

			<table border="1"> <tr> <td>適応</td> <td>体重>40kg</td> <td>体重≤40kg</td> </tr> <tr> <td>侵襲性カンジダ症</td> <td>100mg/day*</td> <td>2mg/kg/day*</td> </tr> <tr> <td>カンジダ感染予防</td> <td>50mg/day</td> <td>1mg/kg/day</td> </tr> </table> <p>*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善しないなど、もし患者の反応が不良の場合、投与量は、体重 40kg 以上なら 200mg/日、体重 40kg 以下なら 4mg/kg/日まで増量できる。</p> <p>治療期間 侵襲性カンジダ症：治療期間は最低 14 日間、抗真菌剤の治療は少なくとも 2 回の血液培養陰性確認後そして臨床症状改善後 1 週間は続けるべきである。 食道カンジダ症：臨床症状改善後 1 週間は投与すべきである。 カンジダ症の予防：好中球が回復後 1 週間は使用すべきである。2 歳未満の患者への使用は限定すべきである。</p>	適応	体重>40kg	体重≤40kg	侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*	カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day
適応	体重>40kg	体重≤40kg										
侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*										
カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day										
	備考											
仏国	販売名（企業名）	Mycamin (Astellas Pharma Ltd.)										
	効能・効果	成人、16 歳以上の若者、高齢者 ① 侵襲性カンジダ症 ② 点滴治療が適する食道カンジダ症 ③ 同種血液幹細胞移植をうけた患者または 10 日以上続く好中球減少症（好中球 < 500cells// μ l）と思われる患者におけるカンジダ感染予防 小児(新生児を含む)、16 歳以下の若者 ① <u>侵襲性カンジダ症</u> ② 同種血液幹細胞移植をうけた患者または 10 日以上続く好中球減少症（好中球 < 500cells// μ l）と思われる患者におけるカンジダ感染予防										
	用法・用量	成人、16 歳以上の若者、高齢者										
		<table border="1"> <tr> <td>適応</td> <td>体重>40kg</td> <td>体重≤40kg</td> </tr> </table>	適応	体重>40kg	体重≤40kg							
適応	体重>40kg	体重≤40kg										

侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*
食道カンジダ症	150mg/day	3mg/kg/day
カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day

*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善しないなど、もし患者の反応が不良の場合、投与量は、体重 40kg 以上なら 200mg/日、体重 40kg 以下なら 4mg/kg/日まで増量できる。

治療期間

侵襲性カンジダ症：治療期間は最低 14 日間、抗真菌剤の治療は少なくとも 2 回の血液培養陰性確認後そして臨床症状改善後 1 週間は続けるべきである。

食道カンジダ症：臨床症状改善後 1 週間は投与すべきである。

カンジダ症の予防：好中球が回復後 1 週間は使用すべきである。

小児(新生児を含む)、16 歳以下の若者

適応	体重 > 40kg	体重 ≤ 40kg
侵襲性カンジダ症	100mg/day*	2mg/kg/day*
カンジダ感染予防	50mg/day	1mg/kg/day

*例えば培養で消失しないや臨床症状が改善しないなど、もし患者の反応が不良の場合、投与量は、体重 40kg 以上なら 200mg/日、体重 40kg 以下なら 4mg/kg/日まで増量できる。

治療期間

侵襲性カンジダ症：治療期間は最低 14 日間、抗真菌剤の治療は少なくとも 2 回の血液培養陰性確認後そして臨床症状改善後 1 週間は続けるべきである。

食道カンジダ症：臨床症状改善後 1 週間は投

			与すべきである。 カンジダ症の予防：好中球が回復後1週間は使用すべきである。2歳未満の患者への使用は限定すべきである。
		備考	
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		小児への承認なし
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）		承認なし
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況
（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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
米国	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	
英国	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	
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。アスペルギルス
のみのものを除き、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 5 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

新生児のランダム化比較試験は 1 報のみであった。

Miconazole Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Intensive Candidiasis. ³⁾

Flavio Queiroz-Telles, Eitan Berezin, Guy Leverger, et.al.

The Pediatric Infectious Disease Journal 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(7vs7) 未熟児出生は 19 名(10vs9) 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。

2) そのほかの臨床試験

海外における臨床試験は 6 報あった。

Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants.

4)

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, 15mg/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/70kg)	Kcp (1/h)	Kpc (1/h)	Weight
	10.3 ± 4.03	1.080 ± 0.926	11.780 ± 7.350	7.800 ± 9.310	1297 ± 0.513

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. ⁵⁾

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 1000g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500μl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50-100μL採血する。

【結果】副作用での死亡例や投与中止例はいなかった。

	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/ml)	T _{1/2}	C _{max} (μg/ml)	CL _{ss} /wt (ml/min/kg)	V _{dss} /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. ⁶⁾

Natarajan G, Lulic-Botica M, Arand JV. Journal of Perinatology 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、非カンジダアルピカンス感染が多く(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 と高値を示した。

Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates.⁷⁾

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、全身性の感染症が感ぜ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 回目を行う。

【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 (mg·h/L)	CL (mL/min/kg)	Cmax (mg/L)	Vdss (L)	Vdss (L/kg)	Vd β (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.⁸⁾

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

【対象および方法】受胎後週数 40 週以下の未熟児を対象とする。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 500g から 1000g 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】1000g 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	AUC0-24	CL	T1/2	MRTstd	VD
--	------	---------	----	------	--------	----

	(mg/L)	(mg/h/L)	(mL/h.kg)	(h)	(h)	(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/	4.2±1.1	34.5±5.6	38.6±8.9	7.8	11.1	0.44±0.06
3mg/kg	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	0.064±0.016	0.335±0.16	22.5±8.6
9-17 歳(N=32)	13.4±3.8	0.056±0.018	0.243±0.074	15.1±6.3
成人(N=48)	13.1±3.0	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、クリアランスが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.⁹⁾

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.¹⁰⁾

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.¹¹⁾

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.¹²⁾

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、正期産児・早産児すべて 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.¹³⁾

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.¹⁴⁾

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

Micafungin は真菌細胞壁の合成に關与する 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。

(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)¹⁵⁾

(米國小児科学会が発行する小児科実地診療のハンドブック)

侵襲性カンジダ感染症、新生児の全身カンジダ症にはアンホテリシン B が選択
される。尿路系髄膜炎がなければ脂肪化製剤を考慮してもよい。エキノカンデ
イン系 (、カスポファンギン、ミカファンギン、アニデュラファンギン) は新
生児への使用は注意が必要である。好中球数正常な小児や成人に対する治療薬
としては、フルコナゾールやエキノカンディン系が推奨される。好中球減少を
伴う重症感染症の治療として、エキノカンディン系や脂肪化アンホテリシン B
が推奨される。

3) Hematology, Immunology and Infectious Disease Neonatology Questions and Controversies 2008¹⁶⁾

Editor: Robin K. Ohls, Mervin C. Yoder

カンジダ血症 播種性カンジダ症に対しては、アンホテリシン B (0.6-1.0
mg/kg/ day) アンホテリシン B 脂肪化製剤 (3-5mg/kg/day) 、フルコナゾール
(6-12mg/kg/day)、ミカファンギン (3mg/kg/day)、または フルコナゾールと
アンホテリシン B の併用をする。培養結果不能の状態の不安定な患者に対して
はアンホテリシン B またはその脂肪製剤、またはエキノカンディン系の薬剤を投与す
る。

<日本における教科書等>

小児感染症学 (2007年) 17)

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、新しいキャンデイ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8mg/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) I D S A 2009年版ガイドライン (米国感染症学会) 18)

新生児の播種性カンジダ症には従来のアムホテリシンBを推奨する(A-II)。尿路カンジダ症が否定されるならばアムホテリシンB脂質製剤の投与が可能である(B-II)。代替薬としてフルコナゾールを投与してもよい(B-II)。キャンデイン系薬の投与は注意を要する。一般に耐性真菌や副作用の発現のためフルコナゾールやアンホテリシンB製剤が使用できない場合に限定する(B-III)。

<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)¹⁹⁾

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2007.²⁰⁾

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

1) **Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis.**^{2 1)}

Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, et al. *Pediatr Int* 2009;51:220-224

新生児カンジダ症はアムホテリシン B とフルコナゾールを使用するが、この標準的治療は薬剤毒性や薬剤抵抗性のために中止することがある。そのため、あたらしい抗真菌剤である micafungin を早産児のカンジダ感染の治療として使用した場合の効果と、児への影響について検討する。

【対象と方法】2003年10月から2004年6月までに奈良県立医科大学付属病院周産期母子センターNICUに入院したカンジダ感染の早産児を対象とした。4名はMicafunginを0.5-1.0mg/kg/dayを投与した。

【結果】4名の在胎週数は 24.1 ± 0.9 、出生体重 579.3 ± 80.5 g。2名はCandida glabrata、2名はCandida albicansであった。Micafunginの投与は平均 9.8 ± 3.1 日で、全員臨床症状は改善し、ベータDグルカンは低下し有効であった。

Antifungal activity of micafungin against Candida and Aspergillus spp. Isolated from pediatric patients in Japan.^{2 2)}

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, Fliconazole, 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MIC0.002-0.015 μ g/mlと高い活性をしめした。一方Candida parapsilosisは、MIC0.12-2 μ g/mlとMICが高値となった。Aspergillus属に対してもMIC0.004-0.015 μ g/mlと高い抗真菌活性をしめした。

(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い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く、カンジダ感染症に関する効果もあきらかであり、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まで投与できることになっている。それぞれ小児薬用量ではC_{max}などより1mg/kgから重症例で6mg/kgとしている。^{23,24)} 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、カンジダ属に関する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22から *Candida parapsilosis* 以外のカンジダ属の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C_{max}値から最大投与量は考えるのであれば、文献5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。重症または難治性カンジダ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。

<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5及び本邦でおこなった臨床試験である文献10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得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か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はいない。しかし本邦においては、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、かつアンホテリシン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。米国においても、IDSA2004では、カンジダ感染症にはまだキャンディン系の薬剤はガイドラインに乗っていなかったが、IDSA2009では、キャンディン系の薬剤が多くの疾患で一次的治療薬の位置付けになっており²⁵⁾、小児に対する副作用も今のところ大きな問題は指摘されておらず今後、小児の適応にも一次的治療薬になるものと考えられる。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

公知申請が望ましい。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

担当者氏名 近藤 昌敏

連絡先 東京都立小児総合医療センター 新生児科

東京都府中市武蔵台2-8-29

TEL 042-300-5111

FAX 042-312-8162

Mail masatoshi_kondou@tmhp.jp

<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) 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
- 4) Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et.al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicro Agents Chemother* 2010;54:2633-2637
- 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) Natarajan G, Lulic-Botica M, Arand JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol* 2009;9:738-743
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Arrieta AC, Maddison P, Groll AH. Safety of micafungin in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 ;30:e97-e102.
- 12) Ascher S, Smith PB, Benjamin DG Jr. Safty of micafungin in infants: insights into optimal dosing. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:281-286.
- 13) Lutsar I, metsvaht T. Understanding pharmcokinetics/ pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infec Dis* 2010 ;23:201-207
- 14) Catalan-Gonzalez M, Carlos Montejo-Gonzalez. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Micafungin in adults, children and neonate. *Rev Iberoam Micol* 2009;31:23-34
- 15 RED BOOK : 2009 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES - 28th Ed. (2009)

- 16) Robin KO, Mervin CY. eds: Hematology and Infectious Disease Neonatology Questions and Controversies Saunders 2008
- 17) 岡部信彦 編. 小児感染症学. 診断と治療者 2007
- 18) 河野 茂 編. IDSAガイドライン 真菌症治療. 医薬ジャーナル 2010
- 19) 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)
- 20) 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.
- 21) Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, et al. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int* 2009 ;51:220-224
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) The Infectious Disease Society of America. Clinical Practice for the Management of Candidiasis; 2009 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infect Dis* 2009;48:503-535.
- 26) Paolo Manzoni, Ilaria Stolfi, Lorenza Pugni, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Eng J Med* 2007;356:2483-2495.

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	4 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Micafungin Sodium
	販売名	ファンガード点滴用 25mg
	会社名	アステラス製薬株式会社
	国内関連学会	日本小児未熟児新生児学会 日本小児感染症学会 (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。
要望内容	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望する用法・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。
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)	

<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> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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> <p><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)</p> <p>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> <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</p> <p><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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p>	