は cephem や carbapenem の単剤療法が 35% で、それらとアミノ配糖体との併用療法が 50% で行われていた。Vancomycin を初期から使用する施設は 1% であった。ET が無効の場合は 3～4 日後に 51% の施設が抗真菌薬を追加しており、薬剤は FLCZ (66%) が AMPH-B (28%) より多かった。真菌症の治療はカンジダ敗血症は比較的安定した病状では FLCZ が (59%)、肺炎の合併や病状が不安定な場合には AMPH-B (57%) が選択された。一方アスペルギルス症では AMPH-B が用いられるが、投与量は 0.5～0.7mg/kg が 44% で、本症の治療で推奨される 1mg/kg 以上を使用する施設は 42% であった。顆粒球コロニー刺激因子は急性骨髄性白血病では life threatening infection の場合に投与がもっとも多かったが (27%)、急性リンパ性白血病では発熱前の予防的投与が多かった (52%)。以上の結果は今後、わが国の好中球減少患者の感染症治療ガイドラインを作成する際に参考になると考えられた。

臨床使用実態：小児に対する Fluconazole 細粒剤及び注射剤の使用経験. 神谷 齊, 他.  
The Japanese Journal of Antibiotics 1994;47(3):280-288.

新剤形の FLCZ 細粒剤および注射剤について、小児深在性真菌症に対する有効性及び小児に対する安全性について検討した。6 例の真菌感染症の治療に本剤を使用し、良好な成績であった。対象とした疾患は蜂窩織炎 2 例、食道カンジダ症 2 例、真菌性気管支炎 1 例および口腔内真菌感染症 1 例の計 6 例であり、その原因真菌は *Candida albicans* 4 例、*Aspergillus fumigatus* 1 例、*Aspergillus flavus* 1 例であった。臨床効果は著効 3 例、有効 3 例、真菌学的効果は消失 5 例、減少 1 例という成績であった。また易感染状態にあり真菌感染症のリスクが高いと思われた 5 症例に予防を目的に本剤を投与し、これら 5 例において真菌感染症の併発および不明熱等は認められなかった。なお、細粒剤または注射剤投与中において副作用、臨床検査値異常は認められず、小児においても安全性の高い薬剤であると思われた。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外において FLCZ は、成人および小児に対する各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、また、真菌感染症の予防薬としてその位置付けは確立している。また、本邦においても成人に対する各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬としての位置付けは確立している。

#### 海外データを活用する妥当性について（成人・小児）

成人においては、FLCZ 錠またはカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても 50 mg~400 mg までの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている。

さらに、藤井らの報告<sup>薬物動態 4)</sup>における日本人小児患者に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であり、有効性も同様に確認されている。

したがって、外国人成人および小児での FLCZ の有効性に関するエビデンスを参考に、日本人成人および小児における有効性を判断することは可能であると考える。

#### 成人における予防投与の有効性

1) 「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防：表 1（文献、試験 1-23）に示すとおり、



造血幹細胞移植後のカンジダ症を予防する目的のための成人への FLCZ 投与における、カンジダ症の予防効果は、イトコナゾール、ミカファンギンとは同等あるいは優れた有効性を示した。

2) 血液疾患領域における真菌感染症予防：前述の FLCZ の「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防と重複するが、重症血液疾患の好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化比較臨床試験に関するメタ・アナリシス<sup>1)</sup>の結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15%以上のハイリスク群では予防効果が期待できるとの報告がある。なお、クリプトコッカス症の、臨床試験結果は示されていないが、成人の治療と同様にガイドライン、教科書に記載されている通り、標準治療薬とされている。

### 小児および新生児

1) 「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防：表 2（文献、試験 24-25）に示すとおり、小児における血液疾患領域では化学療法あるいは造血幹細胞移植後のカンジダ症を予防する目的のための小児への FLCZ 投与は、優れた有効性を示した。

2) 血液疾患領域および小児科領域における真菌感染症予防：小児における重症血液疾患領域では前述の FLCZ の「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防と重複するが、FLCZ の有効性はナスタチン又はアムホテリシン B と同等または優れていた。小児における真菌感染症の予防については、臨床試験（試験 24-25）でその有用性が確認され、総説、ガイドライン、教科書でその使用が推奨されている。したがって、真菌感染症の予防に対する FLCZ の使用は標準化されており、臨床の場において必要な薬剤として位置付けられている。

このように、FLCZ は、各種カンジダ症およびクリプトコッカス症等の治療薬としてだけでなく、真菌感染症予防薬として、海外でのランダム化比較試験等において有効性は確認され、世界中で広く使用され、その治療の位置付けが確立されている。一方、FLCZ は、本邦における真菌症患者に対する臨床試験成績は海外と同様であったこと、また、本邦におけるガイドライン、教科書がカンジダ症およびクリプトコッカス症に対しての治療だけでなく予防に対しても、その使用を推奨し、さらに、使用されているが有効性および安全性に問題が生じていないことを踏まえると、海外の臨床試験成績などから日本人成人および小児における予防の有効性について確認することは可能であると考えられる。したがって、日本人における有効性は期待できると判断した。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

前述の通り FLCZ は、海外において各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬、予防薬として、成人および小児に対して安全性は確立されている。

### 成人

副作用のうち用量の制限が必要となるものとして高頻度にみられるのは、悪心と腹部不快感である。アレルギー性皮疹はとりわけ HIV 患者に発現する。致命的なスティーブンス・ジョンソン症候群も HIV 患者で報告されている。脱毛症は一般に毎日 400 mg 以上を連用した場合に続発するが、治療を中止すると回復する（ハリソン内科学）。

FLCZ の成人に対する安全性は外国での無作為化比較試験において報告されている。主な副作用としては、消化器障害（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）、肝機能酵素値の上昇（ALP、ALT、AST など）、臨床検査値の異常（クレアチニン、ビリルビン、血清電解質の変動）、皮疹、発赤、頭痛などである。FLCZ 投与中止の理由は消化器障害が多い<sup>試験 1)-23)</sup>。

### 小児および新生児

FLCZ の副作用として、肝機能酵素の上昇を伴う肝障害が挙げられているが、一方で長期投与においても重症副作用は uncommon であると記載されている（教科書等、Nelson Testbook of Pediatrics 18th ed. 2007）。

また、FLCZ の小児に対する安全性は、外国での無作為化比較試験において報告されている。主な副作用としては、消化器障害として下痢、腹痛、嘔吐、肝機能障害として GOT、GPT の軽度の上昇などが記載されている<sup>試験 24)、25)</sup>。日本以外の主要国において小児適応が認められ、広く使用され、安全性に関して問題となる報告はない（安全性定期報告：2008 年 4 月 1 日から 2009 年 9 月 28 日、2009 年 11 月 23 日付）。また、極低出生体重児に出生 1 日目から FLCZ を予防投与し、薬物動態、安全性、忍容性を検討した非盲検、第 1/2 相試験においても FLCZ の新生児に対する忍容性が確認されている<sup>薬物動態 3)</sup>。一方本邦における藤井らの報告<sup>薬物動態 4)</sup>では、副作用の発現はなく、臨床検査値異常が 72 例中 6 例（9.7%）に認められたが、いずれの臨床検査値異常も軽度であり、一過性のものであった。内訳は、好酸球上昇（1 件）、GOT 上昇（2 件）、GPT 上昇（2 件）、Al-P 上昇（1 件）、血小板減少（1 件）、 $\gamma$ -GTP 上昇（1 件）、LDH 上昇（1 件）であった。

このように、FLCZ は、各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、日本および海外において、成人に対する治療の位置付けが確立されているのと同様に、海外では新生児を含む小児に対する治療薬としても、海外でのランダム化比較試験等において安全性は確認され、小児適応が認められ、世界中で広く使用され、その治療の位置付けが確立している。また、同様に海外においては成人および小児に対して真菌感染症の予防投与も、臨床試験成績結果に基づいたガイドラインおよび教科書等でその使用が確立されている。一方、臨床試験成績から日本人成人および小児に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人成人および小児患者で得られた値と同様であり、安全性も海外と同様であった。また、本邦におけるガイドライン、教科書が真菌感染症の予防使用を推奨し、使用されているが有効性および安全性に問題が生じていない。したがって、海外の臨床試験成績などから、日本人成人および小児に対する予防投与時の安全性について確認することは可能であると考えられ、日本人に対する安全性は忍容可能であると判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外において、既に小児及び成人に対して、当該効能又は効果等により承認され、日、米の真菌感染症の予防に対する各種学会診療ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載、いくつかの無作為化比較試験等に関する公表論文、さらに国内外での使用実績等があることから、FLCZ の「造血幹細胞移植患者」に対する深在性真菌感染症予防に対する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

開発要望に基づき、以下の下線部の内容を「効能又は効果」として追加することが適切であるとする。

カンジダ属及びクリプトコッカス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、尿路真菌症、真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

#### 設定根拠

海外において FLCZ は、成人および小児に対する各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、また、造血幹細胞移植患者を含む易感染患者に対する真菌感染症の予防薬としてその位置付けは確立している。一方、本邦においても成人に対する各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬としての位置付けは確立しており、また、造血幹細胞移植患者に対する真菌感染症の予防薬としても日本のガイドラインに記載され、臨床の場にて使用されている。

また、以下のような易感染患者に対する真菌感染症の予防薬として FLCZ は日本のガイドラインに記載され、臨床の場にて使用されている。

重症血液疾患や造血幹細胞移植の患者では、好中球減少や液性および細胞性免疫の低下が起り、特に、好中球数が  $500/\text{mm}^3$  以下になると重症感染症のリスクが高まる。重症血液疾患の好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化臨床比較試験に関するメタ・アナリシス<sup>7項1)</sup>の結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15%以上のハイリスク群では予防効果が期待できるとの報告がある。

### (2) 用法・用量について

開発要望に基づき、以下の内容を「用法又は用量」として追加することが適切であるとする。

<成人>

予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口/静脈内投与する。

<小児>

予防：小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口/静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、成人の最大用量 400mg を超えないこと。

<新生児>

2 週齢まで：小児と同様の用量を 72 時間毎に投与する。

3～4 週齢まで：小児と同様の用量を 48 時間毎に投与する。

設定根拠

成人においては、FLCZ 錠またはカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても 50 mg～400 mg までの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている (フルコナゾールカプセル申請資料概要および USPI)。

小児においては、表 4 に示したように、免疫不全症候群の患児に FLCZ 3 mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験およびがん患児に FLCZ 2、4、8 mg/kg を 7 日間まで反復静脈内投与した 056-006 試験から得られたクリアランスデータより、小児における平均クリアランスは約 33 mL/h/kg であり、成人のクリアランスの約 2 倍高い値であった。また、FLCZ 2～8 mg/kg 投与時の線形性が確認されている。したがって成人と同様の曝露量を得るためには、小児には 2 倍の用量が必要と推定され、体重 60 kg の成人に FLCZ 100 mg (1.67 mg/kg) 投与から換算すると小児の用量は 3.34 mg/kg と算出される。

以上の結果から小児において成人と同様の全身曝露量を得るためには、成人における 400 mg の用量投与時に相当する 12 mg/kg の用量が小児において必要になるものとする。

表 4 フルコナゾールを単回または反復投与後の薬物動態パラメータ (平均値および範囲)

年齢 (例数)	用法・用量	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	試験番号
11 日～11 ヶ月 (n=9)	単回静注 3 mg/kg	23.0 (16.9 - 30.1)	110 (75.5 - 134)	28.4 (21.8 - 40.0)	949 (756 - 1270)	056-241
9 ヶ月～13 歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0 <sup>a</sup> (15.5 - 44.7)	94.7 (47.7 - 146)	24.0 (13.8 - 42.0)	NA	056-018
9 ヶ月～13 歳 (n=14)	単回経口 8mg/kg	19.5 (10.0 - 59.3)	363 (131 - 725)	30.6 (10.8 - 61.2)	NA	056-018
5 ～ 15 歳 (n=4)	反復静注 <sup>b</sup> 2 mg/kg	17.4 (15.1 - 19.9)	67.4 (50.5 - 84.1)	29.1 (16.9 - 40.2)	722 (484 - 1000)	056-006
5 ～ 15 歳 (n=5)	反復静注 <sup>b</sup> 4 mg/kg	15.2 (9.3 - 23.7)	139 (58.3 - 192)	35.3 (18.5 - 68.4)	729 (467 - 1040)	056-006
5 ～ 15 歳 (n=7)	反復静注 <sup>b</sup> 8 mg/kg	17.6 (10.3 - 26.1)	197 (134 - 247)	39.4 (23.6 - 53.8)	1070 (725 - 1680)	056-006
1 ～ 12 歳 (n=11)	反復静注 <sup>c</sup> 3 mg/kg	15.5 (11.0 - 22.4)	41.6 (31.5 - 58.6)	NA	NA	056-247

なお、表 5 に示したように、新生児の FLCZ のクリアランス機能は発育途上であることから生後 2 週間において増加していることが示されている。早産児の生後 24 時間以内および集中治療を受けている生後 3 日に、FLCZ6 mg/kg を 72 時間毎に静脈内投与した 056-375 試験において、FLCZ のクリアランスは生後 2 週間で腎機能の発達に従い、生後 1 日目、1 週目および 2 週目でそれぞれ 10、13 および 20 mL/h/kg に上昇することが示された。AUC<sub>72</sub> および Cmax は第 1 週目で上昇し、第 2 週目では減少する傾向がみられたことから、生後 2~4 週間までの患児には 48 時間毎に投与することが推奨された。さらに、カンジダ症の治療または予防を目的とした FLCZ を静脈内投与されている受胎後 23~42 週、生後 120 日未満の新生児を対象とした 2 本の臨床試験において母集団薬物動態解析の結果から、一定の曝露量を得るために必要な 1 日当りの投与量の推定値は、早産児および正期産新生児のいずれにおいても、生後 2 週間まで、3~4 週間までおよび 4 週間以上の順に上昇した<sup>薬物動態 7)</sup>。したがって、一定の曝露量を得るためには、生後 2 週間までの患児には 72 時間毎、生後 2~4 週間までの患児には 48 時間毎に投与することが推奨される。

表 5 新生児における薬物動態パラメータ (056-375 試験、平均値±標準偏差および例数)

年齢	用法・用量	評価日	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-72h</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	CL ( $\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$ )	Vd ( $\text{mL}/\text{kg}$ )
早産児 生後 24 時 間以内	反復静注 6mg/kg 3 日間隔	第 1 日	5.52±1.61 n=12	73.6 n=7	271±51.8 n=11	10.8±3.8 n=7	1180±144 n=7
		第 7 日	12.8±4.04 n=10	53.2 n=9	490±146 n=10	13.1±4.1 n=9	1180±611 n=9
		第 13 日	9.96±3.43 n=5	46.6 n=4	360±166 n=4	20.0±11.1 n=4	1330±279 n=4

また、藤井らの報告<sup>薬物動態 4)</sup>における日本人小児患者に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であった。同試験において、静注剤 3 mg/kg を新生児 (生後 11.3±2.6 日) 6 例に単回投与、細粒剤 3 mg/kg を新生児 (生後 15 日) 1 例に 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、 $t_{1/2}$ は静注時で 37.4 時間、経口投与時で 41.2 時間と算出され、小児で得られた 23.1 時間および 21.0 時間と比較して長い傾向にあった。また、日本人未熟児 1 名を含む新生児 (生後 7~14 日) 6 名に FLCZ3 mg/kg を静脈内投与したときの  $t_{1/2}$ は 37.4~41.2 時間<sup>用法用量 1)</sup>、日本人極低出生体重児 (生後 7~46 日) 4 例に FLCZ2 mg/kg を静脈内投与したときの  $t_{1/2}$ は 46.2~49.4 時間<sup>用法用量 2)</sup>と報告されており、日本人においても、新生児では半減期が長く投与間隔を調整する必要があることが示された。また、日本人極低出生体重児 (生後 7~46 日) 4 例から算出されたクリアランスは 15~20 mL/h/kg であり、056-375 試験で得られた値と同様であった。したがって、日本人小児用量を外国人小児用量と同様に設定することは可能であると考えた。

外国人成人および小児用量は、日本人成人および小児において同様の曝露量を得ることから、本邦における予防に対する効能・効果および用法・用量は、外国で承認されている予防に対する効能・効果および用法・用量と同様に設定することが可能であると考え。

したがって、成人の用量は海外承認用量および教科書などにおける推奨用量と同様に400mgを1日1回投与することが適切と考えた。また小児の用量は米国承認用量と同様に、成人の用量（400mg1日1回）と同様の曝露を得られる12mg/kgを1日1回とし、さらに治療の用量と同様に成人の1日量を超えないよう1日用量の上限を設定することが適切であると考える。ただし、小児の用量については、米国添付文書の「年長児では成人と同様のクリアランスである可能性を考慮する」という記載及び12mg/kg以下の用量での予防投与のエビデンス<sup>試験24)</sup>などを踏まえ、「適宜減量」との記載を設けることとした。

造血幹細胞移植患者における真菌感染症の予防投与の期間については、海外添付文書などを参考に、＜用法及び用量に関する使用上の注意＞において、下記のように注意喚起することとした。

#### 「用法及び用量に関連する使用上の注意」

##### 造血幹細胞移植患者における真菌感染症の予防

- 1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- 2) 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えてから7日間投与することが望ましい。

#### 投与開始および終了の目安の設定根拠

欧米で予防適応承認取得時に主要試験として取り扱われた056-167試験は以下の投与スケジュールで実施され、FLCZの有効性および安全性が確認された。この試験で設定された投与方法および欧米の添付文書を参考にし、予防投与期間の目安について「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起を行う。

#### 056-167 試験

投与開始：骨髄移植前処置（transplant conditioning regimen）の開始と共に予防投与も始める。

投与終了：最短14日間、もしくは好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えてから7日間のどちらか長い方。または、全身性真菌感染症を発症するまでとする。最長で10週間まで。

投与期間：FLCZ群の平均投与期間は23.2日間であり、約8割の症例で15日以上投薬が行われた。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

有効性に関しては、成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬及び予防薬として位置づけられていること、また、安全性に関しては、抗真菌薬として長年の使用経験が

集積されており、既に海外で骨髄幹細胞移植患者に対する真菌感染症の予防投与が使用されている実情を鑑みると、成人及び小児全般については、今回新たに調査を実施する必要はないと考える。

ただし、小児に関しては、国内の文献報告等から使用実態が乏しいと考えられる乳幼児については、乳児期では肝・腎機能をはじめとする諸臓器の発達が未熟なため、抗真菌薬の投与による各臓器への影響を与えることが懸念されることも踏まえ、引き続き国内における安全性情報を集積する必要があると考える。また、小児の予防投与に関する文献報告として、試験 24 及び 25 では小児用量より低い FLCZ 3mg/kg/日の用量が投与されていること等から、使用実態が乏しいと考えられる FLCZ の小児用量 (12mg/kg/日) 投与時の安全性情報、及び FLCZ は CYP 阻害作用を有することから併用薬投与時の安全性情報を収集する必要があると考える。

### (2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記 (1) を鑑みると、乳幼児については、臨床使用実態下における、併用薬投与時の情報も含めた安全性情報を収集するための調査が必要と考える。

### (3) その他、市販後における留意点について

上記 (1) を鑑みると、乳幼児について、臨床使用実態下における安全性情報について引き続き情報収集を行い、適宜、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

### 2. 要望内容における医療上の必要性について

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007, 京和樹画。
- 2) 吉田 稔, 急性骨髄性白血病に合併する感染症の近年の動向と治療, 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会合同シンポジウム抄録集 2006: pp28-29.
- 3) Kojima R et al. Incidence of Invasive Aspergillosis after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with a Reduced-Intensity Regimen Compared with Transplantation with as Conventional Regimen. *Biology of Blood and marrow Transplantation*. 2004;10:645-52.
- 4) Hamza NS et al. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantrecipients. *Bone Marrow Transplant*.2004; 34: 377-89.
- 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：各領域における深在性真菌症の診断・治療—ガイドライン理解のために— 2003.

- 6) Oliver A et al. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003; 101: 3365-72.
- 7) 久米 光ほか, 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖検報 (1990、1994、1998、2002 年版) の解析-. *真菌誌* 2006; 47:15-24.
- 8) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-21.
- 9) Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M: Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:111-2.

## 5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### 無作為化比較試験等

#### 【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】

- 1) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1545-52.
- 2) Bodey GP, Samonis G, Rolston K. Prophylaxis of candidiasis in cancer patients. *Semin Oncol* 1990; 17: 24-8.
- 3) Chandrasekar PH, Gatny CM. Effect of fluconazole prophylaxis on fever and use of amphotericin in neutropenic cancer patients. *Chemotherapy* 1994; 40: 136-43.
- 4) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51.
- 5) Rotstein-C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 331-40.
- 6) Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1995; 172: 1035-41.
- 7) Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
- 8) Yamaç K, Senol E, Haznedar R. Prophylactic use of fluconazole in neutropenic cancer patients. *Postgrad Med J* 1995; 71: 284-6.
- 9) Brammer KW. Management of fungal infection in neutropenic patients with fluconazole. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 546-50.
- 10) Egger T, Gratwohl A, Tichelli A, et al. Comparison of fluconazole with oral polyenes in the



- prevention of fungal infections in neutropenic patients. A prospective, randomized, single-center study. *Support Care Cancer* 1995; 3: 139-46.
- 11) Ellis ME, Clink H, Ernst P, et al. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 3-11.
  - 12) Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, et al. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *J Antimicrob Chemother*; 1993; 31: 973-84.
  - 13) Young GA, Bosly A, Gibbs DL, et al. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1208-13.
  - 14) Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, et al. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994; 73: 2099-106.
  - 15) Koh LP, Kurup A, Goh YT, et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002; 71: 260-7.
  - 16) Wolff SN, Fay J, Stevens D, et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 853-9.
  - 17) Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-13.
  - 18) Ito Y, Ohyashiki K, Yoshida I, et al. The prophylactic effect of itraconazole capsules and fluconazole capsules for systemic fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: A Japanese multicenter randomized, controlled study. *Int J Hematol* 2007; 85: 121-7.
  - 19) Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, et al. Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. *Haematologica* 1995; 80: 512-17.
  - 20) Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 317-25.
  - 21) Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008; 88: 588-95.
  - 22) Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for

prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39: 1407-16.

- 23) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007; 356: 348-59.

**【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】**

- 24) Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 330-37.

- 25) Groll AH, Just-Nuebling G, Kurz M, et al. Fluconazole versus nystatin in the prevention of candida infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 855-62.

**薬物動態**

- 1) Nahata MC, Brady MT. Pharmacokinetics of fluconazole after oral administration in children with human immunodeficiency virus infection. European Journal of Clinical Pharmacology 1995;48:291-3.
- 2) Lee JW, Seibel NL, Amantea M, et al. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. The Journal of Pediatrics 1992;120(6):987-93.
- 3) Saxén H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1993;54(3):269-77.
- 4) 藤井 良知, 松本 修三, 崎山 幸雄, 他. Fluconazole 細粒剤及び静注剤の小児科領域における深在性真菌症に対する臨床試験成績. The Japanese Journal of Antibiotics 1993;46(8):654(18)-85(49).
- 5) Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1985;28(5):648-53.
- 6) Shiba K, Saito A, Miyahara T. Safety and pharmacokinetics of single oral and intravenous doses of fluconazole in healthy subjects. Clinical Therapeutics 1990;12(3):206-15.
- 7) Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008;52(11):4043-9.
- 8) Wong S F, Leung M P, Chan M Y. Pharmacokinetics of fluconazole in children requiring peritoneal dialysis. Clinical Therapeutics 1997;19(5):1039-47.
- 9) Seay RE, Larson TA, Toscano JP, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. Pharmacotherapy 1995;15(1):52-8.
- 10) Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. European

Journal Clinical Microbiology and Infectious Disease 1994;13(4):325-9.

- 11) Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(8):717-23.

#### Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス

- 1) Robenshtok E, Gafter GA, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007; 25: 5471-589.
- 2) Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer 2002; 94: 3230-46.
- 3) Imataki O, Kami M, Kim SW, et al. Infections post transplant: A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplantation 2004; 33: 1173-9.
- 4) Fujita H, Yoshida M, Miura K, et al. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol 2009; 90: 191-8.
- 5) Yoshida M, Ohno R. Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey. Clin Infect Dis 2004; 39: S11-4.

#### 教科書等

- 1) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008. (福井 次矢, 黒川 清 (日本語版監修). ハリソン内科学 第3版 (原著第17版). 108章 造血細胞移植, 191章 真菌症の診断と治療, 196章 カンジダ症. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2009)
- 2) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.). Chapter 37, Systemic antifungal agents. 2005. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone.
- 3) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007, Section 5- Chapter 137-infectious Complications of HSCT. Section 12- Chapter 230-Principles of antifungal therapy. Chapter 231-Candida. Chapter 232-Cryptococcus Neoformans.

#### 学会又は組織等の診療ガイドライン

- 1) 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会 編. 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン (2009年)
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン

2007. 東京：協和企画；2007.

3) 米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン

Pappas PG, Carol A. Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35.

7.公知申請の妥当性について

- 1) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. Cancer 2000; 89: 1611-25.

8.効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

用法用量

- 1) 関 秀俊, 瀬野 晶子, 酒詰 忍, 他. 小児領域における Fluconazole 注射剤と細粒剤の臨床的検討. Jpn J Antibiot 1994;47(3):289(71)-95(77).
- 2) 近藤 昌敏, 伊藤 進, 磯部 健一, 他. 極低出生体重児におけるフルコナゾールの薬物体内動態について HPLC を用いた微量測定法による. 日本新生児学会雑誌 1995;31(4):885-9.

海外添付文書

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書 (カプセル)
- 3) 英国添付文書 (静注)
- 4) 英国添付文書 (懸濁剤 50mg)
- 5) 英国添付文書 (懸濁剤 200mg)
- 6) ドイツ添付文書 (カプセル) 英訳、原文
- 7) ドイツ添付文書 (静注) 英訳、原文
- 8) ドイツ添付文書 (懸濁剤) 英訳、原文
- 9) フランス添付文書 (カプセル 50mg) 英訳、原文
- 10) フランス添付文書 (カプセル 100mg) 英訳、原文
- 11) フランス添付文書 (静注) 和訳 (一部のみ)、原文
- 12) 英国添付文書 (懸濁剤 50mg) 英訳、原文
- 13) 英国添付文書 (懸濁剤 200mg) 英訳、原文

国内添付文書

- 1) ジフルカンカプセル
- 2) ジフルカン静注液