

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アステラス製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-228.1 II 228.2
	成分名 (一般名)	ミカファンギンナトリウム
	販売名	ファンガード点滴用 25mg ファンガード点滴用 50mg ファンガード点滴用 75mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児(新生児を含む) 通常、 <u>小児(新生児を含む)</u> 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。重症また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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性に	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦で、臨床上問題となる深在性真菌症は、カンジダ属、アスペルギルス属及びクリプトコック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、臓器移植後の患者及び自己免疫疾患の患者などの免疫機能が低下し、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たどることが多い。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦で現在市販されている全身性抗真菌薬のうち、新生児に適応を有するものはなく、実際の医療現場では、新生児での薬物体内動態、安全性、有効性の情報が十分無いままに使用されている状況がある。</p> <p>小児の深在性真菌症患者は増加傾向にあり、その多くは致死的な疾患であることから医療現場では大きな問題になっている。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名(企業名)	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)															
米国	販売名(企業名)															
	効能・効果															
	用法・用量															
	備考															
英国	販売名(企業名)															

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			
備考			

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 <small>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</small>	
		用法・用量 <small>（または用法・用量に関連のある記載箇所）</small>	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 <small>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</small>	
		用法・用量 <small>（または用法・用量に関連のある記載箇所）</small>	
ガイドラインの根拠論文			
備考			

	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 検索方法

データベース PubMed 及び Medline

検索時期 2011年9月12日

検索対象年 1950年以降

検索式 Miconazole and neonate or newborn

どちらのデータベースからも 37 論文がヒットした。このうちアスペルギルスに対する臨床効果に関するケースレポートが 1 件のみあった。

<海外における臨床試験等>

1) アスペルギルスに関する Miconazole を使用した治療報告は 1 報あり、安全性の結果については、カンジダに対する治療時にも当てはめられるため、関係する論文と判断して掲載した。

Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin.¹⁾

Santos RP, Sanchez PJ, mejias A, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:364-366

在胎 24 週 651g にて出生した男児。敗血症疑いにて Ampicilline、Cefotaxime 及び Vancomycin を 10 日間、Metronidazole、erythromycin 及び nystatin を 2 日間投与、Fulvicazole の予防投与を行った。日齢 10 日にアスペルギルス皮膚炎を疑い Amphotericin B lipid complex の投与を開始した。日齢 13 日に抗真菌剤を Liposomal Amphotericin B、Voriconazole 及び Caspofungin に変更した。日齢 22 日の培養で *Aspergillus Fumigatus* が残存しており、日齢 29 日に Caspofungin から、Miconazole(8mg/kg every 24hours iv)に変更した。日齢 39 日には培養陰性となり、9 週で皮膚も改善した。Miconazole 使用 11 日目の薬物動態も検討した。C_{max} 17.3 μg/mL、Trough concentration 4.8 μg/mL、T_{1/2} 12 時間、volume of distribution 0.5L/kg、clearance 29.4mL/h/kg、AUC 229 μg·h/mL であった。投与中止に至る様な副作用は認めなかった。

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

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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（上記（1）以外）について

1) 小児に対する市販後調査²⁾ 別紙参照

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 一般に医療現場においては、新生児の治療は、菌種に関係なく深在性真菌症が疑われた段階で、抗真菌剤投与を始めるが、その多くは、カンジダ属による真菌症と考えられるため、新生児に対して、カンジダ属に対する適応取得することは、妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 薬物動態，有効性・安全性の観点に基づく変更理由を以下に述べる。

<薬物動態>

本邦におけるカンジダ症に対する治療として成人では 50mg（力価）を、重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて 300mg まで 1 日 1 回点滴静注することができる。一方、小児においては、1mg/kg（力価）を、重症又は難治性カンジダ症には症状に応じて 6mg/kg まで 1 日 1 回点滴静注することができる。

本剤の成人から小児への適応拡大の申請に当たり本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果、成人用量を体重換算することで、小児は成人と同様の暴露量を得ることが確認された。さらに有効性及び安全性の結果から、上記の小児の用法・用量を設定した。また、同申請時に、日本人と外国人の薬物動態を比較した結果、成人と同様に小児においてもその薬物動態は類似していることを確認している。

低出生体重児や新生児における薬物動態試験は、表 1 に示すように海外で 3 試験、日本で 1 試験が報告されている。感染症が疑われる患者や感染症予防のために本剤が投与され、在胎週令はいずれも 40 週以下、体重は 540g～4500g の範囲であった。投与量は、海外試験では 0.75mg/kg～15mg/kg、日本の試験では 1mg/kg の 1 用量であり、海外の 1 試験を除き点滴時間は 60 分であった。

新生児の被検者からの採血であったが、4～5時点の採血が実施されており、薬物動態パラメータが算出されている。

表 1 報告されている低出生体重児や新生児における薬物動態試験

試験実施国	米国 ³⁾	米国 ⁴⁾	米国 ⁵⁾	日本 ⁶⁾
年齢	早産児	生後48時間～生後120日	生後48時間～120日の早産児	生後12～24時間の極低出生体重児
対象疾患	真菌感染症疑い	真菌感染症疑い	カンジダ血症または侵襲性カンジダ症	真菌感染症予防
在胎週数	平均値 26.4週 (24～34週)	中央値 27.0週 (25.9～28.5週)	中央値 27.3週 (24～40週)	平均値 29.3週 (24.1～34.4週)
受胎後週数	平均値 32.3週 (28～39週)	中央値 28.3週 (27.3～30.9週)	—	—
体重	平均値 1497g (1080～2014g)	中央値 775g (670～925g)	中央値 1210g (540～4500g)	平均値 1052g (624～1476g)
例数	体重>1000g 18例, 体重500-1000g 5例 (0.75mg/kg群)	12例	体重1000g以上7例, 体重1000g未満 6例	体重1000～1500g 13例, 体重1000g未満 12例
投与量	0.75, 1.5, 3mg/kg	15mg/kg	7mg/kg (体重1000g以上), 10mg/kg (体重1000g未満)	1mg/kg
点滴時間	30分	60分	60分	60分
採血ポイント	投与前, 0.5, 2, 8, 12, 24時間	投与前, 1, 3～6, 8～12, 18～24時間	投与前, 1, 2～4, 8～12, 20～24時間	2, 8, 12, 24時間
解析方法	ノンコンパートメント解析	母集団解析 (2コンパートメントモデル)	ノンコンパートメント解析	1コンパートメントモデルによる解析
定量方法及び感度	LC, 定量下限 50ng/mL	LC/MS, 定量下限50ng/mL	LC, 定量下限 50ng/mL	LC, 定量下限 —
備考	ISN: 99 0-063		ISN: 9463-CL-2104	

— : データなし, ISN : 国際試験番号

各試験で得られた血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)、クリアランス(CL)、半減期($t_{1/2}$)及び分布容積(V_{dss})を表 2 に示す。参考として、海外及び日本で実施された小児試験の薬物動態パラメータを表 3 に示した。なお、点滴時間が試験間で同一でなく、日本の試験においては最初の採血時点が点滴終了後 1 時間経過しており C_{max} が報告されていないことから、 C_{max} は表中には記載していない。

海外試験では、AUC は投与量の上昇に伴って増大し、CL は投与量 0.75～15mg/kg の範囲で大きな差はなく、新生児においても本剤の薬物動態はほぼ線形と考えられた。海外新生児の CL 及び $t_{1/2}$ の平均値は 0.4～0.65mL/min/kg 及び 7.8～11.4 時間、海外小児の CL 及び $t_{1/2}$ の平均値は 0.304mL/min/kg 及び 13.6 時間であり、CL は小児に比べ新生児が高く、 $t_{1/2}$ は短い傾向であった。日本人新生児では 1mg/kg の 1 用量であるが、CL 及び $t_{1/2}$ の平均値は 1.48mL/min/kg 及び 6.7 時間、日本人小児の CL 及び $t_{1/2}$ の平均値は 0.286mL/min/kg 及び 13.1 時間であり、海外試験と同様に CL は小児に比べ新生児が高く、 $t_{1/2}$ は短い傾向にあった。

海外新生児と日本新生児の薬物動態を比較すると、日本人新生児の CL はやや高い傾向にあったが、半減期はほぼ同程度であった。

日本人新生児の薬物動態の報告は 1 試験のみであり、本報告のみで日本人新生児の薬物動態を結論づけることは困難であるが、海外での新生児と小児試験の結果も合わせて考察すると、日本人新生児の暴露量は日本人小児より低くなると考えられる。一方、小児の用法・用量は、1mg (力価) /kg を 1 日 1 回点滴静注であるが、1 日 6mg (力価) /kg を上限として症状に応じて増量できるため、小児と同じ用法・用量で有効性が期待できると考えられる。また、安全性に関しては、小児の暴露量を超える可能性は少なく、新生児に同じ用法・用量を適応しても問題ないと考えられる。

なお、欧州においても、小児と新生児は、同じ用法・用量となっている。

表 2 海外及び国内で報告されているミカファンギンの新生児における薬物動態パラメータ

試験実施国	投与量	CL(mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	V_{dss} (L/kg)
米国 ³⁾	0.75mg/kg	0.650±0.300 (5)	8* (6)	19.0±7.3 (5)	0.40±0.12 (5)
	1.5mg/kg	0.643±0.148 (6)	7.8* (6)	34.5±5.6 (6)	0.44±0.06 (6)
	3.0mg/kg	0.652±0.177 (5)	8.2* (6)	69.0±19.2 (5)	0.47±0.15 (5)
	All	0.648±0.202	8.3*	—	0.43±0.11
米国 ⁴⁾	15mg/kg(<1000g)	0.622±0.25 (7)	—	412.7±121.4 (7)	1.637±0.657 (7)
	15mg/kg(≥1000g)	0.510±0.054 (5)	—	472.2±49.6 (5)	1.344±0.141 (5)
	15mg/kg(All)	0.575±0.196	—	437.5±99.4	1.515±0.516
米国 ⁵⁾	7mg/kg	0.4±0.2 (6)	11.4±3.5 (6)	307.6±173.7 (6)	0.3907±0.1283 (6)
	10mg/kg	0.6±0.2 (6)	10.6±3.2 (6)	308.0±100.6 (6)	0.5095±0.0766 (6)
	All	0.5±0.2	11.0±3.2	—	0.4501±0.1183

日本 ⁶⁾	1mg/kg(<1000g)	1.63±0.67 (12)	6.3±2.1 (12)	—	0.81±0.23 (12)
	1mg/kg(1000-1500g)	1.35±0.88 (13)	7.1±2.2 (13)	—	0.72±0.31 (13)
	1mg/kg(All)	1.48±0.78	6.7±2.2	18.8±11.4**	0.76±0.28

各パラメータは各試験の報告値を基に単位を合わせて平均値±SDで標記した。()内は例数。
 — : データなし、*調和平均値、**実測値を基に算出したパラメータ

表3 日本人小児及び米国人小児患者にミカファンギンを1日1回反復静脈内投与した時の定常状態での薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	人種	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vdβ* (L/kg)	CLt* (mL/min/kg)
0.5	日本人	—	—	—	—
	米国人	28.2±7.6 (11)	12.5±3.8 (16)	0.331±0.123 (11)	0.292±0.116 (11)
1.0	日本人	—	13.0±1.8 (7)	—	—
	米国人	52.1±15.3 (10)	17.0±10.6 (11)	0.479±0.339 (10)	0.330±0.120 (10)
1.5	日本人	—	—	—	—
	米国人	100.6±28.6 (8)	12.9±5.4 (10)	0.306±0.131 (8)	0.275±0.112 (8)
2.0	日本人	—	12.3±1.9 (9)	—	—
	米国人	94.3±36.5 (5)	12.2±2.0 (8)	0.442±0.171 (5)	0.407±0.179 (5)
3.0	日本人	—	14.4±3.2 (8)	—	—
	米国人	190.5±54.9 (5)	13.2±2.6 (5)	0.305±0.064 (5)	0.278±0.094 (5)
4.0	日本人	—	—	—	—
	米国人	301.9±85.3 (4)	13.5±4.1 (7)	0.269±0.072 (4)	0.235±0.075 (4)
6.0	日本人	—	11.3 (1)	—	—
	米国人	—	—	—	—
全投与量	日本人	—	13.1±2.4 (25)	0.357±0.100 (19)	0.286±0.080 (19)
	米国人	—	13.6±5.9 (57)	0.365±0.202 (43)	0.304±0.122 (43)

— : データなし、* : 日本人の数値は posthoc パラメータ値、(平均値±S.D.)、()は例数
 小児申請 CTD2.7.2 表 2.7.2-5 及び 2.7.2-12 から一部を抜粋

<有効性・安全性>

低出生体重児や新生児における安全性・有効性に関する報告を、表4に示した。

1) 有効性

海外の文献では、新生児が対象に含まれる患者にミカファンギンを1～10mg/kg投与したときの有効性が報告されている^{7, 8, 9)}。極めて重症例である難治性カンジダ血症を対象とした1試験⁸⁾において、10mg/kg投与で有効性が示されているが、それ以外の試験において、真菌感染症(難治症例を含む)に対し、1～2mg/kg投与での有効性が示されており、その有効率は72.9～83.3%であった。

一方国内の文献では²⁾、新生児の真菌感染症に対して、1～3mg投与時の有効性が報告されており、その有効率は90%であった。

従って、特殊な重症疾患を除き、新生児のカンジダ症には、1～3mg/kg程度で有効性が期待できると考えられる。

2) 安全性

海外の文献では、新生児が対象に含まれる患者にミカファンギンを 0.75～15mg/kg 投与したときの安全性^{3, 4, 5, 7, 8, 9)}が報告されている。いずれの文献においても、本剤の忍容性に問題となる所見は認めていない。

一方、国内の文献では^{2, 6)}、新生児に 1～3mg 投与時の安全性が報告されており、国内においても本剤の忍容性に問題となる所見は認めていない。

上記の文献から、新生児に対して、少なくとも、国内既承認の小児に対する最大投与量である 6mg/kg までの用量の忍容性には問題がないものと考えられる。

以上の薬物動態、有効性及び安全性から、新生児のカンジダ症には、国内既承認の小児の用法用量と同様な通常 1mg (力価) /kg を 1 日 1 回点滴静注とし、疾患によっては、より高用量が必要な可能性があるため、少なくとも国内小児で安全性が確認されている 6mg/kg まで投与を可能とすることが妥当と考えた。

表 4 海外及び国内で報告されているミカファンギンの新生児に対する安全性・有効性データ

実施国	年齢	対象疾患	投与量	例数	安全性	有効性
米国 ³⁾	早産児	真菌感染症疑い	0.75, 1.5, 3mg/kg	>1000g : 18 例 500-1000g : 5 例	忍容性が確認された	—
米国 ⁴⁾	生後 48 時間～生後 120 日	真菌感染症疑い	15mg/kg	12 例	ミカファンギンに関連のある有害事象は認められなかった	—
米国 ⁵⁾	生後 48 時間～生後 120 日の早産児	カンジダ血症、侵襲性カンジダ症	7mg/kg (体重 1000g 以上), 10mg/kg (体重 1000g 未満)	1000g 以上 : 7 例 1000g 未満 : 6 例	忍容性が確認された	—
欧、米、アフリカ、アジア ⁷⁾	16 歳未満	侵襲性カンジダ症	2mg/kg	48 例 (0-4 週は 7 例)	忍容性が確認された	72.9% (35/48 例)

米国 ⁸⁾	極低体重 出生児	難治性カンジダ血症	10mg/kg	19例	投薬に直接関連する有害事象は認められなかった	63.9% (12/19例)
北米、ブラジル、アフリカ、南米、欧 ⁹⁾	小児、新生児、成人	新たに診断されたもしくは難治性のカンジダ血症	50~100mg 体重40kg未満は1~2mg/kg	148例	ミカファンギンに関連のある重篤な有害事象は稀であった	83.3% (105/126例)
日本 ⁶⁾	生後12~24時間の極低出生体重児	真菌症感染予防	1mg/kg	体重1000~1500g 13例, 体重1000g未満 12例	忍容性が確認された	—
日本 ²⁾	出生後4週未満	真菌感染症	1~3mg/kg	18例	他の年齢層に比べ副作用発現率は低かった	90.0% (9/10例)

— : データなし

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦で、临床上問題となる深在性真菌症は、カンジダ属、アスペルギルス属及びクリプトコック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、臓器移植後の患者及び自己免疫疾患の患者などの免疫機能が低下し、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たどることが多い。さらに、小児の深在性真菌症患者は増加傾向にあり、その多くは致死的な疾患であることから医療現場では大きな問題になっている。

しかしながら、本邦で現在市販されている全身性抗真菌薬のうち、新生児に適応を有する薬剤はなく、実際の医療現場では、新生児での薬物体内動態、安全性、有効性の情報が十分無いままに使用されている状況がある。この中でミカファンギンのみが、新生児真菌症への適応が欧州で承認されていることから本剤は、新生児に対する治療薬の一つとなり得る。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

5. 備考

<その他>

1) 本剤の新生児に関する要望は前述の如く妥当と考えているが、新生児医療の現場における問題の多くは、新生児に対する薬物体内動態、有効性、安全性の情報が十分に提供されていないことであり、医療現場では、これらの情報を早期に必要とされている。

本剤は既に本企業見解の「(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について」の<要望用法・用量について>に記載したような国内外の新生児に対する薬物動態、有効性、安全性のデータが存在している。従って、これらのデータのうち、必要なデータを添付文書に記載するとともに、添付文書中の<【用法・用量】><用法・用量に関連する使用上の注意>および【使用上の注意】6.小児等への投与>に記載されている文章を適切な表現に改訂する事で、迅速に医療現場に対して新生児に関する情報を提供することが可能となり、新生児医療の問題解決に貢献できるのではないかと考える。

なお、要望された学会からも上述の添付文書改訂での対応に了解が得られている。

6. 参考文献一覧

1) Santos RP, Sanchez PJ, mejias A, et.al. Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 364-366

2) 社内報告書(小児に対する調査に関する資料)

3) Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110-1115

4) Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et.al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr infect Dis J* 2009; 28:412-415

5) Benjamin DKJr, Smith PB, Arrieta A, et.al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:93-99

6) Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr infect Dis J* 2009;28: :840-842

7) Flavio Queiroz-Telles, Eitan Berezin, Guy Leverger, et.al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with intensive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820-826

8) Natarajan G, Lulic-Botica M, Arand JV. Refractory neonatal candidemia

and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;9:738-743

9) Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, et.al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:654-661