

備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	
	[欧米等6か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
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	
	<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	
	[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に下線)	

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、心臓アスペルギルス症、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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 I 選択薬</th> <th>代替薬品</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>侵襲性肺アスペルギルス症</td> <td>Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO</td> <td>L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLCL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)</td> </tr> <tr> <td>侵襲性上顎洞炎、</td> <td>Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO</td> <td>L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLCL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter), <u>MCFG,(100-150mg)</u> Posaconazole(200mg) ITCZ(dosage depends upon formulation)</td> </tr> <tr> <td>気管気管支アスペル</td> <td>Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,4mg/kg every12H 200mg every 12h PO</td> <td>L-AMB(3-5mg/kg/day), ABLCL(5mg/kg/day), Caspofungin(70mg day1 and 50mg/day thereafter),</td> </tr> </tbody> </table>			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), ABLCL(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), ABLCL(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
	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), ABLCL(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), ABLCL(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), ABLCL(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)
			慢性壊死性肺炎スベルギルス症	Voriconazole(6mg/kg iv every12H for1day,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 for1day,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)
			心臓アウペルギルス症	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 virectomyI	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)
			經驗的抗真菌療法	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 dosage 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)
アレルギー性気管支肺炎			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																				
				<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> </tbody> </table>		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
	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>	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													
			<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 fungal infection in patients with hematological disorders.⁵⁾ Tamura k, Urabe A, Yoshida M, et al. Leuk Lymphoma 2009;50:92-100 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>																													
	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)	<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
	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 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</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</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</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。Fuluconazole 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(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

齡、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 DK Jr, 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。

	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	T _{1/2}	C _{max} (mg/L)	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.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 回目に行く。

【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. *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	0.04±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)	11.1±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	.1±2.2	0.081±0.053
全体	0.76±0.28	0.12±0.041	6.7±2.2	0.089 ± 0.47

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 infutisional 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)

侵襲性アスペルギルス症に対して ボ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。ボリコナゾール、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