

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>		
<p>優先順位</p>	<p>4位 (全 4 要望中)</p>		
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Micafungin Sodium</p>	
	<p>販売名</p>	<p>ファンガード点滴用 25mg</p>	
	<p>会社名</p>	<p>アステラス製薬株式会社</p>	
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児未熟児新生児学会 日本小児感染症学会</p> <p>(選定理由) 新生児・低出生体重では深在性真菌症の発症頻度がたかく、重症化しやすいにもかかわらず、適応薬品がないため。</p>	
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>	
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>アスペルギル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</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。重症または難治性アスペルギルス症には症状におうじて増量できるが、1日 6mg(力価)/kg を上限とする。</p>	
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <div data-bbox="373 349 1203 421" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） </div> <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 新生児の深在性真菌症は、新生児集中治療室に入院した児にとっては非常に重要な感染症である。免疫能の未熟性という特殊性と基礎疾患の重篤な際に発症する例が多いため特異的な症状が見られないことがおおく、その診断も難しい。真菌血症または侵襲性真菌感染症は極低出生体重児の 1.6－9%に、超低出生体重児の 4-15%にみられると言われている。そのうち 40%の児が死亡するといわれている ¹⁾ 。また生存しても後障害率がたかく、早期に診断し適切に治療することが必要である。	<p>2. 医療上の有用性</p> <div data-bbox="373 1081 1362 1133" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない </div> <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input type="checkbox"/> ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 深在性真菌症は、診断・治療ともに困難であり死亡率が高い疾患であり、内科・外科・小児科・産婦人科など幅広い領域に見られる ²⁾ 。内臓真菌症のうち 10 歳代以下が 7.6%を占めているにもかかわらず、国内で小児適応を取得している抗真菌剤は、アンホテリシン B 内服剤と、ミカファンギンナトリウムの 2 剤のみである。しかしこれらも新生児、低出生体重児にたいしては、安全性は確立してないとされている。上述したごとく新生児、特に早産児は、深在性真菌症にかかりやすく、急激に悪化する可能性が高いにもかかわらず、治療できる薬がないのが現状である。新生児は、腎機能・肝機能が未熟であり、その代謝と排泄をつかさどる臓器に影響をあたえることがあるので、副作用のモニタリングを確実に実行する必要がある。ミカファンギンは欧州では既にカンジダ症に対しては新生児を含めた小児適応を取得しており、本邦でも早期に新生児にも適応を拡大する必要がある。

備考	

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 style="text-align: center;"> <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 style="text-align: center;">〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">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 rowspan="4" style="text-align: center;">英国</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 rowspan="4" style="text-align: center;">独国</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 rowspan="4" style="text-align: center;">仏国</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 rowspan="4" style="text-align: center;">加国</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 rowspan="4" style="text-align: center;">豪国</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> </tbody> </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）		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	
	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 style="text-align: center;"> <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 style="text-align: center;">〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="text-align: center;">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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）																																																							
	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）																																																									

	米 国	ガイドラ イン名	小児・新生児のガイドラインはないため成人のガイ ドラインを示す。 IDSA ガイドライン Treatment of Aspergillosis'Clinical Practice Guidelines of the Infectious Disease Society of America.	
	効能・効 果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	侵襲性肺アスペルギルス症、侵襲性上顎洞炎、気管 気管支アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギ ルス症、中枢神経系アスペルギルス症、心臓アウペル ギルス症、アスペルギルス骨髄炎・化膿性関節炎、 アスペルギルス眼炎、皮膚アスペルギルス症、アス ペルギルス腹膜炎、アスペルギローマ、慢性空洞性 肺アスペルギルス症、アレルギー性気管支アスペル ギルス、アレルギー性アスペルギルス上顎洞炎		
	用法・用 量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所)		第 I 選択薬	代替薬品
	侵襲 性肺 アス ペル ギル ス症	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)	
	侵襲 性上 顎洞 炎、	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)	
	気管 気管 支 アス ペル	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter),	

			ギルス症		<u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			慢性壊死性肺炎 アスペルギルス症	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1 day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			中枢神経系アスペルギルス症	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1 day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			心臓アスペルギルス症	a	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			アスペルギルス骨髄炎、化膿性関	a	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends

			節炎		upon formulation)
			アスペルギルス眼炎	Intraocur AMB indicated with partial virectomyl	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depend upon formulation)
			皮膚アスペルギルス症	a	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			アスペルギルス腹膜炎	a	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			経験的抗真菌療法	For empirical antifungal therapy, L-AMB(3mg/kg/day IV), caspofungin(70mg day1 IV and 50mg IV thereafter), itraconazole (200mg every day), voriconazole(6mg/kg iv every 12h for	

				1 day, followed by 3mg/kg iv every 12h: oral dosag) is 200mg every 12h)	
			アスペルギローマ	治療なし、または外科手術	Itraconazole or voriconazole, L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			慢性空洞性肺炎	Itraconazole or voriconazole	L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLC(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)
			アレルギー性気支肺炎	Itraconazole	Voriconazole(200mg PO every 12H) or posaconazole (400mg PO BID)
			アレルギー性肺炎	治療なしまたは itraconazole	ほとんどデータがない

		ギルス上顎洞炎		
		予防投与	Posaconazole(200mg every 8h)	Itraconazole (200mg every 12H IV for 2days,then 200mg every 24H IV) or itraconazole(200mg PO every 12h); Micafungin(50mg/kg)
		a: 多くの症例報告では AMB を使用している。		
		ガイドラインの根拠論文	Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Disease Society of America. ³⁾ Thomas J Walsh, Elias J. Anisise, Dovid W Denning, et.al Clinical Infectious Disease 2008;46:327-360	
		備考	新生児・小児のガイドラインはないため、成人のガイドラインについて記載する。	
英国 m		ガイドライン名	白血病、血液幹細胞移植患者における抗真菌剤使用についての欧州ガイドライン	
		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)	ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever	
			Daily dose	Level of recommendation
		Liosomal amphotericin B	3mg/kg	A
		Caspofugin	50mg	A
		Amphotericin B colloidal dispersion	4mg/kg	B
		Amphotericin B Lipid complex	5mg/kg	B
		Itraconazole	200mg IV	B

		<table border="1"> <tr> <td>Voriconazole</td> <td>2x3mg/kg IV</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td><u>Micafungin</u></td> <td>100mg</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Amphotericin B deoxycholate</td> <td>0.5-1mg/kg</td> <td>B/D#</td> </tr> <tr> <td>Fluconazole</td> <td>400mg IV</td> <td>C</td> </tr> </table> <p># 腎毒性のリスクがなければ B、リスクがあれば D A:効果、臨床的利益ともに強いエビデンスあり B:効果には高度~中等度のエビデンスはあるが、臨床的利益には限定的である。 C:効果に十分なエビデンスがないか、効果がその副作用またはコストををうわまっていない D:効果がないとの中等度のエビデンスまたは副作用に関しての中等度のエビデンスがある E:効果がないまたは副作用に関して高度のエビデンスがある</p>	Voriconazole	2x3mg/kg IV	B	<u>Micafungin</u>	100mg	B	Amphotericin B deoxycholate	0.5-1mg/kg	B/D#	Fluconazole	400mg IV	C
Voriconazole	2x3mg/kg IV	B												
<u>Micafungin</u>	100mg	B												
Amphotericin B deoxycholate	0.5-1mg/kg	B/D#												
Fluconazole	400mg IV	C												
	ガイドラインの根拠論文	<p>Micafungin に関する根拠論文は以下の二つの論文より評価は B II になった。</p> <p>①Caspofungin vs micafungin for empirical therapy I adult neutropenic patients with persisitent fever; a retrospective analysis.⁴⁾ Kubiak X. In:48th ICAAC;2008.Washinton DC,2008</p> <p>北米のセンターでの Caspofungin (n161)と Micafungin(n 173)の比較研究である。死亡率は 7.5% VS7.4%で侵襲性真菌感染症の率は 10.6%vs13.7%と 2 群間に有意な差はなかった。</p> <p>②Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent,on invasive fungal infection in patients with hematological disorders.⁵⁾ Tamura k, Urabe A, Yoshida M, et al. Leuk Lymphoma 2009;50:92-100</p> <p>87 の日本のセンターにおいて 277 人の好中球減少成人（うち 3 分の 1 は血液幹細胞移植患者）について、後方視的研究をした。48 時間以上続く発熱（88 人）または侵襲性真菌感染症とかがえられた患者（63 人）に対して Micafungin 50-150mg を投与した。効果はこれまでの経験的治療群の効果とかわりなく、全体での効果は 80.7%で、経験的治療群に相当</p>												

		<p>する患者の効果は 86.3% (44/51) であった。薬剤関連性の副作用は 27%にみられ (そのうち 81%は肝障害)、重大な障害も 4.3%に見られた。</p>																														
	備考	<p>新生児・小児のガイドラインはないため、成人のガイドラインについて記載する。</p>																														
独 国	ガイドライン名	<p>白血病、血液幹細胞移植患者における抗真菌剤使用についての欧州ガイドライン</p>																														
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>																															
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Daily dose</th> <th>Level of recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liosomal amphotericin B</td> <td>3mg/kg</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Caspofugin</td> <td>50mg</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Amphotericin B colloidal dispersion</td> <td>4mg/kg</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Amphotericin B Lipid complex</td> <td>5mg/kg</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Itraconazole</td> <td>200mg IV</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Voriconazole</td> <td>2x3mg/kg IV</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td><u>Micafungin</u></td> <td>100mg</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Amphotericin B deoxycholate</td> <td>0.5-1mg/kg</td> <td>B/D#</td> </tr> <tr> <td>Fluconazole</td> <td>400mg IV</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p># 腎毒性のリスクがなければ B、リスクがあれば D A:効果、臨床的利益ともに強いエビデンスあり B:効果には高度~中等度のエビデンスはあるが、臨床的利益には限定的である。 C:効果に十分なエビデンスがないか、効果がその副作用またはコストををうわまっていない D:効果がないとの中等度のエビデンスまたは副作用に関しての中等度のエビデンスがある</p>		Daily dose	Level of recommendation	Liosomal amphotericin B	3mg/kg	A	Caspofugin	50mg	A	Amphotericin B colloidal dispersion	4mg/kg	B	Amphotericin B Lipid complex	5mg/kg	B	Itraconazole	200mg IV	B	Voriconazole	2x3mg/kg IV	B	<u>Micafungin</u>	100mg	B	Amphotericin B deoxycholate	0.5-1mg/kg	B/D#	Fluconazole	400mg IV	C
	Daily dose	Level of recommendation																														
Liosomal amphotericin B	3mg/kg	A																														
Caspofugin	50mg	A																														
Amphotericin B colloidal dispersion	4mg/kg	B																														
Amphotericin B Lipid complex	5mg/kg	B																														
Itraconazole	200mg IV	B																														
Voriconazole	2x3mg/kg IV	B																														
<u>Micafungin</u>	100mg	B																														
Amphotericin B deoxycholate	0.5-1mg/kg	B/D#																														
Fluconazole	400mg IV	C																														

		E:効果がないまたは副作用に関して高度のエビデンスがある
	ガイドラインの根拠論文	<p>Micafungin に関する根拠論文は以下の二つの論文より評価は BII になった。</p> <p>① Caspofungin vs micafungin for empirical therapy I adult neutropenic patients with persisitent fever; a retrospective analysis.⁴⁾ Kubiak X. In:48th ICAAC;2008.Washinton DC,2008</p> <p>北米のセンターでの Caspofungin (n161) と Micafungin(n 173)の比較研究である。死亡率は 7.5% VS7.4%で侵襲性真菌感染症の率は 10.6%vs13.7%と 2 群間に有意な差はなかった。</p> <p>② Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent,on invasive fungal infection in patients with hematological disorders.⁵⁾ Tamura k, Urabe A, Yoshida M, et al. Leuk Lymphoma 2009;50:92-100</p> <p>87 の日本のセンターにおいて 277 人の好中球減少成人（うち 3 分の 1 は血液幹細胞移植患者）について、後方視的研究をした。48 時間以上続く発熱（88 人）または侵襲性真菌感染症とかがえられた患者（63 人）に対して Micafungin 50-150mg を投与した。効果はこれまでの経験的治療群の効果とかわりなく、全体での効果は 80.7%で、経験的治療群に相当する患者の効果は 86.3%（44/51）であった。薬剤関連性の副作用は 27%にみられ（そのうち 81%は肝障害）、重大な障害も 4.3%に見られた。</p>
	備考	新生児・小児のガイドラインはないため、成人のガイドラインについて記載する。
仏国	ガイドライン名	白血病、血液幹細胞移植患者における抗真菌剤使用についての欧州ガイドライン
	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	ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)		Daily dose	Level of recommendation
		Liosomal amphotericin B	3mg/kg	A
		Caspofugin	50mg	A
		Amphotericin B colloidal dispersion	4mg/kg	B
		Amphotericin B Lipid complex	5mg/kg	B
		Itraconazole	200mg IV	B
		Voriconazole	2x3mg/kg IV	B
		<u>Micafungin</u>	100mg	B
		Amphotericin B deoxycholate	0.5-1mg/kg	B/D#
		Fluconazole	400mg IV	C
		<p># 腎毒性のリスクがなければ B、リスクがあれば D A:効果、臨床的利益ともに強いエビデンスあり B:効果には高度~中等度のエビデンスはあるが、臨床的利益には限定的である。 C:効果に十分なエビデンスがないか、効果がその副作用またはコストををうわまっていない D:効果がないとの中等度のエビデンスまたは副作用に関しての中等度のエビデンスがある E:効果がないまたは副作用に関して高度のエビデンスがある</p>		
ガイドラインの根拠論文	<p>Micafungin に関する根拠論文は以下の二つの論文より評価は B II になった。</p> <p>① Caspofungin vs micafungin for empirical therapy I adult neutropenic patients with persisitent fever; a retrospective analysis.⁴⁾ Kubiak X. In:48th ICAAC;2008.Washinton DC,2008 北米のセンターでの Caspofungin (n161) と Micafungin(n 173)の比較研究である。死亡率は 7.5% VS7.4%で侵襲性真菌感染症の率は 10.6%vs13.7%と 2 群間に有意な差はなかった。</p> <p>② Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent,on invasive</p>			

		<p>fungal infection in patients with hematological disorders.⁵⁾</p> <p>Tamura k, Urabe A, Yoshida M, et al. Leuk Lymphoma 2009;50:92-100</p> <p>87の日本のセンターにおいて277人の好中球減少成人（うち3分の1は血液幹細胞移植患者）について、後方視的研究をした。48時間以上続く発熱（88人）または侵襲性真菌感染症とかがえられた患者（63人）に対してMicafungin 50-150mgを投与した。効果はこれまでの経験的治療群の効果とかわりなく、全体での効果は80.7%で、経験的治療群に相当する患者の効果は86.3%（44/51）であった。薬剤関連性の副作用は27%にみられ（そのうち81%は肝障害）、重大な障害も4.3%に見られた。</p>
	備考	<p>新生児・小児のガイドラインはないため、成人のガイドラインについて記載する。</p>
加 国	ガイドライン名	
	<p>効能・効果</p> <p>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	
	<p>用法・用量</p> <p>（または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪 州	ガイドライン名	
	<p>効能・効果</p> <p>（または効</p>	

	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関するものは 6 報のみで、臨床効果に関するものは、ケースレポートの 1 件のみであった。

Meta-analysis が 1 報、無作為化比較試験は 1 報、臨床試験は 7 報、症例報告 2 報であった。薬物動態試験は 6 報あった。

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化比較試験等

新生児アスペルギルスに関するランダム比較試験はなかった。

2) そのほかの臨床試験

海外における臨床試験は 8 報あった。この中には、カンジダ血症に関する臨床研究が 5 報ふくまれるが、Miconazole 薬物動態検査や、副作用に関係した記述があり、これらの論文は、アスペルギルスに対しての治療時にもあてはめられるため、関係する論文と判断して掲載した。

アスペルギルスに関する Miconazole を使用した治療報告は 1 報だけであっ

た。

Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin.⁶⁾

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

児は在胎 24 週 651g にて出生した女児。敗血症疑いにて Ampicilline Cefotaxime, Vancomycin 10 日間、Metronidazole 2 日間投与した。Fulconazole の予防投与もした。日齢 10 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 改善なく抗真菌剤を Liposome Amphotericin B と Caspofungin に変更した。日齢 22 日から Voriconazole を追加した。日齢 22 の場羽陽で *Asperigillus Fumigatus* が残存しており 日齢 29 に Caspofungin に変えて、Micafungin(8mg/kg every 24hours iv)に変更した。日齢 39 には培養陰性となり、9 週で皮膚も改善した。Micafungin 使用 11 日目薬物動態も検討した。Cmax 17.3mg/L Trough concentration 4.8mg/L T 1/2 17.8 時間、volume of distribution 0.5L/kg clearance 29.4mL/h/kg, AUC 229mg·h/L であった。明らかな副作用はみとめなかった。

Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Intensive Candidiasis.⁷⁾

Flavio Queiroz-Telles, Eitan Berezin, Guy Leverger, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820-826

【対象と方法】16 歳未満の全身性カンジダ症の症状を呈するもので、4 日以内に血液等からカンジダが培養されたものを対象とした。患者は Micafungin(体重 40kg 未満は 2mg/kg、40kg 以上は 100mg)または Liposomal Amphotericin B(3mg/kg)を double-blind でランダムにわけ 1 時間の静脈内投与する。真菌が残存または臨床所見の改善がなければ Micafungin は 4mg/kg(体重 40kg 以上なら 200mg)まで増量し、Liposomal Amphotericin B は 5mg/kg まで増量する。Liposomal Amphotericin B は腎障害(Cr が倍増または基礎値の 1mg/dl 以上)がみられれば 50%減量する。治療期間は、最低 2 週間で、カンジダ血症の患者は培養 2 回連続陰性確認、臨床症状消失後 1 週間は投与する。最大投与は 4 週間とする。

【結果】2003 年 1 月から 2005 年 12 月までで、欧州、北米、南米、アフリカインド、タイなど 27 研究施設から Micafungin 群 48 名 Liposomal Amphotericin B 群 50 名が登録された。新生児は 14 名(7vs 7) 未熟児出生は 19 名(10vs 9) であった。好中球減少などの基礎値、年齢分布に両群に差はなかった。治療成功率は Micafungin 群 72.9%(35/48) Liposomal Amphotericin B 群 76%(38/50) で、好中球減少状態で補正すると群間差は -2.4(95% CI:-20.1 to 15.3)であった。両群間にその効果に好中球減少の程度、患者の年

齢、未熟児出生などで差はなかった。両群の治療は問題なくおこなわれ、副作用発現については、治療中止をしなくてはならなかったのは Micafungin 群で 3.8%, Liposomal Amphotericin B 群 16.7%であった。(p=0.05,Fisher exact test)

【結論】 Micafungin は小児における侵襲性カンジダ症の治療に対して Liposomal Amphotericin B と同等の効果と同等の安全性がみとめられた。

Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants.

8)

Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Antimicro Agents Chemother 2010;54:2633-2637

【対象及び方法】 この分析は播種性カンジダ症と考えられ、Micafungin 0.75, 1.5, 3, 7, 10, 15 mg/kg を投与された 47 名を対象にした。薬は毎日 30 分から 1 時間で注射された。血中濃度は高速液体クロマトグラフィーで測定した。

【結果】 薬物動態は直線的に変化した。

	Vstd (L/70kg)	SCLstd (L/h/70k)	Kcp (1 h)	Kpc (1/h)	Weight
	10.3 ± 4.03	.080 ± 0.926	11.780 ± 7.350	7 800 ± .310	1297 ± 0. 13

mean ± SD

10mg/kg/day 投与は中枢神経系に発症した真菌感染をほぼ最大に低下させる Areas Under the Concentration-Time Curve(AUCs)の 82.6%となった。

Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants.⁹⁾

Benjamin DKJr, Smith PB, Arrieta A, et al. Clin Pharmacol Ther 2010;87:93-99

【対象および方法】 米国の 5 施設において生後 48 時間以降生後 120 日までのカンジダ血症または侵襲性カンジダ症の乳児を対象として Micafungin の反復する静脈投与の耐性と薬物動態についての検討である。1000g 以上の児(7 人)には 7mg/kg/day を 1000 g 未満の児(6 人)には、10mg/kg/day の Micafungin を中心静脈より 1 時間かけて静脈内投与する。これを 24 時間毎に 4 - 5 日間投与する。4 日目に PK 採取できなければ 5 日目におこなう。採血量は 500 μl までで、4 回目の投与前、投与終了 3 分後(投与 1 時間)、2-4 時間、8-12 時間、20-24 時間に 50-100 μl 採血する。

【結果】 副作用で死亡したり、投与を中止した症例はいなかった。

	AUC0-24 (mg·h/L)	T1/2	Cmax (mg/L)	CLss/wt (mL/min/kg)	Vdss/wt (mL/kg)

7mg/kg/day	307.6 ± 173.7	11.4 ± 3.5	26.6 ± 11.0	0.4 ± 0.2	390.7 ± 128.3
10mg/kg day	308.0 ± 100.6	10.6 ± 3.2	28.1 ± 9.2	0.6 ± 0.2	509.5 ± 76.6

mean ± SD

【結語】 Micafungin の 7mg/kg 10mg/kg 投与は、問題なく中枢神経投与のために適する濃度と考えられた。

Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy.¹⁰⁾

Natarajan G, Lulic-Botica M, Arand JV. J Perinatol 2009;9:738-743

ミシガン小児病院では侵襲性カンジダ症に対して、まず Lipid complex amphotericin B を投与し、48-72 時間で培養陽性時には Fluconazole、続いて高容量 Micafungin(10mg/kg)の投与をおこなう。

【対象及び方法】侵襲性カンジダ症の 29 名の早産児について、Fluconazole で治療できた早期反応群と高容量 Micafungin を使用する難治性カンジダ血症群の臨床像や検査結果の比較検討(Fisher's exact two tailed test and t-test)と Micafungin の効果と副作用を調べた。

【結果】難治性カンジダ症 19 名、早期反応群 10 名を比較した。在胎週数は 27 ± 3.1 と 27.8 ± 2.7 週であった。難治群は抗生剤をより長期に使用(14.5 ± 10.3 vs 7.1 ± 5)し、非カンジダアルビカンス感染がおおく(11(57.9%) vs 1(10%))カンジダ診断時の経管栄養 20ml/kg/day 以上の率が低く(21% vs 70%) 生存率は低かった(47.4% VS 80%)。投薬による直接的な副作用はみられなかったが、AST が 55 ± 39 から 94 ± 56 と高値をしめした。

Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates.¹¹⁾

Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pediatr infect Dis J 2009;28:412-415

新生児に使用する抗真菌剤の安全性と薬物動態を調べることは非常に重要である。Micafungin 15mg/kg/day という高容量における安全性と薬物動態を調べることが目的である。

【対象及び方法】生後 48 時間以上経過している 12 人の早産児で、全身性の感染症が考えられる者を対象とした。対象新生児は 15mg/kg/day を 5 日間投与する。血液サンプルは 4 または 5 回目に行う。

【結果】12 名の出生体重の中央値は 775g で、10 名は超低出生体重児(内 4 名は 750g 未満)であった。在胎週数の中央値は 27 週で、受胎後週数 28.3 週で検査に参加した。

	AUC	CL	Cmax	Vdss	Vdss	Vd β
--	-----	----	------	------	------	------

	(mg·h/L)	(mL/min/kg)	(mg/L)	(L)	(L/kg)	(L/kg)
全 体 (n=12)	437.5 ± 99.4	0.575 ± 0.196	38.4 ± 8.8	1.5 ± 0.5	1.515 ± 0.516	0.613 ± 0.282
<1000g (n=7)	412.7 ± 121.4	0.622 ± 0.250	38.6 ± 11.6	1.2 ± 0.5	1.637 ± 0.657	0.636 ± 0.370
>=1000g (n=5)	472.2 ± 49.6	0.519 ± 0.054	38.2 ± 3.3	1.8 ± 0.3	1.344 ± 0.141	0.581 ± 0.106

mean ± SD

The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants.¹²⁾

Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. *Pediat Infect Dis J* 2006;25:1110-1115

【対象および方法】 受胎後週数 40 週以下の早産児を対象とする。1000g 以上の体重の児は 18 名（各群 6 名）だった。これに加えて 5 名の 500 g から 1000 g の児が 0.75mg/kg/day のみで参加する。Micafungin は 0.75, 1.5, 3mg/kg を 30 分で静脈内投与する。採血は投与開始 2,8,12,24 時間目におこなう。濃度測定は高速液体クロマトグラフィーでおこなった。

【結果】 1000 g 以上の児の在胎週数は 26.4±2.4 週であった。投与による薬剤関連性の副作用は認めなかった。

	Cmax (μg/mL)	AUC0-24 (μg/h/mL)	CL (ml/h.kg)	T1/2 (h)	MRTstd (h)	VD (L/kg)
全体			38.9±12.1	8.3	11.6	0.43±0.11
0.75mg/kg	2.5±0.9	19.0±7.3	39.0±18.0	8.0	10.7	0.40±0.12
1.5mg/kg/ mg/ g	4. ±1.1	34 5±5.6	38.6 8 9	7.	11.	0.4 ±0.06
	9.3±5.3	69.0 19.2	39.1±10.6	8.2	12.0	0.47±0.15

mean ± SD

	T1/2(h)	Ke(1/h)	VDstd(L/kg)	Cl(mL/h/kg)
Neonate >1000g(n=15)	8.3±1.8	0.088±0.02	0.435±0.111	38.9±12.1
2-8 歳(N=33)	11.5 2.9	0.0 4±0.016	0. 35±0.1	22.5±8.6
9-17 歳(N=32)	13.4±3.8	0.05 ±0.018	0.243±0.074	15.1±6.3
成人(N=48)	1 .1±3.	0.055±0.01	0.256±0.052	14 6±3.4

mean ± SD

【結語】 3mg/kg に増量しても 1000g 以上の新生児は問題ない。また大きな小児や成人に比べると早産児における薬の半減期は短く、クリアランスは大きくなる傾向にある。

International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosis and refractory candidemia.¹³⁾

Ostrosky-Zeichner L, kontoyiannis D, Taffalli J, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:654-661

Micafunginは新しい抗真菌剤でカンジダ属に非常に有効な結果が vitro 活性で見られている。小児、新生児、成人の新たなまたは難治性のカンジダ症の患者を対象とした無比較、国際研究である。

【対象と方法】Micafunginの初回投与量はC. albicansの場合50mg(40kg未満なら1mg/kg)他の種類なら100mg(40kg未満なら2mg)とする。容量は増加させてもよい。

【結果】最大投与日数は42日間であった。142人が登録された。(Micafunginの投与は少なくとも5つの量があった)治療成功(管前または部分回復)は全体で83.3%であった。C. albicans 85.1%、C. blabrata 93.8%、C. parapsilosis 86.4%、C. tropicalis 83.3% Micafunginと関係した副作用はみられなかった。

【結語】Micafunginはカンジダ症の難治例や新規診断された症例に効果的で安全な薬として確証される。

<日本における臨床試験等>

Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants.¹⁴⁾

Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pediatr infect Dis J 2009;28: :840-842

【対象および方法】東京都立八王子小児病院新生児科に入院した極低出生体重児25人(13人は超低出生体重児)に対して、真菌感染症の予防のためご両親の承諾のもと生後12時間から24時間よりmicafungin 1mg/kg/dayを1時間で末梢静脈より点滴静注をおこなった。最大6週までで、気管内挿管や中心静脈栄養が必要でなくなるまでおこなった。採血は初回投与時に投与開始1、8、12、24時間と最終投与24時間後におこなった。測定は高速液体クロマトグラフィーを用いた。Micafunginの薬物血中動態の検討と反復投与による蓄積性の検討、予防効果及び副作用についても検討した。

【結果】

	Vd (L/kg)	Ke(1/hr)	T1/2 (hr)	CL(L/kg/hr)
1000g 未満	0.81±0.23	0.12±0.048	6.3±2.1	0.098±0.040
1000-1499g	0.72±0.31	0.11±0.033	7.1±2.2	0.081±0.053
全体	0.76±0.28	0.12±0.041	6.7±2.2	0.089 ± 0.047

Mean ± SD					
	C2(mg/L)	C24(mg/L)	AUC(0-24) (mg·hr/L)	Medication Tmes	Final C24 (mg/L)
全体	1.3±0.87	0.20±0.15	16.4±9.2	13±6	0.26±0.16

Mean ± SD

C2, Micafungin serum concentration 2hours after first medication; C24, Micafungin serum concentration 2hours after first medication; finalC24, Micafungin serum concentration 24urs after final medication

予防投与全例に真菌感染症および死亡症例はみられなかった。また明らかな腎機能異常、肝機能異常などの副作用はみとめられなかった。平均 13 回の投与で投与後 24 時間の血中濃度に明らかな差はなく、蓄積性の問題もないものとおもわれた。この投与量でカンジダおよびアスペルギルス属の MIC を十分越えている。

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

1) メタ・アナリシス

Safety of micafungin in pediatric clinical trials.¹⁵⁾

Arrieta AC, Maddison P, Groll AH. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ;30:e97-e102.

侵襲性カンジダ症にかかる小児患者は、非常に弱い患者であり、安全な治療が重要なかだいである。この研究の目的は 16 歳以下の小児患者における Micafungin の安全性を評価することである。その方法として薬物動態の評価や、侵襲性アスペルギルスやカンジダ症、そして抗真菌剤の予防投与など臨床試験を調査する。

【方法】副作用については欧州、米国、アジアから 6 つの臨床試験から報告されている。

【結果】Micafungin を一回以上投与されたものは 296 人で、平均年齢は 6.5 ± 5.1 才であった。66 人は 1 歳未満で、38 人は未熟児であった。その他も共通の状況は血液幹細胞移植(33.8%)、血液悪性腫瘍(29.1%) 約 40%の患者は好中球減少（絶対数で好中球 500 未満） micafungin の投与量の中央値は全体で 1.7mg/kg/day(0.4 – 8.6mg/kg) 4 週未満の新生児に限ると中央値 2mg/kg/day(0.8 – 7.7mg/kg)。治療期間の中央値は 15 日（1-425 日）臨床試験の間副作用については因果関係にかかわらなければ 93.2%にみられる。薬に関係した可能性のあるものは 26.7%であった。34%は重要な副作用に含まれ、そのうち 4.7%は試験薬に関連する可能性がある。試験薬は 7 名(2.4%)の患者で、副作用のため投薬が中止された。治療量や期間には関係ないようだ。肝機能障害を含めて、副作用は 3%以内で、年齢にも関係なかった。

【結語】 Micafungin は生命危機にある児をふくめてすべての年齢の子どもたちに十分投与できるくすりである。薬の副作用でたまに治療を中止することもありうる。

2) 総説

Safety of micafungin in infants: insights into optimal dosing.¹⁶⁾

Ascher S, Smith PB, Benjamin DG Jr. Expert Opin Drug Saf 2011;10:281-286.

侵襲性カンジダ症は、NICUにおいては、罹患、死亡にかかわる。Micafungin は小児科期後半や成人領域では安全に使用できるようになってきた。抗真菌剤は、非常に危険な重篤な状態にある未熟児にでよく使用されるため、Micafungin の安全性を知ることは重要である。この総説では、NICU における安全性の評価をし、侵襲性カンジダ症の治療における適切な投与量をリコメンドすることにある。著者らは、成熟児・未熟児すべて 10mg/kg/day の Micafungin が侵襲性カンジダ症の可能性のある治療法の一つである。安全性の報告は児の数は少ないが、高容量 Micafungin は安全で、児も耐用できる。

Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis.¹⁷⁾

Lutsar I, metsvaht T. Curr Opin Infec Dis. 2010;23:201-207

新生児敗血症の際に使用する薬剤の近年の薬物血中動態に関する総説

エキノカンディン系の薬を使用するレジメンは確立されていない。プレリミナリーデータでは Caspofungin 25mg/m², Micafungin 7mg/kg/day(1000g以上の児) 10mg/kg/day (1000g未満の児) を一日1回投与が、近年の適正投与量に近い方法と思われる。

Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Micafungin in adults ,children and neonate.¹⁸⁾

Catalan-Gonzalez M, Carlos Montejo-Gonzalez. Rev Iberoam Micol 2009;31:23-34

Micafungin は真菌細胞壁の合成に関与する 1,3-D-glucan synthase を阻害し、vitro の感受性ではカンジダ属アスペルギルス属によく効く。Micafungin は注射でしか投与できない。またこの薬は直線的な薬物動態をしめし、ほとんど毒性がない。サイトクローム P450 の基質にもあまりならず、アゾール系と比べて薬物相互作用がすくない。また腎障害、軽度から中等症の肝障害で減量の必要もない。

Antifungal Therapy in Children With Invasive Fungal Infections:A Systematic Review.¹⁹⁾

Cristopher CB, Pamela P, Tracey AO. *Pediatrics* 2007;119:772-784

これは小児に対するレビューである。侵襲性アスペルギルスに対しての小児の比較試験は少数しかない。それ以上に診断や治療効果の定義も定まっていない。研究の規模もちいさい。多くの小児の臨床試験のエンドポイントは臨床的治癒または改善である。治療効果はいろいろで、通常の Amphotericin B は 32%、Amphotericin lipid complex は 39-78%、Voriconazole は 60%、Caspofungin 70%、Micafungin 45%とされている。

Caspofungin と Micafungin は成人の他の抗真菌剤不応性のアスペルギルス症 Open-Label Trial において有効性を示している。比較対象試験は今日までおこなわれていない。このレビューでしめされた侵襲性真菌感染症の小児に対する抗真菌剤の投与量の recommendation は micafungin は 1-4mg/kg/day となっている。また副作用検討では、発熱・悪寒・嘔気・嘔吐といった infutsional toxicity は、よくみられるが、Fluconazole と Micafungin の比較では二群間に差はなかつたようである。

(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) **RED BOOK: 2009 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES - 28th Ed. (2009)** ²⁰⁾

(米国小児科学会が発行する小児科実地診療のハンドブック)

侵襲性アスペルギルス症に対して ポリコナゾールまたは高濃度アムホテリシンB が第一選択薬である。カスポファンギンは、侵襲性アスペルギルス症に対する救済療法として研究され成果はよい。イトラコナゾール単独投与が、軽度から中等度のアスペルギルス症の代替薬であるが、強い薬物相互作用と吸収の低さが問題である。ポリコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、カスポファンギンの小児における安全性と有効性のデータはあまりない。限局した侵襲病変部位においては外科的切除が必要な時がある。またアレルギー性気管支肺アスペルギルスに対しては副腎皮質ステロイドによる治療が行われている。

<日本における教科書等>

小児感染症学 (2007年) ²¹⁾

2003年に作成された深在性真菌症の診断治療ガイドラインのフローチャートにそって、経験的治療ではフルコナゾール、イトコナゾール、アンホテリシンBを、標的治療薬としてはフルコナゾールとアンホテリシンBの投与をおこなっておれば問題ない。これにはまだ記載されていないが、新しいキャンディン系の真菌剤であるミカファンギンは、カンジダ・アスペルギルスに対して抗真菌力に優れ、殺菌的に作用する。通常 4-6mg/kg/日、最大 300mg/日(分1)で投与する。最大耐用量検討試験では最大 8 mg/kg でも有害事象の上昇する副

作用はみられず、重篤なものはなかった。

(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) **IDSA 2009 年版ガイドライン (米国感染症学会) ²²⁾**

新生児アスペルギルスに関するガイドラインでの明らかな記載はない。成人領域では 第一選択薬としてボリコナゾール (VRCZ) が推奨されている。(A-I)

アムホテリシン B リポゾーム製剤は代替的初期治療として推奨されている。(A-I)

慢性壊死性肺アスペルギルス症及び慢性空洞性肺アスペルギルス症の第一選択薬は ITCZ VRCZ であるが、第二選択薬はアムホテリシン B リポゾーム製剤, Caspofungin, Micafungin, Posaconazole があげられている。

<日本におけるガイドライン等>

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) ²³⁾**

11 小児の深在性真菌症と治療 (44-48 頁) .

「小児の深在性真菌症と治療」の治療薬推奨に関する記載は以下の通り。予防投与として、カンジダ症に対しては、FLCZ またはイトラコナゾールの経口投与を行う。両剤の代わりにアムホテリシンB の経口投与または吸入療法を行うこともある。経験的治療として、カンジダ症に対しては、アムホテリシンB リポソーム点滴静注、ミカファンギン点滴静注、さもないければ、FLCZ の増量投与、イトラコナゾールあるいはボリコナゾールの経口投与か点滴静注、またはアムホテリシンB 点滴静注を施行する。標的治療としては、経験的治療に準じて、アムホテリシンB リポソーム点滴静注、ミカファンギン点滴静注、さもないければ、FLCZ の増量投与、イトラコナゾールあるいはボリコナゾールの経口投与か点滴静注、またはアムホテリシンB 点滴静注を施行する。

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. ²⁴⁾**

第 1 章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート

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

「小児科領域」の治療薬推奨に関する記載は以下の通り。新生児・乳児期では肝・腎機能をはじめとする諸臓器の未熟性がみられるため、抗真菌薬の投与は代謝・排泄をつかさどる臓器に影響を与える。したがって、小児科領域での抗真菌薬の投与は、その有効性を考え、副作用のモニタリングを確実に行う必要がある。臨床症状および検査所見 (CRP、好中球数など) 、 β -D-グルカン値および画像所見の改善状態から、総合的に判断する。カンジダ症に対して、予防投与としてFLCZ またはイトラコナゾール、経験的治療ではFLCZ、イトラコナゾール、アムホテリシンB、またはミカファンギンを、標的治療ではFLCZ、

アムホテリシンB、またはミカファンギンを投与する。

※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。

(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

Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. Isolated from pediatric patients in Japan.²⁵⁾

Ikeda F, Saika T, Suzuki M, et al.

Med Mycol 2009;47:145-148

小児真菌感染症から回復できた患者から採取した93のカンジダと23のアスペルギルスに対して試験管内でのMicafunginによる抗真菌活性を、Caspofungin, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Amphotericin Bのそれと比較評価した。Micafunginは*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*に対してMIC 0.002-0.015 μ g/mlと高い活性を示した。一方*Candida parapsilosis*は、MIC 0.12-2 μ g/mlとMICが高値となった。*Aspergillus*属に対してもMIC 0.004-0.015 μ g/mlと高い抗真菌活性を示した。

(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) 新生児、特に早産児では、免疫力の低下した状況下で人工呼吸器・中心静脈ルートなどの感染リスクの高い医療行為を長期に続ける必要があり、また状態によっては長期にわたり経管栄養も進めることができず真菌感染症に非常に罹患しやすい状況にある。真菌血症または侵襲性真菌感染症は極低出生体重児の1.6-9%に、超低出生体重児の4-15%にみられると言われており、そのうち40%の児が死亡するといわれている¹⁾。また生存しても後障害率がたかく、早期に診断し適切に治療することが必要である。しかし現状では小児に適応のある抗真菌剤はアンホテリシンBシロップとミカファンギンしかなく、それも新生児、低出生体重児には使用経験が少ないことからその安全性は確立してないことになっている。現在までの副作用報告(参考文献3,6,9,10,11,12)からは、新生児期に特別な副作用がみられることもない。欧米各国においてもまだアスペルギルスに関しての治療ガイドラインは決まっていないのが現状である。しかし、成人領域では既にMicafunginが、アスペルギルスの代替薬品としてあがってきており、成人での効果から新生児にかんする効果もあるものと考えられるため、効能効果に新生児を加えることに何ら問題なく、必要な追加項目と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) カンジダ血症に対する治療としては成人では 50mg 重症例で 300mg まで投与できている。それぞれ小児薬用量では Cmax などより 1mg/kg から重症例で 6mg/kg としている。^{26,27)} 新生児の薬物動態についての報告は文献 4,5,7,8,10 にあるが、それから判断すると新生児期には、薬物クリアランスが高く、同等の血中濃度にするためには、小児期より多くの薬物投与をする必要があるかもしれない。しかし、アスペルギルス属に関する MIC からすると 1mg/kg での投与後 24 時間の検討結果（文献 10）と文献 24 からアスペルギルス属の MIC から 1mg/kg の投与で通常なら十分カバーできると考えられる。通常量で効果不良なら、順次投与量を増加させることも必要である。成人および小児の投与量(成人では 200mg 小児で 6mg/kg)からの Cmax 値から最大投与量は考えるのであれば、文献 9 の Benjamin らの報告の中では 1000g 以上の児では 7mg/kg/day、1000g 未満なら 10mg/kg/day となるが、3000g の新生児、また生後 1 ヶ月直前の新生児を考慮して、6mg/kg/day を最大投与量として設定するほうが安全と考えた。

それゆえ、以下のような投与量設定とした。

小児(新生児を含む)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。

<臨床的位置づけについて>

1) Micafungin は、カンジダ属(*Candida parapsilosis* を除く)およびアスペルギルス属に対して幅広い抗菌力を持ち、他の薬剤との交差作用も少ないことより、臨床的に真菌感染症が疑われた時点で使用することが十分可能な薬剤であると考えている。蓄積性の問題に関しても文献 9 及び本邦でおこなった臨床試験である文献 14 より、問題ないことが報告されている。副作用に関しても多くの検討から(文献 3,6,9,10,11,12)重篤で薬物投与を中止せざるをえないような事象は報告されえおらず、小児では成人に比べて副作用が多い可能性が当初からあったが、今のところ問題視する必要はなさそうである。いずれの副作用も全体の 3%程度できわだったものもない。米国ではまだ小児に対しても承認されておらず、ガイドラインにも積極的使用は提唱されていない。EU 諸国においては、カンジダに対しては新生児を含めた小児まで承認されているが、アスペルギルスに対する承認にえられていないのが現状である。薬物感受性試験では、文献 25 でも示したように感受性は十分あることが証明されており、適応薬として問題はないはずである。しかも本邦においては、小児に対してもガイドラインでは、アンホテリシン B、フルコナゾールと同等レベルでの使用が記載されており、アンホテリシン B ほど腎障害、薬物相互作用を考慮する必要がなく、フルコナゾールに比べて殺菌作用が強いことが予測されており、近年その使用実績も増加傾向にある。以上より Micafungin の新生児適応拡大は新生児医療において非常に重要と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

公知申請が妥当である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonate:the experience of the NICHD Neonatal Research Network Pediatrics 2002;110:285-291.
- 2) 深在性真菌症ガイドライン作成委員会 編. 新在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007
- 3) Tomas J.W. Elias J.A, David WD, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-360
- 4) Kubiak X. Caspofungin vs micafungin for empirical therapy I adult neutropenic patients with persisitent fever; a retrospective analysis. In:48th ICAAC;2008. Washinton DC,2008
- 5) Tamura K, Urabe A, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent,on invasive fungal infection in patients with hematological disorders. Leuk Lymphoma 2009;50:92-100
- 6) 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. Pediat Infect Dis J 2007;26: 364-366
- 7) Flavio Queiroz-Telles, Eitan Berezin, Guy Leverger, et al. Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Intensive Candidiasis. The Pediatric Infectious Disease Jounal 2008;27:820-826
- 8) Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et.al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. Antimicro Agents Chemother. 2010;54:2633-2637
- 9) 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
- 10) Natarajan G, Lulic-Botica M, Arand JV. Refractory neonatal candidemiaand high-dose micafungin pharmacotherapy. J Perinatol 2009;9:738-743
- 11) 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
- 12) 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
 - 13) Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Taffalli J, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosis and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:654-661
 - 14) 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
 - 15) Arrieta AC, Maddison P, Groll AH. Safety of micafungin in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ;30:e97-e102.
 - 16) Ascher S, Smith PB, Benjamin DG Jr. Safety of micafungin in infants: insights into optimal dosing. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:281-286.
 - 17) Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/ pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2010 ;23:201-207
 - 18) Catalan-Gonzalez M, Carlos Montejo-Gonzalez. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Micafungin in adults, children and neonate. *Rev Iberoam Micol* 2009;31:23-34
 - 19) Cristopher CB, Pamela Palasanthiran, Tracey AO. Antifungal therapy in children with invasive fungal infection: A Systematic Review. *Pediatrics* 2007;119:772-784
 - 20) RED BOOK : 2009 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES - 28th Ed. (2009)
 - 21) 岡部信彦 編. 小児感染症学. 診断と治療者 2007
 - 22) 河野 茂 編. IDSAガイドライン 真菌症治療. 医薬ジャーナル 2010
 - 23) 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)
 - 24) 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.
 - 25) Ikeda F, Saika T, Suzuki M, et al. Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. Isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol.* 2009;47:145-148
 - 26) 砂川慶介. 小児深在性真菌症患者における micafungin の有効性、安全性および薬物動態. *日本化学療法学会雑誌* 2008;56:190-201
 - 27) 東純一. Micafungin の高用量での薬物動態試験. *日本化学療法学会雑誌 suppl-1* 2002;50:155-184