

及び症状が消失した後、最低 1 週間継続すること。

食道カンジダ症：食道カンジダの治療においては、マイカミンの投与を臨床徴候及び症状の消失後最低 1 週間継続すること。

カンジダ感染症予防：カンジダ感染予防においては、マイカミンの投与を好中球数の回復後最低 1 週間継続すること。

小児（新生児を含む）、16 歳未満の青年

効能	小児（新生児を含む）、16 歳未満の青年	
	体重>40kg	体重≤ 40kg
侵襲性カンジダ症の治療	100 mg/day*	2 mg/kg/day*
カンジダ感染症の予防	50 mg/day	1 mg/kg/day

\*治療効果が不十分な場合（例：培養で菌が継続的に検出される場合、臨床症状が改善しない場合）、体重> 40kg の患者は 200 mg/day、≤ 40kg の患者は 4 mg/kg/day まで増量してもよい。

治療期間：

侵襲性カンジダ症：カンジダ感染治療は最低 14 日間行うこと。抗真菌剤治療は、血液培養で 2 回連続陰性を確認し、臨床徴候及び症状が消失した後、最低 1 週間継続すること。

カンジダ感染症予防：カンジダ感染予防においては、マイカミンの投与を好中球数の回復後最低 1 週間継続すること。ただし、2 歳未満の患者のマイカミン使用経験は限定されている。

備考

仏国

販売名（企業名）

Mycamine（アステラス製薬株式会社）

効能・効果

成人、16 歳以上の青年及び高齢者  
 ・侵襲性カンジダ症の治療  
 ・静注による治療が適当な患者における食

		<p>道カンジダ症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同種造血幹細胞移植患者、または、10日</li> </ul> <p>間以上の好中球減少症(1<math>\mu</math>lあたりの好中球数が500未満)が見込まれる患者におけるカンジダ感染症の予防</p> <p>小児(新生児を含む)、16歳未満の青年</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・侵襲性カンジダ症の治療</li> <li>・同種造血幹細胞移植患者、または、10日間以上の好中球減少症(1<math>\mu</math>lあたりの好中球数が500未満)が見込まれる患者におけるカンジダ感染症の予防</li> </ul> <p>本剤を投与する際は、肝臓がんへの進行に対する潜在的リスクを考慮すべきである。それゆえ、もし他の抗真菌剤の投与が適切でない場合に、本剤が使用されるべきである。</p>															
	<p>用法・用量</p>	<p>成人、16歳以上の青年及び高齢者</p> <table border="1" data-bbox="768 1153 1364 1534"> <thead> <tr> <th data-bbox="768 1153 1011 1198">効能</th> <th colspan="2" data-bbox="1011 1153 1364 1198"></th> </tr> <tr> <td data-bbox="768 1198 1011 1243"></td> <th data-bbox="1011 1198 1183 1243">体重&gt;40kg</th> <th data-bbox="1183 1198 1364 1243">体重<math>\leq</math>40kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="768 1243 1011 1344">侵襲性カンジダ症の治療</td> <td data-bbox="1011 1243 1183 1344">100 mg/day*</td> <td data-bbox="1183 1243 1364 1344">2 mg/kg/day*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="768 1344 1011 1444">食道カンジダ症の治療</td> <td data-bbox="1011 1344 1183 1444">150 mg/day</td> <td data-bbox="1183 1344 1364 1444">3 mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td data-bbox="768 1444 1011 1534">カンジダ感染症の予防</td> <td data-bbox="1011 1444 1183 1534">50 mg/day</td> <td data-bbox="1183 1444 1364 1534">1 mg/kg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>*治療効果が不十分な場合(例:培養で菌が継続的に検出される場合、臨床症状が改善しない場合)、体重&gt;40kgの患者は200 mg/day、<math>\leq</math>40kgの患者は4 mg/kg/dayまで増量してもよい。</p> <p>侵襲性カンジダ症:カンジダ感染治療は最低14日間行うこと。抗真菌剤治療は、血液培養で2回連続陰性を確認し、臨床徴候及び症状が消失した後、最低1週間継続すること。</p> <p>食道カンジダ症:食道カンジダの治療においては、マイカミンの投与を臨床徴候及び</p>	効能				体重>40kg	体重 $\leq$ 40kg	侵襲性カンジダ症の治療	100 mg/day*	2 mg/kg/day*	食道カンジダ症の治療	150 mg/day	3 mg/kg/day	カンジダ感染症の予防	50 mg/day	1 mg/kg/day
効能																	
	体重>40kg	体重 $\leq$ 40kg															
侵襲性カンジダ症の治療	100 mg/day*	2 mg/kg/day*															
食道カンジダ症の治療	150 mg/day	3 mg/kg/day															
カンジダ感染症の予防	50 mg/day	1 mg/kg/day															

		<p>症状の消失後最低 1 週間継続すること。</p> <p>カンジダ感染症予防：カンジダ感染予防においては、マイカミンの投与を好中球数の回復後最低 1 週間継続すること。</p> <p>小児（新生児を含む）、16 歳未満の青年</p> <table border="1"> <tr> <td>効能</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>体重&gt;40kg</td> <td>体重≤ 40kg</td> </tr> <tr> <td>侵襲性カンジダ症の治療</td> <td>100 mg/day*</td> <td>2 mg/kg/day*</td> </tr> <tr> <td>カンジダ感染症の予防</td> <td>50 mg/day</td> <td>1 mg/kg/day</td> </tr> </table> <p>*治療効果が不十分な場合（例：培養で菌が継続的に検出される場合、臨床症状が改善しない場合）、体重&gt; 40kg の患者は 200 mg/day、≤ 40kg の患者は 4 mg/kg/day まで増量してもよい。</p> <p>治療期間：  <u>侵襲性カンジダ症：カンジダ感染治療は最低 14 日間行うこと。抗真菌剤治療は、血液培養で 2 回連続陰性を確認し、臨床徴候及び症状が消失した後、最低 1 週間継続すること。</u></p> <p><u>カンジダ感染症予防：カンジダ感染予防においては、マイカミンの投与を好中球数の回復後最低 1 週間継続すること。ただし、2 歳未満の患者のマイカミン使用経験は限定されている。</u></p>	効能				体重>40kg	体重≤ 40kg	侵襲性カンジダ症の治療	100 mg/day*	2 mg/kg/day*	カンジダ感染症の予防	50 mg/day	1 mg/kg/day
効能														
	体重>40kg	体重≤ 40kg												
侵襲性カンジダ症の治療	100 mg/day*	2 mg/kg/day*												
カンジダ感染症の予防	50 mg/day	1 mg/kg/day												
	備考													
加国	販売名（企業名）	承認なし												
	効能・効果													
	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に下線)	
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	

	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、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) Pub Med

( [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?myncbishare=ijpapmlib&holding=ijpapmlib\\_fft\\_ndi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?myncbishare=ijpapmlib&holding=ijpapmlib_fft_ndi) ) を用い検索した。

- #1 Mycamine or Micafungin 678
- #2 Pharmacokinetics 309,931
- #3 infant 890,894
- #4 neonate 468,260
- #5 #1 and #2 and #3 and #4 16

1.[Drug interactions in critically-ill patients. An important factor in the use of micafungin?].Garnacho-Montero J, Jiménez Parrilla F. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Mar;29 Suppl 2:33-7. Review. Spanish.

2. [Why might micafungin be the drug of choice in pediatric patients?]. Ramos Amador JT, Prieto Tato L, Guillén Martín S. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Mar;29 Suppl 2:23-8. Review. Spanish.

3. [Scientific evidence supporting the use of micafungin in the treatment of invasive candidiasis].Montejo M, Quindós G.*Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Mar;29 Suppl 2:15-22. Review. Spanish.

4. Safety of micafungin in infants: insights into optimal dosing. Ascher S, Smith PB, Benjamin DK Jr. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Mar;10(2):281-6. Epub 2011 Jan 13. Review.

5. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants.Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, Walsh TJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun;54(6):2633-7. Epub 2010 Mar 22.

6. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. Lutsar I, Metsvaht T. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Jun;23(3):201-7. Review.

7. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, Arnold LJ, Kovanda LL, Sawamoto T, Buell DN, Hope WW, Walsh TJ. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jan;87(1):93-9. Epub 2009 Nov 4.

8. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, Okazaki K, Kusaka T, Kawada K, Itoh S. *Pediatr*

Infect Dis J. 2009 Sep;28(9):840-2.

9. [Micafungin for therapy of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients]. Fortún-Abete J. Rev Iberoam Micol. 2009 Mar 31;26(1):65-8. Epub 2009 May 7. Review. Spanish.

10. [Pharmacodynamics and pharmacokinetics of micafungin in adults, children and neonate]. Catalán-González M, Carlos Montejo-González J. Rev Iberoam Micol. 2009 Mar 31;26(1):23-34. Epub 2009 May 7. Review. Spanish. Erratum in: Rev Iberoam Micol. 2009 Jun 30;26(2):166.

11. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, Kearns GL, Kaufman D, Sawamoto T, Buell DN, Benjamin DK Jr. Pediatr Infect Dis J. 2009 May;28(5):412-5.

12. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoenophalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, Cotton MP, Bacher J, Keirns JJ, Buell D, Heresi G, Benjamin DK Jr, Groll AH, Drusano GL, Walsh TJ. J Infect Dis. 2008 Jan 1;197(1):163-71.

13. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, Keirns JJ, Buell DN, Kearns GL. Pediatr Infect Dis J. 2006 Dec;25(12):1110-5.

14. New antifungal agents under development in children and neonates. Steinbach WJ, Benjamin DK. Curr Opin Infect Dis. 2005 Dec;18(6):484-9. Review.

15. Advances in antifungal therapy. Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ. Pediatr Infect Dis J. 2005 Oct;24(10):921-2. No abstract available.

16. [Controversies about the management of invasive fungal infections in very low birth weight infants]. Moreira ME. J Pediatr (Rio J). 2005 Mar;81(1 Suppl):S52-8. Review. Portuguese.

2) 医中誌 Web (<http://search.jamas.or.jp/>) を用い検索した。

#1 (Micafungin/TH or ミカファンギン/AL) 1,168

#2 (薬物動態学/TH or 薬物動態/AL) 32,827

#3 #1 and #2 82

#4 (新生児/TH or 新生児/AL) 123,232

#5 #3 and #4 4

1. 極低出生体重児 (VLBWI) でのミカファンギンの薬物動態に関する検討 (原著論文)  
Author: 鈴木雅美 (東京都立八王子小児病院 新生児科), 赤松智久, 野村滋, 賀来卯生子, 采元純, 高橋秀弘, 岡崎薫, 柿沼亮太, 近藤昌敏, 西田朗, 福岡憲泰, 河田真由美, 伊藤進  
Source: 日本小児臨床薬理学会雑誌 (1342-6753) 22 巻 1 号

Page133-136(2009.12)

2. 極低出生体重児における真菌感染症予防投与としてのミカファンギンの薬物動態に関する検討(会議録) Author: 渡邊政博(香川大学医学部附属病院 薬剤部), 福岡憲泰, 田中裕章, 山口佳津騎, 近藤昌敏, 岡崎薫, 河田真由美, 伊藤進, 芳地一 Source: TDM 研究(0911-1026)26 巻 3 号 Pages143(2009.06)

3. 極低出生体重児(VLBW)におけるミカファンギン(MCFG)の薬物動態に関する検討(会議録) Author: 近藤昌敏(東京都立八王子小児病院 新生児科), 赤松智久, 鈴木雅美, 采元純, 高橋秀弘, 岡崎薫, 柿沼亮太, 福岡憲泰, 河田真由美, 伊藤進 Source: 日本小児科学会雑誌(0001-6543)113 巻 2 号 Page301(2009.02)

4. 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(原著論文) Author: 砂川慶介(北里大学生命科学研究所 感染症学講座), 月本一郎, 豊永義清, 恒松由記子, 岩井直一, 谷川原祐介 Source: 日本化学療法学会雑誌(1340-7007)56 巻 2 号 Page190-201(2008.03)

上述のうち、国内の新生児に対して予定している投与量と同程度の用量で、国内外の新生児（低出生体重児を含む）の薬物動態及び安全性に関する情報が比較的多く記載されており、重要と考えられる文献を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) 米国での未熟児における第 I 相試験<sup>1)</sup>

(Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(12): 1110-1115)

対象: 全身性抗真菌薬による治療を受けているか、治療終了間際の患者で受胎後 40 週齢未満で各用量毎に低体重群(体重 500g 以上 1,000g 以下)5 名、高体重群(体重 1,000g 超の患者) 18 名を対象とした。

方法: 投与方法は 0.75mg/kg 群から組み入れを開始し、安全性に問題がないことが確認された時点で 1.5mg/kg, 3.0mg/kg へ順次移行する。(低体重群は症例の確保が困難であったため 0.75mg/kg の投与のみが行われた。)

ミカファンギンは 30 分以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。

結果: 高体重群における投与群間での統計的な薬物動態データの差異は認められなかった。0.75mg/kg 群において低体重群の血漿中濃度は高体重群と比較して低い傾向にあり、CLt は高体重群より大きく  $t_{1/2}$  は短かった。

安全性に関しては、すべての投与量でのミカファンギンの忍容性が確認された。本試験を中止するような有害事象及び死に至る有害事象は認められず、多くの有害事象が軽度及び中等度であった。重度の有害事象は壊死腸炎を発症した 1 例(高体重群)と偶発的な抜管が原因による中等度の呼吸窮迫の増悪と生命を脅かす気管支肺異型成症を発症した 1 例(高体重群)であった。2 例ともファンガードとの関連性はないとされた。ミカファンギンと関連性あるかもしれないとされた、有害事象は低カリウム血症の 1 例(高体重群)のみであった。



表 未熟児にミカファンギンを静脈内投与（30分間点滴）した際の投与量別の薬物動態パラメーター（高体重群）

体重 (g)	投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (μg/h/mL)	CL (mL/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
All data	-	-	-	38.9±12.1 (22.4-69.1)	8.3 (5.6-11.0)	0.43±0.11 (0.28-0.66)
>1000g (N=6)	0.75	2.5±0.9 (1.6-3.6)	19.0±7.3 (10.3-28.3)	39.0±18.0 (22.4-69.1)	8.0 (5.6-10.3)	0.40±0.12 (0.28-0.57)
>1000g (N=6)	1.5	4.2±1.1 (2.6-5.6)	34.5±5.6 (29.7-42.1)	38.6±8.9 (27.7-46.7)	7.8 (6.0-11.0)	0.44±0.06 (0.39-0.53)
>1000g (N=6)	3	9.3±5.3 (2.1-15.4)	69.0±19.2 (48.9-93.1)	39.1±10.6 (26.2-51.8)	8.2 (6.2-10.5)	0.47±0.15 (0.29-0.66)

<日本における臨床試験等>

1) 極低出生体重児でのミカファンギンの薬物動態に関する検討<sup>2)3)</sup>

(Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(9): 840-842) 鈴木雅美、赤松智久、野村滋ら、日本小児臨床薬理学会雑誌. 2009; 22(1): 133-136)

対象：2007年6月から2008年5月までに当院NICUに入院した極低出生体重児（VLBWI）で、気管内挿管及び中心静脈ルート管理を要し、ミカファンギン（MCFG）の予防投与並びに血中濃度測定について、両親からの承諾を得られた25名とした。

方法：投与方法は、生後12～24時間に初回投与を開始し、挿管及び中心静脈ルート管理を中止するまでの間、MCFG 1 mg/kgを1時間かけて1日1回点滴静注した。MCFG血中濃度測定は、初回投与時の投与開始後2、8、12、24時間と、最終投与開始後24時間に採血を行い、血清20 μgを高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬物動態パラメーターを算出した。

結果：Vd、Ke、t<sub>1/2</sub>及びCLについて、出生時体重1000g未満の群と1000-1500gの群で、有意な差は認められなかった。

表 出生時体重1000g未満の群と1000-1500gの群におけるミカファンギンのPKパラメーター

	Vd(L/kg)	Ke(1/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL(L/kg/h)
1000g未満 (N=12)	0.81±0.23 0.42 - 1.1	0.12±0.048 0.066 - 0.24	6.3±2.1 2.9 - 11	0.098±0.040 0.045 - 0.16
1000-1500g (N=13)	0.72±0.31 0.30 - 1.1	0.11±0.033 0.071 - 0.17	7.1±2.2 4.0 - 11	0.081±0.053 0.021 - 0.19
全体	0.76±0.28 0.30 - 1.1	0.12±0.041 0.066 - 0.24	6.7±2.2 2.9 - 11	0.089±0.047 0.021 - 0.19

また、安全性に関しては、MCFG は高い忍容性を示し、本試験を中止するような有害事象はなかった。さらに、死亡例や、真菌感染を起こした症例もなかった。腎機能に関する臨床検査値異常が2例あったが、MCFG との因果関係は否定されている。

考察：

今回の結果を、これまでに報告された MCFG の Pharmacokinetics の検討結果と比較してみると、Heresi らの 1000g 以下の低出生体重児での結果とほぼ同様に、より大きい乳児や小児、成人と比べて Vd、CL は大きく、 $t_{1/2}$  は短くなっていた。Heresi らの低出生体重児での結果と同様に、小児や成人と比べて新生児で Vd が大きいことは、新生児は細胞外水分量が大きいことが影響していると思われる。

表 今回の結果とこれまでの報告との比較

	Vd(L/kg)	Ke(h)	CL(L/h · kg)	$t_{1/2}$ (h)
1000g 未満 (N=9)	0.805±0.233	0.100±0.022	0.078±0.022	7.3±2.1
1000g 以上 (N=11)	0.646±0.288	0.096±0.022	0.062±0.029	7.7±2.0
Heresi ら <sup>1)</sup> 新生児 (>1000g、 N=15)	0.435±0.111	0.088±0.020	0.039±0.012	8.3±1.8
Seibel ら <sup>4)</sup> 小児 (2~8 歳、N=33)	0.335±0.160	0.064±0.016	0.023±0.009	11.5±2.9
成人 <sup>5)</sup> (N=48)	0.256±0.052	0.055±0.01	0.015±0.003	13.1±3.0

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

本要望に関するものは見当たらなかった。

(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><日本における教科書等>

本薬剤は本邦で開発され世界に最近認められてきたため、従来からの教科書等への記載は海外でも、国内でもまだみられていない。

(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) 米国感染症学会カンジダ症治療の実践的臨床ガイドライン 2009<sup>6)</sup>

(Clin Infect Dis 2009; 48: 503-535)

○新生児のカンジダ症に対する治療

要望医薬品ミカファンギン\*のエビデンスレベル；III (権威者の意見、臨床経験、記述的研究、専門委員会の報告に基づくエビデンス)

要望医薬品ミカファンギン\*の推奨グレード；B (使用／不使用の推奨を裏付けるある程度のエビデンスがある)

\*: キャンディン系薬剤として他の2薬剤 (casprofungin, anidulafungin) とともに推奨

- ・ 新生児の播種性カンジダ症に対しては、アムホテリシン B デオキシコール酸製剤 (1mg/kg/日) が推奨される (A-II)。尿路感染症の関与が除外されるならば、アムホテリシン B 脂質製剤 (3~5mg/kg/日) を用いることができる (B-II)。フルコナゾール (12mg/kg/日) は代替治療薬として妥当である (B-II)。推奨される治療期間は3週間である (B-II)。
- ・ キャンディン系薬剤は慎重に用いるべきであり、一般的にはフルコナゾールもしくはアムホテリシン B デオキシコール酸製剤が耐性や毒性のために使用できない場合に限られる (B-III)。

表 新生児カンジダ症治療薬の米国感染症学会ガイドライン上の位置付け

一般名	推奨グレード・エビデンスレベル
アムホテリシン B デオキシコール酸製剤 (本邦では成人を対象に承認済)	A-II
アムホテリシン B 脂質製剤 (本邦ではアムホテリシン B リポソーム製剤が成人を対象に承認済)	B-II
フルコナゾール (本邦では成人を対象に承認済)	B-II
ミカファンギン (本邦では成人・小児を対象に承認済)	B-III

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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) なし

(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>

欧州では、カンジダ属による深在性真菌症の適応のみであるが、国内では、成人及び小児ともにカンジダ属及びアスペルギルス属の適応を既に取得している。また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必要があるため、カンジダ属およびアスペルギルス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>

小児(新生児を含む)

アスペルギルス症：通常、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 1-3mg(力価)/kg を 1 日 1 回点滴静注する。重症又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。

カンジダ症：通常小児(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。重症又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。

造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防：

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 1 mg (力価) /kg を 1 日 1 回点滴静注する。

<臨床的位置づけについて>

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、一部の比較的良質な病型を除けば、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は、新生児真菌症への適応が海外で承認され、しかも本邦では有効性・安全性および薬物動態データもすでに公表されている。以上より、本薬剤の適応拡大を図る意義は甚大であると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

カンジダ属あるいはアスペルギルス属による深在性真菌症が疑われる少数例の新生児を対象にした、ミカファンギンの薬物動態及び安全性を検討する試験。(一般臨床試験 オープン試験)

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

日本小児感染症学会薬事委員長 佐藤吉壮  
富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科  
e-mail: yoyoyo@ota-hosp.or.jp

<その他>

日本小児感染症学会薬事委員 森 雅亮  
横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター  
Tel: 045-261-5656, e-mail: mmori@med.yokohama-cu.ac.jp

## 6. 参考文献一覧

- 1) 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(12): 1110-1115
- 2) Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(9): 840-842
- 3) 鈴木雅美、赤松智久、野村滋ら、極低出生体重児（VLBWI）でのミカファンギンの薬物動態に関する検討、*日本小児臨床薬理学会雑誌* 2009; 22(1): 133-136
- 4) Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3317-3324
- 5) Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1331-1336
- 6) Peter GP, Carol AK, David A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-535

## 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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 小児感染症学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	5位 (全 6 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	バルガンシクロビル塩酸塩
	販売名	バリキサ錠 450mg
	会社名	田辺三菱製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	先天性 CMV 感染症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	16 mg/kg/回 x 2 回/日 x 6 週間
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	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 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>備考</p>	

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</p> <p>(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>		
<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>仏国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	

		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		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	
<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		
	〔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を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	なし
		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	なし
		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	なし
		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	なし
		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	なし
		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	なし
		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) google Scholar, MEDLINE, JMEDPlus

<海外における臨床試験等>

1) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial.

*J Pediatr.* 2003 Jul;143(1):16-25.

2) The 2008 congenital cytomegalovirus conference,  
5-7 November, Centers for Disease Control and  
Prevention, Atlanta

EUROSURVEILLANCE Vol.14(Issue9)-5 March 2009 [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)

3) *European Journal of Pediatrics.* 169(9):1061-7, 2010 Sep.

Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir.

4) *Journal of Clinical Virology.* 46 Suppl 4:S22-6, 2009 Dec.

Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system.

5) *Journal of Perinatal Medicine.* 33(4):364-6, 2005.

Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir.

<日本における臨床試験等>

1)

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

- 1) The Journal of Laryngology & Otology (2009), 123: 391-396  
Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up
- 2) Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 63, 862-867  
Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies
- 3) CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2002, p. 680-715  
Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant
- 4) Anales de Pediatria. 74(1):52.e1-52.e13, 2011 Jan.  
Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection
- 5) Anales de Pediatria. 71(6):535-47, 2009 Dec.  
Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection

(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) 米国

・ CDC Cytomegarovirus

**Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection**

<http://www.cdc.gov/cmvcongenitalinfection.html>

There is some evidence that ganciclovir, an antiviral drug, may prevent hearing loss and developmental outcomes in infants born with symptomatic congenital CMV infection with central nervous system involvement. However, this drug has serious side effects and has only been tested in children with severe symptoms from congenital CMV infection. If your child has symptoms of congenital CMV infection, you should consult with your doctor to decide whether to try treatment.

- ・ 米国アルバータ州 (2011 年)

**Public Health Notifiable Disease Management Guidelines**

- ・ 米国ミシガン大学

<http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/cats/yang.htm>

2) カナダ

**Cytomegalovirus Infection in Pregnancy**

**J Obstet Gynecol Can. 2010 32(4) 348**

Regarding postnatal therapy, there is some evidence suggesting a limited beneficial role for ganciclovir treatment of neonates with symptomatic congenital CMV infection. A few studies have demonstrated some hearing improvement and less hearing deterioration in infants treated with ganciclovir.33–35

- 33). Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors:a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:240–6.
- 34). Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145:485–91.
- 35). Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10–8. \*

3) スペイン (2009 年)

**Journal of Perinatal Medicine. 37(5):433-45, 2009.**

**Guidelines on CMV congenital infection**

Author : Spain, France, USA, UK, Italy

4) オランダ(2005 年)

**Journal of Perinatal Medicine. Volume 33, Issue 4, Pages 364–366,  
ISSN (Online) 1619-3997, ISSN (Print)0300-5577, DOI:  
10.1515/JPM.2005.065, 01/07/2005**

**Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection  
with valganciclovir**

5) 英国国民健康保健 (Last amended 2011)

サイトメガロウイルス感染症サポート情報