

資料 5 - 9

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
フルコナゾール
小児用法用量の設定

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルコナゾール	
	販売名：①ジフルカンカプセル 50 mg、②ジフルカンカプセル 100 mg、 ③ジフルカン静注液 50 mg、④ジフルカン静注液 100 mg、⑤ジフルカン静注液 200 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	社団法人日本感染症学会 日本小児血液学会／日本小児がん学会	
要望内容	効能・効果	小児用法・用量の追加 カンジダ属、クリプトコッカス属による次の感染症：真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎（成人に対する効能・効果と同じ）
	用法・用量	小児用法・用量の追加 3～6 mg/kg を 1 日 1 回内服または静注 重症又は難治性真菌感染症には 1 日 12 mg/kg まで増量できる
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」¹⁾および本ガイドラインにて引用している文献²⁾によると、病理剖検例での深在性真菌症総数、カンジダ症、クリプトコッカス症に関し、深在性真菌症総数は1997年4.3%（1,143例/26,681例）、2001年4.6%（1,165例/25,459例）と増加の傾向であった。1990年以降、主要真菌症が逆転し、カンジダ症に代わりアスペルギルス症が最も高頻度となり、その原因としてフルコナゾール（FLCZ）の登場や、本症に対する経験的治療の普及が挙げられていた。年齢域別にみた内臓真菌症の頻度は、60歳代に最も多く

24.0% (302例/1,259例)、10歳代以下は7.6% (96例/1,259例) であった。

また、単独真菌感染例における起因真菌別にみた罹患臓器別頻度は、カンジダ症では、食道、胃および腸管を含めた消化管で最も高く (24.3%、149病変/614病変)、クリプトコッカス症では、肺病変で最も高く (24.3%、11病変/27病変)、アスペルギルス症では、肺・気管で最も高く (53.8%、413病変/768病変) 罹患が認められた。

2001年度の剖検における深在性真菌症の基礎疾患は、白血病22.3%、癌腫19.7%、細菌感染13.9%、悪性リンパ腫9.6%であり、疾患別の起因真菌について白血病におけるカンジダ症は16.9%、クリプトコッカス症は1.9%であった。

2001年の起因真菌別にみた重篤型^{*1}の発現頻度は*Aspergillus*では68.1% (96例/141例)、*Candida*では43.2% (19例/44例)、*Cryptococcus*では100% (5例/5例) であった。

本邦で臨床問題となる深在性真菌症は、カンジダ属、アスペルギルス属およびクリプトコッカ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、臓器移植後の患者および自己免疫疾患の患者など免疫機能が低下し、宿主状態が悪化した患者に好発する。また、一部の比較的良性的な病型を除けば、一般に重篤な感染症であり、成人、小児を問わず、一旦発症すると急速に悪化し致命的な転帰を辿ることが多く、その致死率はカンジダ血症で57%³⁾、26.7%との報告⁴⁾がある。

*1:重篤型とは、真菌症が、1.主病変 (死因にもっとも支配的となった疾患名) および副病変 (直接死因となった副病変) として記載された症例、2.真菌性菌血症、3.真菌敗血症、4.全身性真菌症、5.真菌性両側性気管支肺炎 (肺炎)、6.真菌による罹患臓器が脳を含んだ2臓器系以上、あるいは3臓器系以上の症例である。臓器系とは消化器系、呼吸器系、循環器系および泌尿器系ならびに筋・運動器系を一括したその他の5臓器系である (久米 光、山崎敏和、阿部美知子、他. 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖検報 (1990、1994、1998、2002 年版) の解析-真菌誌 2006; 47: 15-24.)。

(2) 医療上の有用性

ア 既存の療法 (剤形) が国内にない

安全性定期報告 (2008年4月1日から2009年9月28日、2009年11月23日付) によれば、全世界で使用されたフルコナゾールは、約1,600万標準単位^{*2}と推定された。懸濁剤は約400万標準単位と推定された。年齢別、性別処方割合における18歳以下では女性5.9% (全女性を100%)、男性13.4% (全男性を100%) と推定された。安全性に関しては、本報告の有害事象とその頻度は、これまでの報告と同様であり、小児に関する新たな知見はなかった。

前述したように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みられる¹⁾。内臓真菌症のうち10歳代以下が7.6% (96例/1,259例) を占めているにもかかわらず、国内で小児の適応を取得している抗真菌剤は、アムホテリシンBの内服剤、ミカファンギンナトリウムの2剤のみである。アムホテリシンBの内服剤は腸管からの吸収が不良なため、消化管カンジダ症以外には有効性が

確認されてなく、ミカファンギンはクリプトコッカス症の適応を取得していないことや、経口剤がないため、長期使用や外来治療が困難となっている現状である。

一方、フルコナゾールは注射剤に加え経口剤（カプセル剤）があり、カンジダ属およびクリプトコッカス属による消化管真菌症以外に、呼吸器感染症、尿路感染症、真菌髄膜炎に有効である。また、本剤は、アムホテリシン B のポリエンマクロライド系、ミカファンギンのキャンディン系と異なりアゾール系であるため、深在性真菌症に対する治療の機会が増える。さらに、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」¹⁾では、血液培養、喀痰培養（気管痰培養）にて明らかに真菌が証明された際は深在性真菌症と診断し、治療を開始するとされており、また、フルコナゾールの増量投与、アムホテリシン B 点滴静注またはミカファンギン点滴静注が行われると記載されている。

また、剤形について本邦では、カプセル剤が承認されているが、現時点では乳幼児が内服することが困難なためカプセル剤を粉碎して小児への投与が実施されている。しかしながら、カプセル剤の内容物は吸湿性が強いいため、粉碎処方には問題がある。また、重症真菌感染症の根治には、4 週間以上の長期投与が必要とされることも多いため、外来治療を考慮すると内服薬は必須である。このことから、小児への適応追加と併せて、海外で既に上市されている服薬が容易な小児用懸濁剤（海外市販製剤）を本邦に早期に導入する必要があると考える。

*2: 標準単位1単位とは、錠剤1錠、カプセル1錠、経口服液1本、非経口投与1回（バイアル、輸液バック、アンプル）、クリーム剤1本を指す。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果 <懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一> 一重下線：要望内容に関連する事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ カンジダ性膣炎 ・ カンジダ性口腔咽頭感染症 ・ <u>カンジダ性食道炎</u> ・ <u>カンジダ性尿路感染症</u> ・ カンジダ性腹膜炎 ・ <u>全身性カンジダ症</u> ・ <u>クリプトコッカス髄膜炎</u> ・ 化学療法及び／又は放射線療法を受けている骨髄移植患者におけるカンジダ症の発症率抑制
用法・用量 <懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一> 一重下線：要望内容	成人 <ul style="list-style-type: none"> ・ カンジダ性膣炎： 150 mg 単回投与 ・ カンジダ性口腔咽頭感染症： 1 日目 200 mg、2 日目以降 100 mg を 1 日 1 回投与する。再燃防止のため最低 2 週間まで継続 ・ カンジダ性食道炎： 1 日目 200 mg、2 日目以降 100～400 mg を 1

に関連する事項

日 1 回投与する。再燃防止のため最低 3 週間まで継続。症状消失後少なくとも 2 週間継続投与する。

- ・ 全身性カンジダ症：カンジダ血症、播種性カンジダ症、肺炎を含む全身性カンジダ感染症に対する至適用法・用量および治療期間は確立されていない。少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験では、最大 400 mg/日が投与されている。
- ・ カンジダ性尿路感染症、カンジダ性腹膜炎： 1 日 1 回 50～200 mg 投与。少数の患者を対象とした非盲検・非比較試験において 50～200 mg/日が投与されている。
- ・ クリプトコッカス髄膜炎： 1 日目 400 mg、2 日目以降 200～400 mg 1 日 1 回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから 10～12 週間継続投与する。AIDS 患児では、再発抑制のため 1 日 1 回 200 mg 投与する。
- ・ 骨髄移植患者のカンジダ症の予防： 400 mg 1 日 1 回 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満になる事が予想される患者では、好中球減少が始まる数日前から開始し、 $1000/\text{mm}^3$ に回復後 7 日以上継続投与する。

小児：通常、小児患者には以下の用量換算表を用いる。

小児	成人
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12 *mg/kg	400 mg

*年長児では成人と同様のクリアランスである可能性を考慮する。1 日最高用量は 600 mg を超えないこと。

生後 2 週間まで：小児用量を 72 時間毎投与

生後 2 週か以降：1 日 1 回投与

- ・ カンジダ性口腔咽頭感染症
1 日目 6 mg/kg、2 日目以降 3 mg/kg 1 日 1 回投与する。再燃防止のため最低 2 週間まで継続
- ・ カンジダ性食道炎
1 日目 6 mg/kg、2 日目以降 3～12 mg/kg 1 日 1 回投与する。再燃防止のため最低 3 週間まで継続。症状消失後少なくとも 2 週間継続投与する。
- ・ 全身性カンジダ症：カンジダ血症及び播種性カンジダ属感染症の治療については、少数の児を対象とした非盲検・非比較試験にお

	<p>いて用いられた1日量は1日6~12 mg/kgであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> クリプトコッカス髄膜炎 1日目12 mg/kg、2日目以降6~12 mg/kg 1日1回投与する。脳脊髄液の培養が陰性化してから10~12週間継続投与する。AIDS患児では、再発抑制のため1日1回6 mg/kg投与する。 <p>腎機能障害患者への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 単回投与（カンジダ性膣炎）：用量調整の必要なし 反復投与 1日目50~400mg、それ以降は以下の表に基づき1日量を決定 <table border="1" data-bbox="558 672 1356 896"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/分)</th> <th>推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>≤50 (透析なし)</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>毎透析後100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床状態によっては、さらに調整が必要。</p>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合	>50	100%	≤50 (透析なし)	50%	定期透析	毎透析後100%
クレアチニンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合								
>50	100%								
≤50 (透析なし)	50%								
定期透析	毎透析後100%								
承認年月（または米国における開発の有無）	1990年1月29日								
備考	特になし								
2) 英国									
<p>効能・効果</p> <p><懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> 性器カンジダ症、カンジダ性膣炎、カンジダ性亀頭炎 粘膜カンジダ症（<u>口腔咽頭感染症、食道感染症、非侵襲性気管支肺感染症、カンジダ尿、粘膜皮膚および慢性萎縮性口腔カンジダ症</u>） 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 <u>カンジダ血症、播種性カンジダ症、その他の侵襲性カンジダ症を含む全身性カンジダ症</u>（腹膜、心内膜、気道及び尿路） 悪性腫瘍患者、集中治療を受けている患者、細胞毒性薬による治療または免疫抑制療法を受けている患者のカンジダ感染症の治療も可能である。 <u>クリプトコッカス性髄膜炎、その他の部位（肺、皮膚等）の感染症を含むクリプトコッカス症</u> 免疫機能正常宿主とともに、AIDS、臓器移植またはその他の原因による免疫機能低下患者の治療が可能である。ジフルカンはAIDS患者におけるクリプトコッカス症の再発予防を目的とした維持療法に用いることができる。 								

	<ul style="list-style-type: none"> 細胞毒性を有する化学療法または放射線療法実施後（骨髄移植患者を含む）の好中球減少者のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与。骨髄移植患者を含む。
<p>用法・用量</p> <p><懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> カンジダ性膣炎、カンジダ性亀頭炎 150 mg 単回経口投与 粘膜カンジダ症 口腔咽頭カンジダ症：50 mg 1日1回、7～14日間投与 義歯性萎縮性口腔カンジダ症：50 mg を1日1回、14日間投与（義歯に局所消毒を行う） その他の粘膜のカンジダ感染症（例：食道炎、非侵襲性気管支肺感染症、カンジダ尿、粘膜皮膚カンジダ症など）：50 mg 1日1回、14～30日間投与する。 粘膜カンジダ感染症の難治例に対しては、1日用量として100 mg まで増量できる。 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 50 mg 1日1回、2～4週間投与。足部白癬に対しては6週間まで投与が必要とされる場合がある。 カンジダ血症、播種性カンジダ症、その他の侵襲性カンジダ感染症 1日目400 mg 1日1回、2日目以降200 mg 1日1回投与。症状に応じて400 mg まで増量する。投与期間は臨床反応に基づき決定する。 クリプトコッカス性髄膜炎、その他の部位のクリプトコッカス感染症 1日目400 mg 1日1回、2日目以降200 mg～400 mg を1日1回投与。投与期間は、臨床反応および細菌学的反応に基づくが、通常、クリプトコッカス性髄膜炎では6～8週間以上投与する。 AIDS患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防 100～200 mg を1日1回投与 細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与 発症リスクに応じて50～400 mg を1日1回投与。全身性感染症の発生リスクが高い患者には400 mg を1日1回投与。好中球減少症の発症が予測される日より数日前にジフルカン投与を開始し、好中球数が1000/mm³を超えてから7日間経過するまで投与を継続する。

	<p><u>小児への投与</u> <u>成人の感染症と同様に、投与期間は臨床反応および真菌学的反応に基づき決定する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>生後 4 週間以降の小児</u> <u>粘膜カンジダ症 3 mg/kg 1 日 1 回投与。血中濃度を速やかに定常状態に到達させるため、1 日目は負荷投与量として 6 mg/kg を投与できる。</u> ・ <u>全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症</u> <u>推奨用量は、疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg 1 日 1 回投与</u> ・ <u>細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与</u> <u>誘発された好中球減少症の程度および期間に応じて、1 日用量を 3～12 mg/kg とする（成人への投与量を参照）。</u> <p><u>小児に対する最大 1 日用量は 400 mg</u></p> <p>16 歳未満の小児カンジダ性膈炎：抗真菌剤による治療が必要であり、かつ代替療法がない場合以外は本剤の投与は推奨されない。</p> <p><u>4 週以下の小児</u> <u>生後 2 週間まで：小児用量を 72 時間毎に投与。最大 12 mg/kg で 72 時間毎の投与</u> <u>生後 3～4 週間：小児用量を 48 時間毎に投与。最大 12 mg/kg で 48 時間毎の投与</u></p> <p><u>高齢者への投与</u> 腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。 腎機能低下患者（50 mL/分未満）には以下の表に基づき 1 日量を決定</p> <table border="1" data-bbox="491 1621 1409 1809"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス（mL/分）</th> <th>推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 50</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>≤ 50（透析なし）</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>毎透析後 100%</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合	> 50	100%	≤ 50（透析なし）	50%	定期透析	毎透析後 100%
クレアチニンクリアランス（mL/分）	推奨用量に対する割合								
> 50	100%								
≤ 50（透析なし）	50%								
定期透析	毎透析後 100%								
承認年月（または英国における開発の有無）	承認年月日：1988 年 6 月 7 日								
備考	特になし								

3) 独国	
<p>効能・効果</p> <p><懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>カンジダ血症、カンジダ尿、播種性カンジダ症、及びその他の侵襲性真菌症などの全身性カンジダ症</u>。本薬は、集中治療室において細胞毒性療法又は免疫抑制療法を受けている悪性腫瘍患者に使用できる。 ・ 下記を含む表在粘膜のカンジダ症 <ul style="list-style-type: none"> - <u>再発口腔咽頭および食道カンジダ症</u> - 慢性萎縮性口腔カンジダ症（義歯性口内炎、歯科衛生または局所的処置で不十分な場合） - <u>非侵襲性気管支肺カンジダ症</u>（上気道の粘膜） ・ <u>クリプトコッカス性髄膜炎</u>。免疫抑制状態にある患者（エイズ患者又は臓器移植後の患者など）、エイズ患者を対象にクリプトコッカス症の再発予防を目的とした治療ができる。 ・ 細胞毒性を有する化学療法又は放射線療法を受けている悪性腫瘍患者及び免疫抑制症患者（エイズ又は化学療法など）を対象に、真菌感染症の予防を目的とした期間制限的治療が適応される。 <p>頭部白癬を呈する小児に対し、ジフルカンを使用しないこと。</p>
<p>用法・用量</p> <p><懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性カンジダ症 1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200～400 mg 1日1回投与。 致死的な真菌感染症の場合は 800 mg 1日1回まで増量する。 ・ カンジダ尿 50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。 ・ 下記を含む表在粘膜のカンジダ症 <ul style="list-style-type: none"> - 再発口腔咽頭および食道カンジダ症 50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。 - 慢性萎縮性口腔カンジダ症（義歯性口内炎、歯科衛生または局所的処置で不十分な場合）<注射剤にはこの適応はない> 50 mg を1日1回投与。 - 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜） 50 mg を1日1回投与。症状に応じて 100 mg 1日1回まで増量する。 ・ クリプトコッカス性髄膜炎治療及び再発防止 1日目 400 mg 1日1回、2日目以降 200～400 mg を1日1回投与。 致死的な真菌感染症の場合は 800 mg 1日1回まで増量する。 ・ クリプトコッカス性髄膜炎の予防

100 mg 1 日 1 回投与。

- ・ 免疫抑制症（身体の防御機能低下）患者を対象としたカンジダ症の予防

50 mg を 1 日 1 回で最長 1 か月間、投与する。

高齢者への投与

腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。

腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満）には、腎障害患者に対するガイドラインに従って用量を調節する。

小児への投与

成人の感染症と同様に、投与期間は臨床反応および真菌学的反応に基づき決定する。

腎機能障害を有する小児に対しては、「腎機能障害患者への投与」の項参照

生後 4 週間以降の小児：粘膜カンジダ症 推奨用量は 3 mg/kg 1 日 1 回投与。血中濃度を速やかに定常状態に到達させるため、1 日目は負荷投与量として 6 mg/kg を投与できる。

- ・ 全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症：推奨用量は、疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg 1 日 1 回投与。
- ・ 細胞毒性化学療法または放射線療法実施後の好中球減少症のために真菌感染症のリスクが高い免疫機能低下患者に対する予防投与では、誘発された好中球減少症の程度および期間に応じて、1 日用量を 3～12 mg/kg とする（成人への投与量を参照）。

小児に対する最大 1 日用量は 400 mg とし、これを超えてはならない。

生後 4 週間未満：

- ・ 生後 2 週間まで：小児用量で 72 時間毎に投与。最大 12 mg/kg で 72 時間毎の投与
- ・ 生後 3～4 週間：小児用量で 48 時間毎に投与。最大 12 mg/kg で 48 時間毎の投与

腎機能障害患者への投与

1 日目と 2 日目には 50 mg～400 mg を 1 日 1 回投与。それ以降は以下

	<p>の表に基づき 1 日投与量を決める。</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス (mL/分)</td> <td style="text-align: center;">投与間隔/1 日投与量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">>50</td> <td style="text-align: center;">24 時間 (通常の投与方法)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≤50</td> <td style="text-align: center;">48 時間毎/通常の半量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">定期透析</td> <td style="text-align: center;">毎透析後 1 回投与</td> </tr> </table>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与間隔/1 日投与量	>50	24 時間 (通常の投与方法)	≤50	48 時間毎/通常の半量	定期透析	毎透析後 1 回投与
クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与間隔/1 日投与量								
>50	24 時間 (通常の投与方法)								
≤50	48 時間毎/通常の半量								
定期透析	毎透析後 1 回投与								
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	承認年月日 : 1990 年 5 月 21 日								
備考	特になし								
4) 仏国									
<p>効能・効果</p> <p><懸濁剤、カプセル、 点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線 : 要望内容 に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ クリプトコッカス髄膜炎 ・ 播種性及び深在性カンジダ症 (カンジダ血症、腹膜炎) などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症 ・ 急性白血病の誘導療法及び地固め療法の際に重度で持続的な好中球減少を呈し、造血細胞株の同種異型移植を受ける成人患者における感受性カンジダ感染症の予防 <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>免疫低下状態にある小児における口腔咽頭カンジダ症の治療</u> ・ <u>播種性及び深在性カンジダ症 (カンジダ血症、腹膜炎) などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症</u> ・ <u>クリプトコッカス髄膜炎</u> 								
<p>用法・用量</p> <p><懸濁剤、カプセル、 点滴静注剤で同一></p> <p>一重下線 : 要望内容 に関連する事項</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ クリプトコッカス症 <p>400 mg を 1 日 1 回投与。AIDS 患者における生涯治療には 200 mg を 1 日 1 回投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食道カンジダ症 <p>100 mg を 1 日 1 回投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿路カンジダ症 <p>100~200 mg を 1 日 1 回投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身性カンジダ症 (深在性及び播種性カンジダ症、カンジダ血症、腹膜炎) <p>1 日目 800 mg 1 日 1 回、2 日目以降は 400 mg を 1 日 1 回投与</p> <p>カンジダ症の予防 (成人)</p> <p>400 mg を 1 日 1 回投与。フルコナゾールの投与は化学療法又は移植用の前処置と同時又は肝臓手術の開始と同時に開始しなければならな</p>								

	<p>い。</p> <p>造血幹細胞移植を受ける患者では、この用量を好中球値が $1000/\text{mm}^3$ 超まで上昇してから 7 日以上（最大 75 日間まで）継続する。肝臓移植を受ける患者では 10 週間継続する。</p> <p>治療期間は臨床効果に依存する。</p> <p>小児</p> <p><u>早産児、新生児、及び生後 28 日までの患児での使用は推奨されない。</u></p> <p>乳児及び小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>免疫低下状態にある小児における口腔咽頭カンジダ症の治療：3 mg/kg を 1 日 1 回投与</u> ・ <u>播腫性及び深在性カンジダ症（カンジダ血症、腹膜炎）などの全身性カンジダ症、食道カンジダ症、尿路カンジダ症：疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg を 1 日 1 回投与</u> ・ <u>クリプトコッカス髄膜炎の治療：エイズの経過患者における維持療法は無期限に行う必要がある。疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg を 1 日 1 回投与</u> <p>高齢者への投与</p> <p>腎機能が正常な患者には通常用量を投与する。</p> <p>腎機能低下患者（クレアチンクリアランスが 50 mL/分 未満）には、腎機能障害患者への投与の項参照。</p> <p>腎機能障害患者への投与</p> <p>腎機能低下患者（50 mL/分 未満）には以下の表に基づき 1 日量を決定</p> <table border="1" data-bbox="558 1478 1324 1680"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (mL/分)</th> <th>推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50</td> <td>100%又は1日1回</td> </tr> <tr> <td>≤50 (透析なし)</td> <td>50%又は2日間毎</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>毎透析後 100%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>腎機能が低下した小児には、1 日目 3 mg/kg を 1 日 1 回投与し、成人と同様な方法を用い投与量を決める。</u></p>	クレアチンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合	>50	100%又は1日1回	≤50 (透析なし)	50%又は2日間毎	定期透析	毎透析後 100%
クレアチンクリアランス (mL/分)	推奨用量に対する割合								
>50	100%又は1日1回								
≤50 (透析なし)	50%又は2日間毎								
定期透析	毎透析後 100%								
承認年月（または仏国における開発の有無）	承認年月日：1998 年 3 月 8 日								
備考	特になし								

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

本項に該当する海外臨床試験として、第1相試験7試験および患者を対象に、フルコナゾール（以下、FLCZ）の有効性・安全性を検討した有効性/安全性試験5試験を含めた。以下に、各試験の要約および表題を示した。

薬物動態試験									
治験 No.	投与例数	用法・用量	対象被験者・目的・主な有効性の結果						
056-241	FLCZ 16例	3.0 mg/kg、単回 静脈内投与	対象：免疫不全小児（2～5歳） 目的：薬物動態、安全性、忍容性 有効性は検討していない。						
056-018	FLCZ 22例	2 mg/kg、単回 経口投与	対象：小児がん患者または HIV 陽性小児（2 mg/kg 投与群で平均 6.3 歳、8 mg/kg 投与群で平均 5.8 歳） 目的：薬物動態 有効性は検討していない。						
	FLCZ 23例	8 mg/kg、単回 経口投与 剤型：懸濁剤							
056-006	FLCZ 27例	2、4、8 mg/kg/ 日、1日1回、2 時間点滴静注、 7日間	対象：小児がん患者（5～15歳） 目的：薬物動態、安全性、忍容性 有効性は検討していない。						
056-247	FLCZ 13例	3.0 mg/kg 単回 経口投与 剤型：懸濁剤	対象：悪性腫瘍または骨髄移植による好中球減少症発症の小児（6週齢～15歳） 目的：薬物動態、安全性、忍容性 有効性は検討していない。						
056-375	FLCZ 12例	6 mg/kg、1回 15分以上かけて 静脈内投与、 最大5回	対象：生後24時間以内もしくは体重が1200g未満の早産児 目的：薬物動態、安全性 有効性は検討していない。						
056-246	FLCZ 12例	200 mg、単回経 口投与 剤型：カプセル、 懸濁剤	対象：健康成人男性（18～45歳） 目的：薬物動態（生物学的同等性） 有効性は検討していない。						
056-223	FLCZ 11例 FLCZ 12例	150 mg×1 50 mg×3 単回経口投与 剤型：カプセル	対象：健康成人男性（21～45歳） 目的：薬物動態（生物学的同等性） 有効性は検討していない。						
有効性/安全性試験									
056-178	FLCZ 24例 70例 ナイスタチン 88例	2.0 mg/kg 3.0 mg/kg 1600000 units 剤型：いずれも 懸濁剤	対象：口腔咽頭カンジダ症を有する免疫不全小児（6ヵ月～14歳） 目的：安全性、有効性 結果：臨床効果（治験責任医師判定） 投与終了時 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FLCZ 群^{a)}</td> <td style="text-align: center;">ナイスタチン 群</td> </tr> <tr> <td>治癒+改善</td> <td style="text-align: center;">81/86 (94%)***</td> <td style="text-align: center;">57/73 (78%)</td> </tr> </table> a) FLCZ 2.0 mg/kg または 3.0 mg/kg を投与した被験者 ***：p<0.001		FLCZ 群 ^{a)}	ナイスタチン 群	治癒+改善	81/86 (94%)***	57/73 (78%)
	FLCZ 群 ^{a)}	ナイスタチン 群							
治癒+改善	81/86 (94%)***	57/73 (78%)							

056-370	FLCZ 24 例 ケトコナゾール 22 例	FLCZ : 3 mg/kg、1 日 1 回、7~21 日間投与 ケトコナゾール : 7 mg/kg、1 日 1 回、7~21 日間投与 剤型：いずれも懸濁剤	対象：口腔咽頭カンジダ症を有する HIV 陽性小児（3 ヶ月～16 歳） 目的：有効性、安全性、忍容性 結果：臨床効果（治癒） <table border="1" data-bbox="735 322 1331 524"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ケトコナゾール群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験責任医師判定</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与終了時</td> <td>21/24 (87.5%)</td> <td>17/21 (81.0%)</td> </tr> <tr> <td>2 週後の追跡調査時</td> <td>12/17 (70.6%)</td> <td>13/19 (68.4%)</td> </tr> <tr> <td>4 週後の追跡調査時</td> <td>8/18 (44.4%)</td> <td>10/17 (58.8%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ケトコナゾール群	治験責任医師判定			投与終了時	21/24 (87.5%)	17/21 (81.0%)	2 週後の追跡調査時	12/17 (70.6%)	13/19 (68.4%)	4 週後の追跡調査時	8/18 (44.4%)	10/17 (58.8%)			
	FLCZ 群	ケトコナゾール群																			
治験責任医師判定																					
投与終了時	21/24 (87.5%)	17/21 (81.0%)																			
2 週後の追跡調査時	12/17 (70.6%)	13/19 (68.4%)																			
4 週後の追跡調査時	8/18 (44.4%)	10/17 (58.8%)																			
056-372	FLCZ 51 例	6~12mg/kg、1 日 1 回、2 週間～6 ヶ月間、経口または静脈内投与 剤型：カプセル、懸濁剤、注射剤	対象：全身性カンジダ感染症の小児（16 歳以下）（ただし、起因菌未確定症例を含む） 目的：有効性、安全性、忍容性 結果：投与終了時の臨床効果（治験責任医師の判定） <table border="1" data-bbox="735 703 1331 853"> <thead> <tr> <th>投与終了時判定</th> <th>FLCZ 群</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治癒</td> <td>30/43</td> <td>(70%)</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>7/43</td> <td>(16%)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>6/43</td> <td>(14%)</td> </tr> </tbody> </table>	投与終了時判定	FLCZ 群		治癒	30/43	(70%)	改善	7/43	(16%)	無効	6/43	(14%)						
投与終了時判定	FLCZ 群																				
治癒	30/43	(70%)																			
改善	7/43	(16%)																			
無効	6/43	(14%)																			
056-152/056-152P	FLCZ 6 例	3 mg/kg を 1 日 1 回～6 mg/kg を 1 日 2 回投与 体重≥67 kg の小児：最大 400 mg/日 剤型：シロップ、懸濁剤、カプセル	対象：クリプトコッカス感染症の小児（13 歳未満） 目的：有効性、安全性、忍容性（患者救済） 結果：臨床効果 <table border="1" data-bbox="735 965 1155 1106"> <thead> <tr> <th>判定</th> <th>FLCZ 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>既存の抗真菌剤治療に無効または不耐容なため、治療を中止した被験者に、FLCZ 投与は良好な忍容性を示した。</p>	判定	FLCZ 群	有効	5	無効	1												
判定	FLCZ 群																				
有効	5																				
無効	1																				
FCA-NY-88-002-004	FLCZ 214 例	最大 16 mg/kg 剤型：シロップ、カプセル、注射剤	診断：クリプトコッカス髄膜炎（治験 No. FCA-NY-88-002）、生命に危険のある深在性真菌症（治験 No. FCA-NY-88-003）および生命に危険ない真菌症（治験 No. FCA-NY-88-004）の小児または新生児（生後 2 日～16 歳） 目的：有効性、安全性（患者救済） 結果：投与終了時の診断別臨床効果（治癒および改善） <table border="1" data-bbox="735 1397 1331 1693"> <thead> <tr> <th>診断別</th> <th>治癒+改善/臨床効果評価例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真菌血症</td> <td>38/44</td> </tr> <tr> <td>髄膜炎</td> <td>12/12</td> </tr> <tr> <td>下部消化管感染</td> <td>9/12</td> </tr> <tr> <td>口腔咽頭感染</td> <td>8/8</td> </tr> <tr> <td>呼吸器感染</td> <td>6/8</td> </tr> <tr> <td>尿路感染</td> <td>6/7</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>4/4</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>83/95 (87%)</td> </tr> </tbody> </table>	診断別	治癒+改善/臨床効果評価例数	真菌血症	38/44	髄膜炎	12/12	下部消化管感染	9/12	口腔咽頭感染	8/8	呼吸器感染	6/8	尿路感染	6/7	その他	4/4	計	83/95 (87%)
診断別	治癒+改善/臨床効果評価例数																				
真菌血症	38/44																				
髄膜炎	12/12																				
下部消化管感染	9/12																				
口腔咽頭感染	8/8																				
呼吸器感染	6/8																				
尿路感染	6/7																				
その他	4/4																				
計	83/95 (87%)																				

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<無作為化比較試験等>

無作為化比較試験について、下記の検索方法によりデータベースを検索した結果から、予防のみに関する文献を省き、小児（15歳以下）を対象とした2報（試験1～2）を公知申請に係るエビデンスとして採用した。これらの2報に加えて、学会の要望書に記載されていた公表文献11報についても、予防のみに関する文献を省き8報（試験3～10）をエビデンスとして採用した。

したがって、下表に示す10報を無作為化臨床試験等のエビデンスとして採用した。

その内訳は無作為化比較試験4報（試験1、2、3、10）、救急治療：2報（試験5、6）、他の試験は非比較試験である。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010年6月14日

検索対象年：1949年以降

検索式：(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (CHILD# OR CHILD-PRESCHOOL OR CHILD.W.DE. OR ADOLESCENT.DE. OR PEDIATRIC\$1) AND ((VAGINAL OR OROPHARYNGEAL OR ESOPHAGEAL OR URINARY OR SYSTEMIC OR PERITONITIS OR CRYPTOCOCCAL ADJ MENINGITIS OR BONE ADJ MARROW ADJ TRANSPLANTATION OR PROPHYLAXIS) AND CANDIDA) AND (LG=EN) AND (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL)

無作為化臨床試験成績等を以下の表にまとめた。

無作為化臨床試験等のまとめ

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な結果
試験 1	HIV感染小 児、口腔咽 頭カンジダ 症 FLCZ：24 ケトコナゾ ール：22	多施設、無作為 化、非盲検、比 較試験 有効性と安全 性	FLCZ: 3 mg/kg/日、 平均14日間 po ケトコナゾール: 7 mg/kg/日、平均16 日間 po	有効性： 治療終了時の臨床的および菌類学的な治癒 率は、FLCZ群（それぞれ88%および71%） の方がケトコナゾール群（それぞれ81%お よび57%）よりも高かった。 安全性： ケトコナゾール群にのみ1例に薬物関連副 作用（下痢、腹痛）が認められたため、治 療中止に至った。

試験 2	免疫低下、 小児を含む 癌患者 口腔咽頭カ ンジダ症 FLCZ : 19 ケトコナゾ ール : 18	無作為化、二重 盲検、比較試験 有効性と安全 性	FLCZ: 100 mg/日、 平均 13 日間 po ケトコナゾール: 400 mg/日、平均 14 日間 po	有効性 : 臨床及び微生物学的結果は両群間とも同様 であったが、再発はケトコナゾール群の方 が FLCZ 群より早かった。 安全性 : 両群ともに忍容性に問題はなかった。
試験 3	免疫低下、 小児、口腔 咽頭カンジ ダ症 FLCZ : 94 ナイスタチ ン : 88	多施設、無作為 化、単盲検、比 較試験 有効性と安全 性	FLCZ 懸濁液: 2-3 mg/kg/日、 ナイスタチン: 400,000 U、1 日 4 回、 両群とも 14 日間 po	有効性 : FLCZ 群の臨床的治癒率は 91%、ナイスタチ ンは 51%だった (p<0.001)。投与中止 2 週 後の再発率は FLCZ 群で 18%、ナイスタチ ン群で 24%であった。 安全性 : 胃腸管系障害が FLCZ 群 (6 例)、ナイスタ チン群 (3 例) がみられた。
試験 4	全身性カン ジダ症、小 児 FLCZ : 51	多施設、非比較 試験 有効性と安全 性	FLCZ の平均投与 量 : 8.3 mg/kg/日 平均投与期間 : 20 日間、iv/po	有効性 : FLCZ 群では 27 例でカンジダ症の確定診断 がなされ、うち 25 例が微生物学的に追跡さ れ、1 例を除く全例が治癒した。 安全性 : FLCZ 群では 51 例中 3 例に下痢、嘔吐、難 聴、3 例に肝機能異常がみられた。
試験 5	重度真菌感 染症 (主に カンジダ 症、ただし、 ノカルジア 症および <i>Torulopsis glabrata</i> 症、 各 1 例を含 む)、小児 FLCZ : 173	救命治療 有効性と安全 性	FLCZ: 投与量は平均 3.4 mg/kg/日、1 日 1 回 iv/po、 平均投与期間は 36 日	有効性 : FLCZ 群では 52/63 例 (83%) が改善または 治癒、43/59 例 (73%) が真菌陰性となった。 安全性 : FLCZ 群では有害事象が 6% (11/173 例)、 発現した。7 例が有害事象 (肝機能酵素の上 昇、黄疸、腎機能の変化、悪心、嘔吐) の ために治療中止した。

試験 6	重度カンジダ感染症、 新生児・乳児 FLCZ : 40	救命治療 有効性と安全性	FLCZ : 投与量は平均 5.3 mg/kg/日、1日1回 iv/po、 平均投与期間は26 日	有効性 : 32例でベースラインの真菌感染症が確認され、うち31例(97%)が改善または治癒、うち30例(97%)が真菌陰性となった。 安全性 : 有害事象(トランスアミラーゼ値の上昇、貧血)が2例(5%)で治療中止の必要はなかった。
試験 7	先天性、後天性免疫不全、小児入院患者 FLCZ 投与例数 静注群 : 50 細粒群 : 22	多施設、非比較試験 静注剤と細粒剤の有効性、安全性、薬物動態	FLCZ 投与量 : 3-6 mg/kg/日(12 mg/kg/日 まで増量可) 1日1回、 投与期間 : 最低7日間、 iv/po	有効性 : 臨床効果については、全体の有効率は静注群で29/37例78.4%、細粒群で9/10例90.0%であり、合計38/47例80.9%であった。疾患別では、カンジダ症の有効率は静注群26/34例76.5%、細粒群9/10例90.0%であった。 安全性 : 副作用の発現は報告されなかった。臨床検査値の異常が6例にみられたが、すべて一過性の変化であった。
試験 8	血液・腫瘍疾患、小児の深在性真菌症(カンジダ症およびアスペルギルス症) FLCZ : 37	多施設、非比較試験 有効性と安全性	FLCZ 投与量 : 3-6 mg/kg/日1日1回、 投与期間 : 2-4週間 iv	有効性 : 有効率は確診例63.2%、疑診例66.7%であった。感染部位別有効率は、消化管真菌症85.7%、呼吸器真菌症66.7%、真菌血症40.0%であった。なお、アスペルギルス症と確定診断された症例(1例)は無効であった。 安全性 : 副作用は44例中1例に下痢および一過性で軽度の肝機能障害を認めた。

試験 9	免疫低下患者および未熟児などへの予防投与、および口腔カンジダ症、全身性真菌感染症、小児、 FLCZ : 562	12 臨床試験の総合評価 FLCZの安全性と忍容性	FLCZ: 1-12 mg/kg/日 投与期間: 1-20 日間 iv/po	安全性 : 全体で、58/562 例 10.3%で 80 件の副作用がみられ、悪心・嘔吐などの胃腸障害 7.7%、発疹・発赤などの皮膚症状 1.2%、肝機能酵素の上昇を伴う肝機能異常 0.5%であった。18 例 3.2%が主として胃腸障害のため投与を中止した。FLCZ 投与は重篤な疾患の小児において忍容でき、小児の安全性プロファイルは成人のそれを反映していた。
試験 10	集中治療室、カンジダ血症、小児 FLCZ : 22 イトラコナゾール : 21	無作為化、二重盲検、比較試験、予備試験 有効性と安全性	FLCZ、イトラコナゾールの投与量: 約 10 mg/kg/日、1 日 1 回、po 投与期間: 少なくとも 2 週間	有効性 : 治癒率はイトラコナゾール群 17/21 例 81%、FLCZ 群 18/22 例 82%と同様であった。 安全性 : FLCZ とイトラコナゾール群ともに血清電解質への影響は非常に少なく、BUN、クレアチニン、肝機能酵素、血清ビリルビンに対する影響はみられなかった。

上記の無作為化臨床試験成績等を無作為化比較試験、救命治療及び非比較試験に分類して、その概要をまとめると以下の通りである。

1. 無作為化比較試験（試験 1、2、3、10）：被験者は HIV 感染、免疫低下、集中治療室の小児で、対象疾患は口腔咽頭カンジダ症、全身性カンジダ症、カンジダ血症であった。FLCZ 投与例は 140 例で、投与量は 2-10 mg/kg/日、あるいは 100 mg/日、経口または静脈内投与であった。FLCZ 群の臨床効果は比較対照群に比べて同等あるいはそれより優れていた。
2. 救命治療として行われた 2 試験（試験 5、6）：被験者は従来の薬剤では治療できなかった重症の真菌感染症を合併した新生児、乳児、小児であった。FLCZ 投与例は 210 例で、平均投与量は小児：3.4 mg/kg/日、新生児・乳児：5.3 mg/kg/日、経口または静脈内投与であった。FLCZ の臨床効果は小児、新生児、乳児においても成人と同様の有効性と安全性が示された。
3. 非比較試験（試験 4、7、8、9）：被験者は先天性・後天性免疫不全、血液・腫瘍疾患の小児で、真菌感染症の治療のため FLCZ が投与された。FLCZ 投与例は 722 例で、投与量の範囲は 1-12 mg/kg/日、経口または静脈内投与であった。

主要論文として試験 7 の概略を示した。

試験 7 Fluconazole 細粒剤及び静注剤の小児科領域における深在性真菌症に対する臨床試験成績。

藤井 良知, 他. The Japanese Journal of Antibiotics 1993; 46 : 654-85.

試験期間 : 1991 年 1 月～1993 年 1 月に受診された被験者 (日本人)

試験目的 : ファイザー社において開発された新剤型である FLCZ 細粒剤および従来の静注剤を用い、小児深在性真菌症に対する有効性及び安全性について検討した。

有効性 : 臨床効果については、全体の有効率は静注群で 78.4%(29 /37 例)、細粒群で 90.0%(9 /10 例)であり、合計 80.9%(38 /47 例)であった。疾患別では、カンジダ症の有効率は静注群 76.5%(26 /34 例)、細粒群 90.0%(9 /10 例)であった。アスペルギルス症は静注群だけであり、その有効率は 100.0%(3 /3 例)であった。

安全性 : 副作用の発現は報告されなかった。臨床検査値異常については、FLCZ 投与との因果関係を 5 段階のうち、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」あるいは「判定不能」と判定した異常変動は 6 例 (9.7%) に認められ、投与群別には静注群 (44 例) が 4 例 (9.1%)、細粒群 (18 例) が 2 例 (11.1%) であった。いずれの臨床検査値異常も軽度であり、一過性のものであった。内訳は、好酸球上昇 (1 件)、GOT 上昇 (2 件)、GPT 上昇 (2 件)、Al-P 上昇 (1 件)、血小板減少 (1 件)、 γ -GTP 上昇 (1 件)、LDH 上昇 (1 件) であった。

薬物動態 : 初回投与時の血漿中濃度を用いて、2-コンパートメントオープンモデル (Simplex 法) により、シミュレーションから得られた薬物動態パラメータを下表に示した。

被験者	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	初回投与				反復投与 (第 7 日目)	
				Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	Vd (L/kg)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
小児	静注	3	2	8.9	17.3	95.0	0.49	12.6	3.7
		6	3	14.8	21.2	153.4	0.65	22.2	7.4
	細粒	3	6	3.9	16.8	72.2	0.52	6.7	3.2
		6	4	7.5	16.2	127.1	0.61	11.6	5.1
		12	2	10.3	23.5	200.9	0.69	21.8	13.1
新生児	静注	3	6	3.9	37.4	72.1	0.81	10.1	6.3
	細粒	3	1	2.7	41.2	54.0	0.99	6.5	4.5

細粒剤の服用のしやすさ：細粒剤が投与された 22 例のうち、年齢違反で除外した 4 例および経管栄養のため判定不能で脱落した 2 例を除く 16 例において、「非常に飲みやすい」が 2 例（12.5%）、「飲みやすい」が 10 例（62.5%）、「普通」が 4 例（25.0%）であり、75.0%（12/16 例）の被験者から「飲みやすい」以上の評価が得られた。

結論：以上の結果から、FLCZ は小児における深在性真菌症に対して、有用性の高い薬剤であると考えられた。

<薬物動態>

企業側で実施した海外臨床試験成績が公表論文となっているものは3報（文献1-3）、国内臨床試験成績では1報（文献4）あった。さらに FLCZ の絶対バイオアベイラビリティを示した非臨床成績を含む文献（文献5）および健康成人において FLCZ の静脈内投与とカプセルの経口投与時の薬物動態を比較した文献（文献6）を追加した。

薬物動態試験について、以下の方法により公表論文を検索した結果、43報の公表論文が見出された。この中で、小児における FLCZ の投与量と血漿中濃度の関係が明確に述べられている3報（文献7-9）をエビデンスとして採用した。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010年5月28日

検索対象年：1996年以降

検索式：(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (CHILD# OR CHILD-PRESCHOOL OR CHILD.W.DE. OR ADOLESCENT.DE. OR PEDIATRIC\$1) AND (PHARMACOKINETIC\$1 OR PHARMACOKINETICS#) AND (Clinical) AND (LG=EN)

また、1995年以前および日本人小児における薬物動態のエビデンスを追加する目的で、以下の方法により文献検索を行った。その結果、37報の文献を見出し、小児における FLCZ の投与量と血漿中濃度の関係が述べられていた文献として新たに2報（文献10-11）を追加した。

[検索方法]

データベース：PubMed

検索実施日：2010年6月14日

検索対象年：1949年以降

検索式：("fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetic"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields])

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な結果
1	9	HIV 感染小児患者 (5~13 歳) に FLCZ を経口投与したときの薬物動態の検討	2 または 8 mg/kg 懸濁液を単回経口投与	2 mg/kg 投与群では、C _{max} 、AUC _{0-∞} および t _{1/2} は、それぞれ 2.3~4.4 μg/mL、84.9~136 μg·h/mL および 19.8~34.8 時間であった。8 mg/kg 投与群では、それぞれ 5.4~12.1 μg/mL、330~684 μg·h/mL および 25.6~42.3 時間であった。健康成人における公表データと比較して、小児の血清中濃度は成人と類似しており、ほぼ完全な吸収を示していた。
2	26	小児癌患者 (5~15 歳) における FLCZ の安全性、忍容性および薬物動態の評価 (056-006 試験)	2、4 および 8 mg/kg/日を 2 時間かけて 7 日間投与	FLCZ 2~8 mg/kg の反復投与後の薬物動態は、線形性を示した。FLCZ の腎クリアランスは総クリアランスの 65% ± 5% であり、腎排泄が主であることが示された。
3	12	カンジダ・パラプロシスを発症した極低出生体重児 (平均在胎期間: 27.4 週、平均出生体重: 912 g) に出生 1 日目から FLCZ を予防投与したときの薬物動態、安全性、忍容性の検討 (056-375 試験)	生後 2 週間に 72 時間毎に用量 6 mg/kg を 5 回まで静脈内投与	体重補正済みクリアランスは生後年齢とともに増加した。3 日毎に 6 mg/kg 投与したときの平均最高血清中濃度およびトラフ濃度は生後 1 週目に上昇するが 2 週目には低下した。生後 1 週目経過後、2 日毎または毎日 6 mg/kg 投与することが推奨される。
4	臨床効果・真菌学的効果: 47、体内動態: 27 (新生児・未熟児含む)	日本人深在性真菌症小児患者に静注剤または新剤型である細粒剤 FLCZ を投与したときの臨床効果および真菌学的効果の検討。新生児、未熟児を含む小児 27 例に反復投与したときの体内動態の検討	静注剤 3 および 6 mg/kg、細粒剤 3、6 および 12 mg/kg 投与	反復投与時の体内動態は細粒剤、静注剤いずれも初回投与後 4 日目で定常状態に達し、新生児患者における本剤の t _{1/2} は静注剤で 37.4 時間、細粒剤で 41.2 時間と小児より長く、やや遅れて定常状態に達したが、小児と同様に蓄積性は見られなかった。

5	ヒト：4 マウス：5 ラット：5 イヌ：2	FLCZのマウス、ラット、イヌ およびヒトにおける薬物動態 の評価	ヒト：1 mg/kg を単回 経口投与 マウス：1 および 40 mg/kg を経口また は静注 ラット：20 mg/kg を経 口投与 イヌ：10 mg/kg を経口 または静注	マウスおよびイヌにおける経口およ び静脈内投与後の薬物動態の比較か らは、基本的に完全なバイオアベイラ ビリティを示した。血漿タンパク結合 は全種で低かった（11-12%）。薬剤の 主な排泄経路は腎クリアランスで、投 与量の 70%が尿中に未変化体で排泄 された。糞尿中に未変化体として投与 量の約 90%が排泄され、本剤の代謝的 安定性が確認できた。
6	8	健康成人男性に FLCZ を静脈 内および経口投与したときの 薬物動態の比較	2 から 4 週間隔で FLCZ25 および 50 mg を経口投与、25 およ び 50 mg を静脈内投 与し、その後 100 mg (6例) を経口投与	経口投与時のバイオアベイラビリテ ィは、静脈内投与時の約 90%であつ た。
7	55	生後 120 日未満の妊娠第 23～ 40 週で生まれた乳児における FLCZ の母集団薬物動態解析	3～12 mg/kg	混合効果点推定値の相対的標準誤差 は 3～24%の範囲であった。CL は、出 生時および生後 28 日目の間で 0.008 から 0.016、妊娠 24 および 32 週で生 まれた乳児で 0.010 から 0.0022 と 2 倍 になった。本 PPK モデルは薬物 CL に対する出生時の在胎期間（BGA）、 生後年齢（PNA）およびクレアチニン の影響を識別した。年少乳児における 投与は目標とする全身薬物曝露量に 達するよう BGA および PNA で調整す る必要があると考えられる。

8	17	心臓切開手術後に腹膜透析を必要とするかまたは必要としない、さまざまな程度の腎障害を患う乳児および小児（生後 2 週間～3 歳、平均年齢 6 ヶ月）における FLCZ の薬物動態の検討	FLCZ3 mg/kg を 1 日 1 回、2～3 週間静脈内投与	腹膜透析を受けている小児では、FLCZ はほとんど透析だけで排泄され、消失半減期が有意に長かったにもかかわらず、分布容積はわずかに大きい傾向にあり、血漿中クリアランスおよび累積比は、2 群で類似していた。これは、透析に頼る小児においては、継続的に循環腹膜透析を行うことで、効果的に循環から FLCZ が排除されることによる。
9	10	白血病または他の血液病を有する免疫力が低下した小児（平均値 ± SD : 年齢 7.4 ± 4.0 歳、体重 31.6 ± 25.9 kg）における FLCZ の薬物動態の検討	FLCZ6 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注投与した後、3 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間経口投与	中枢コンパートメントの分布容積 (Vc) は体表面積および体重と良く相関した。定常状態における分布容積 (Vss) および総クリアランス (CLt) は体表面積と良く相関し、FLCZ 消失は 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。経口吸収は迅速でほぼ完全であった。小児は成人より Vc が大きく、消失速度は迅速であった。
10	113 (12 例の未熟児を含む)	小児における FLCZ の薬物動態の検討	2, 3, 4, 6, 8 mg/kg	分布容積および消失速度は成人の場合と比べ、大きな相違があった。分布容積には年齢による差がみられ、新生児期に大きく (1.18～2.25 L/kg)、青年期までに成人と類似した値 (0.7 L/kg) にまで減少した。新生児を除いて、FLCZ のクリアランスは一般的に、成人よりも小児において早く、平均消失半減期はすべての小児年齢群において 20 時間を少し上回るほどであった。新生児においては、FLCZ の消失は遅く、平均消失半減期は出生時に 88.6 時間、生後約 1 週間で 67.5 時間、生後約 2 週間で 55.2 時間であった。

11	55	乳児（在胎期間 23～40 週）における 357 件の血漿中 FLCZ 濃度を用いた母集団薬物動態解析	3～12 mg/kg	侵襲性カンジダ症治療の早産児における FLCZ 濃度は、ほとんどの参考文献で推奨されるよりも大幅に多い用量が必要である。侵襲性カンジダ症の予防には、MIC を考慮した場合、週 2 回投与によって、妥当な曝露量を得ることができる。
----	----	---	------------	--

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

Peer-reviewed Journal の総説、メタ・アナリシスについて、下記の検索方法によりデータベースを検索した結果から、要望内容について明確に述べられている文献、かつ予防のみに関する文献を省き、17 報（総説 1～17）を公知申請に係わるエビデンスとして採用した。これらの 17 報に加えて、学会の要望書に記載されていた公表文献のうち、予防のみに関する文献を省き 2 報（総説 18～19）をエビデンスとして採用した。

従って、下記の表に示す 19 報を Peer-reviewed Journal の総説、メタ・アナリシス等のエビデンスとして採用した。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 6 月 14 日

検索対象年：1949 年以降

検索式：(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (CHILD# OR CHILD-PRESCHOOL OR CHILD.W.DE. OR ADOLESCENT.DE. OR PEDIATRIC\$1) AND ((VAGINAL OR OROPHARYNGEAL OR ESOPHAGEAL OR URINARY OR SYSTEMIC OR PERITONITIS OR CRYPTOCOCCAL ADJ MENINGITIS OR BONE ADJ MARROW ADJ TRANSPLANTATION OR PROPHYLAXIS) AND CANDIDA) AND (LG=EN) AND (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) AND {(REVIEW=YES OR REVIEW\$1) OR (META ADJ ANALYSS\$2 OR METAANALYSS\$2)}

Peer-reviewed Journal の総説、メタ・アナリシスのまとめ

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
総説 1	多施設、無作為化、二重盲検、比較試験 HIV 成人・小児患者	抗真菌薬(ミカファンギン)の総説： (有効性の評価：ミカファンギン対 FLCZ・他)	FLCZ：200 mg/日 iv、 ミカファンギン：50-150 mg/日 iv、 両群の投与期間：14-21 日間	有効性： 食道カンジダ症患者に対するミカファンギン静注投与は、FLCZ に比べ劣っていなかった。 安全性： FLCZ についての記載なし。

総説 2	新生児	文献のレビュー： 新生児真菌感染症について、治療と予防	記載なし	有効性・安全性： 胃腸疾患をもつ新生児および超早産児は、侵襲性真菌感染症を発症するリスクがきわめて高い。 FLCZ はほとんどの組織体液（髄液を含む）への移行性がよい。 ハイリスクの患者に関しては FLCZ の予防投与を推奨。
総説 3	尿採取の患者数：117 例	バイオフィーム形成と抗真菌薬感受性について検討	記載なし	カンジダ尿症 55 例の尿由来カンジダ属分離菌 67 株を用い、バイオフィーム形成と抗真菌薬感受性、カンジダ尿症の既知の危険因子に対するバイオフィーム形成の影響について検討した。 バイオフィーム形成はカンジダ属に共通した特徴であり、その形成量は増殖培地に依存することを示唆した。
総説 4	腹膜透析、小児患者：159 例	小児の真菌性腹膜炎のリスクファクターおよび治療法の検討	FLCZ、 flucytosine、 Amphotericin B これらの薬剤を併用投与	有効性・安全性： 腹膜炎が計 321 例発生し、そのうちの 9 例 2.9% が真菌性であった。カンジダ腹膜炎が最も多かった（7 例；78%）。最も重要なリスクファクターは細菌性腹膜炎（特にグラム陰性菌感染）の既往歴及び抗生物質の使用歴である。腹膜透析カテーテルを早期に除去すべきであるが、小児では technique failure を防ぐため、除去前の FLCZ 腹膜灌流が有用と思われる。
総説 5	新生児患者 FLCZ 投与：24 例	新生児の全身カンジダ感染の治療について	FLCZ： 5-6 mg/kg/日 iv/po	有効性・安全性： FLCZ について、臨床的ならびに微生物学的治癒率は新生児の 96% で達成された。2 人に副作用があった。
総説 6	カンジダ症 新生児	新生児に対する全身性抗真菌薬の投与ガイドライン、有効性、毒性について概説	FLCZ： 6-12 mg/kg、 iv/po 投与間隔： 第 1 週は 72 時間毎 第 2 週は 48 時間毎 第 3 週は 24 時間毎	有効性： カンジダ感染が疑われ、新生児患者が臨床的に安定で抗真菌治療を行っていない場合には、FLCZ を経験的に投与する。 安全性： FLCZ 投与第 1 週に一過性の血小板減少症、BUN、血清クレアチニン値の上昇がみられた。

総説 7	全身性カンジダ症 新生児	文献のレビュー： 新生児カンジダ感染症の治療について	FLCZ： 6 mg/kg/日、 iv/po	有効性・安全性： カンジダ感染症は、新生児集中治療室、特に超低出生体重児 (ELBW) において問題となっている。その治療にはアムホテリシン B が最も多く使用されるが、FLCZ の使用も増加している。アムホテリシン B との無作為化比較対照試験において FLCZ 同等の有効性を示し、副作用は少ないことが示された。
総説 8	<i>C. lusitaniae</i> 感染症 成人患者：38 例 小児患者：6 例	<i>Candida lusitaniae</i> 感染症の AmB の耐性と治療についてレビュー	記載なし	有効性・安全性： カンジダ種のなかでも <i>Candida lusitaniae</i> 分離株にみられるアムホテリシン B 耐性が顕著となっている。侵襲性 <i>Candida lusitaniae</i> 感染症について、FLCZ の使用を報告。
総説 9	脳脊髄液シャント装置を装着の患者： 成人・小児：各 1 例	症例報告と文献レビュー： カンジダ性髄膜炎の治療について	FLCZ: iv AmB: iv	有効性・安全性： 脳脊髄液シャント装置の使用は脳神経外科での一般的な医療手技であり、シャントの感染は高頻度にもみられる。近年、カンジダ種に起因する真菌感染の報告が増加している。 カンジダ性髄膜炎の治療は、全身性抗真菌薬投与とシャント除去である。
総説 10	表在性真菌感染症： 小児患者	総説： 小児および青少年の表在性真菌感染	FLCZ： 3-6 mg/kg/日、 錠剤、懸濁液、 注射剤	有効性： 小児期にみられる表在性真菌感染のほとんどは、局所用抗真菌薬で十分に治療することができる。現時点では、グリセオフルビンが小児に使用できる全身性薬剤であるが、イトラコナゾールと FLCZ も可能性がある。 安全性： 免疫不全患者に FLCZ を投与した場合は有害事象の発現は 10-12% で、胃腸障害、頭痛、発疹、じん麻疹などである。

総説 11	78 試験の調査 1 歳以下の小 児	文献レビュー：1 歳以下の小児 726 例における FLCZ に関する 文献	右記参照	有効性： FLCZ の用量範囲は 2～50 mg/kg/日、最大投与 期間は 162 日であった。FLCZ は新生児を含む 1 歳以下の小児及び超低出生体重児における全身 性カンジダ症とカンジダ血症に対して有効でか つ忍容性であった。推奨 1 日用量は 6 mg/kg であ った。 安全性： FLCZ 群ではトランスアミラーゼ値の上昇、貧血 が報告されている。
総説 12	骨髄移植後の 小児患者	総説：骨髄移植を 施行した小児の 細菌感染と真菌 感染	記載なし	有効性： 小児骨髄移植レシピエントの細菌感染と真菌感 染は病的状態や死亡をもたらす主要原因である が、骨髄移植を施行した成人集団よりも頻度が低 い。侵襲性真菌感染症による死亡率は細菌性病原 体による死亡率よりも大幅に高い。 安全性： FLCZ の安全性についての記載なし。
総説 13	骨髄移植レシ ピエント： 小児と成人	文献レビュー：骨 髄移植レシピエ ントにおける真 菌感染症の予防 と治療について 要約	骨髄移植後小 児の FLCZ の用 量： 6-12 mg/kg/日、 iv/po これまでに経 験した小児の 耐用量は 19 mg/kg/日	有効性： FLCZ は骨髄移植レシピエントのカンジダ感染症 の予防に対しまず用いるべき薬物であり、イトラ コナゾールは経口吸収の悪さのためこの適用に はほとんど用いない。予防投与の期間については 問題が残っている。新しいアゾール系化合物に対 する耐性が、近い将来の課題である。 安全性： FLCZ の副作用としては肝毒性があるが、通常、 治療後に消失する。

総説 14	侵襲性カンジダ症：203例 成人と小児 8例：C. krusei	文献レビュー： FLCZで治癒されなかった免疫低下患者におけるカンジダ クルゼイによる侵襲性感染症についての検討	記載なし	有効性・安全性： 203例の侵襲性カンジダ症が特定され、このうちの71例35%は non-albicans 種に起因していた。8例は、C. krusei によるものであった：この内訳をみると、4例が白血病、2例が乳癌、1例が末期肝疾患、1例が腹部外傷の患者であった。このなかに、FLCZの投与を受けている患者はいなかった。C. krusei は、この患者グループ内で死亡した7例中5例の直接的な死因であると考えられた。C. krusei が原因となる侵襲性カンジダ症は FLCZ 治療の非存在下でも発生する。
総説 15	HIV患者：155例 FLCZの治療に失敗した例：9例	文献レビュー： HIV患者における FLCZ 耐性カンジダ症についての検討	FLCZ、12ヵ月間の平均投与量：386 mg/週	有効性・安全性： CD4細胞が300/μl以下の155例の HIV 陽性患者で、FLCZ1日100 mg以上10日間の投与にかかわらず症状のある口腔又は食道カンジダ症で治療に失敗した例についてレビューした。FLCZの治療に失敗したと確定できたのは9例5.8%であった。咽頭部分離株の FLCZ に対する in vitro 感受性は全症例で低下していた。
総説 16	23試験 新生児	文献レビュー：小児口腔カンジダ症に対して吸収性あるいは非吸収性抗真菌薬の選択		有効性： 新生児口腔カンジダ症の治療は非吸収性薬剤で実施すべきであるが、播種性感染のリスクがある場合や病変が広汎に及ぶ場合には、主に全身作用薬を使用すべきであると考えられる。一般に、治療は比較的短期間であることが多い。 安全性： FLCZを投与した場合、7-10%に肝機能酵素値の上昇がみられる。
総説 17	無作為化二重盲検比較試験 口腔咽頭カンジダ症癌患者 FLCZ：19例 ケトコナゾール：18例	免疫低下患者における真菌感染症の FLCZ による治療	FLCZ： 100 mg/日 po、平均13日間投与 ケトコナゾール： 400 mg/日 po 平均14日間投与	有効性： FLCZ群とケトコナゾール群の臨床及び微生物学的結果は同様であったが、再発はケトコナゾール群の方が早かった。 安全性： 両群ともに忍容性に問題はない。

総説 18	メタ・アナリ シス 新生児	Cochrane レビュ ー :早期産児におけ る侵襲性真菌感 染症に対する抗 真菌薬全身性投 与の評価	記載なし	有効性： 早期産児の真菌感染症に対する抗真菌剤選択に ついてのメタアナリシスであるが、抽出された臨 床試験は1つであり、何かを結論づけるには足り ないと結論されている。 安全性： FLCZ 群で嘔吐が報告されている。
総説 19	小児	文献レビュー:侵 襲性カンジダ症 治療のための FLCZ の総説	右記参照	有効性： FLCZ は、新生児カンジダ症の代替治療だけでな く、ハイリスク新生児の重要な予防薬でもある。 小児の推奨投与量： 1 歳以上：3 mg/kg/日 侵襲性カンジダ症の新生児：3-6 mg/kg、 生後 2 週間：72 時間毎 生後 2-4 週間：48 時間毎 それ以降：1 日 1 回 安全性： FLCZ の有害事象は、免疫不全患者（HIV）に 400 mg/日以上を投与した場合、頭痛、悪心、腹痛が 発現しやすい。

主要論文として総説 19 の詳細を以下に示した。

総説 19 Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years?. Charlier C, Hart E, Lefort A, et al. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 2006; **57: 384-410.**

侵襲性カンジダ症治療のための FLCZ 15 年後の状態

カンジダ菌種はヒトにおけるほとんどの真菌感染の原因菌である。1990 年の FLCZ の使用認可以降、粘膜および侵襲性カンジダ症の予防および治療薬として主要な地位を確立している。FLCZ の薬物動態は予測が可能で、組織透過は良好、免疫抑制薬との相互作用が認められない。血清クレアチニン濃度に適応するよう投与量を調節すれば腎不全患者にも処方可能で、高齢者及び小児を含む全ての患者層において優れた忍容性を示す。FLCZ は酵母菌に対して静菌性に作用し、糸状菌に対する活性はない。また、*Candida krusei* は FLCZ に耐性で、*Candida glabrata* にはしばしば感受性低下を示すことで知られている。FLCZ は現在も、移植（固形癌及び骨髄）や ICU の環境下、好中球減少症患者に対する主要な抗真菌予防薬である。また、粘膜性カンジダ症を再発する HIV 陽性 *in vivo* 免疫不全患者に対する予防投与も行われている。

全身性カンジダ症を伴う好中球減少症患者においては、検出菌の感受性が推定される限り FLCZ を使用する。カンジダ血症の非好中球減少症患者においては、FLCZ は感受性菌に対する第 1 選択薬のひとつである。免疫応答性成人患者のカンジダ種に起因する骨関節症、眼内炎、髄膜炎、心内膜炎、腹膜炎に対する有効性が症例報告や非対照試験において報告されている。FLCZ は、新生児カンジダ症の代替治療だけでなく、ハイリスク新生児の重要な予防薬でもある。なお、最近 FLCZ 予防投与を受けた患者で全身性カンジダ症の疑いがある場合または診断された場合には、FLCZ を使用すべきではない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

教科書等

1) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007

(米国の代表的な小児科の教科書)

1-1) Section 5- Chapter 137-infectious Complications of HSCT.

造血幹細胞移植 (HSCT) レシピエントでは移植後早期に好中球数が著明に減少し、細菌感染に対するリスクが非常に高くなる。移植専門施設では細菌や真菌感染症に対して予防措置を開始するが、ほとんどの患児が移植後に発熱や感染症の徴候を示す。一般的な病原微生物としては、腸内細菌および *Candida*、*Aspergillus* などの真菌である。通常、造血幹細胞移植患児の場合には、中心静脈にカテーテルを留置するため細菌や真菌の感染リスクがあり、特に同種移植のレシピエントでは感染症のリスクが非常に高い。

同種造血幹細胞移植患者においては侵襲性アスペルギルス症に罹患し、死亡するリスクが高い。真菌感染を予防および治療方法としては、気流 (一定方向への層流) または陽圧 (室内の気圧を室外より高くする) が制御された病室に造血幹細胞移植レシピエントを隔離すること、真菌感染を発症および進行を防止するためアムホテリシン B リポソーム製剤およびアゾール系薬剤 (イトラコナゾール) を投与することなども含まれる。

1-2) Section 12- Chapter 230-Principles of antifungal therapy. Chapter 231-*Candida*. Chapter 232-*Cryptococcus Neoformans*.

FLCZ (第一世代のトリアゾール系薬である) は錠剤、懸濁剤、または静注剤として使用可能である。本薬は胃腸管から吸収よく、血清蛋白結合率は 11% と低く、脳脊髄液への浸透率が高く (血清濃度の 70% 以上)、その他の体液への移行性は、きわめて良好である。FLCZ の副作用として、肝機能酵素の上昇を伴う肝障害が挙げられているが、一方で長期投与においても重症副作用は uncommon であると記載されている。本薬の有効性としてカンジダ症のうち、口腔咽頭カンジダ症に対しては良好な効果が得られる。非耐性菌によるものであれば全身感染症に対してもアムホテリシン B に匹敵する効果が得られる。AIDS 患者におけるクリプトコッカス髄膜炎ではアムホテリシン B かアムホテリシン B とフルシトシンによる初期治療の後、維持療法として本薬が用いられる。同種骨髄移植後の免疫抑制患者に対する予防投与では、生存率を改善する。ただし、その他の好中球減少患者に対する予防投与には有用性

が認められない。本薬はアスペルギルス症、シュードアレシエリア症やムコール症に対しては無効である。

新生児カンジダ症の治療では腎機能が正常か他の腎毒性を持つ薬剤を投与されていない場合には、リポソーム化アムホテリシンの使用が推奨されるが、FLCZ も非常に有用である。ただし *C. krusei* の全てと *C. glabrata* の約 2 割は FLCZ が無効で、その場合には通常ポリコナゾールとイトラコナゾールが感受性を持つが、これらの薬剤を選択する場合にはアゾールの交叉耐性に注意する必要がある。

剤形	用法・用量
錠剤・懸濁液・注射剤	口腔カンジダ症： 初日は 6 mg/kg、 以後 1 日 3 mg/kg
	食道カンジダ症： 初日は 6 mg/kg、 以後 1 日 3 ～12 mg/kg
	全身性カンジダ感染症： 1 日 6～12 mg/kg を 28 日間
	クリプトコッカス髄膜炎：初日は 1 日 12 mg/kg、以後 1 日 6 ～12 mg/kg を 10～12 週間

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

(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)

深在性その他の重症真菌感染症における薬として、口腔咽頭、食道、全身性カンジダ症に対して点滴ではアムホテリシン B、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、点滴あるいは経口剤ではイトラコナゾール、FLCZ、ポリコナゾールが治療の選択肢として記述されている。FLCZ の非経口および経口抗真菌薬の投与量指針として、小児では静脈内投与の場合；3～6 mg/kg、1 日 1 回（重症感染症では 12 mg/kg 増量可）。経口投与の場合；口腔咽頭あるいは食道カンジダ症には初日 6 mg/kg、以後 1 日 3 mg/kg、深在性真菌症には 1 日 6～12 mg/kg、HIV 感染児のクリプトコッカス髄膜炎の抑制治療には 1 日 6 mg/kg。副作用としては、発疹、胃腸症状、肝障害、スティーブンス・ジョンソン症候群、アナフィラキシーが記載されている。

剤形	用法・用量
静注	3 mg/kg ~6 mg/kg、1 日 1 回（重症感染症では 12 mg/kg 増量可）
経口	口腔咽頭あるいは食道カンジダ症：初日は 6 mg/kg、以後 1 日 3 mg/kg
	深在性真菌症：1 日 6～12mg/kg
	HIV 感染症のクリプトコッカス髄膜炎の抑制治療：1 日 6mg/kg

3) 小児感染症学 岡部信彦編 診断と治療社 2007

(わが国で編纂された小児感染症に特化した教科書)

深在性真菌症に関しては新薬の登場により治療選択肢が広がっていることを紹介した上で、ガイドラインの小児科領域フローチャートを引用した抗真菌薬に関する記述がある。カンジダ症の予防にはFLCZまたはイトラコナゾールの経口投与が行われると記述されている。

剤形	用法・用量
静注	カンジダ症：10 mg/kg/日~12 mg/kg/日（最大 200mg/日）* *生後 2 週間以内の新生児では 72 時間毎、生後 2~4 週間では 48 時間毎に投与.Ccr<50 なら半量投与が好ましい。
	トリコスポロン症：400mg/日
静注・経口	クリプトコッカス症：200mg~400mg/日

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会又は組織等の診療ガイドライン

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). 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、カンジダ血症に対しては、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。

剤形	用法・用量
静注	3 mg/kg/日~6 mg/kg/日、重症例では 10 mg/kg ~12 mg/kg/日（最大 400mg/日）1 日 1 回 ※腎障害患者に対しては Ccr を参考に投与量を決定

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. 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。

剤形	用法・用量	推奨
静注	カンジダ症：10.0 mg/kg/日~12.0mg/kg/日（最大 400mg/日）	B-III

3) Pappas PG et al., Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis:2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infection Diseases 2009;48:503-535（米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン）

新生児カンジダ症ではアムホテリシン製剤または FLCZ が推奨される（B-II）。

※推奨度とエビデンスレベル B- II: Moderate evidence to support a recommendation for or against use (Strength of recommendation) 、Evidence from _1 well-designed clinical trial, without randomization;from cohort or case-controlled analytic studies (preferablyfrom 11 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments (Quality of evidence)

用法・用量	推奨
カンジダ症：12mg/kg/日、3週間投与を推奨	B- II

4) Fungal infections. In: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]. 2004 Dec 3 (revised 2008 Jun 20).

Guideline Summary NGC-7349 (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14841>).

（成人および青少年 HIV 感染者における日和見感染症の予防法と治療法に関するガイドライン）

FLCZ 経口薬は、口腔カンジダ症の局所治療と同等の効果をもつ。局所治療よりも利便性が高く、一般に忍容性の面でも優れているため、口腔カンジダ症の選択治療は FLCZ 経口薬である (AI)。侵襲性カンジダ症の治療薬として、直近にアゾール系薬剤の投与経験がない患者には、アムホテリシン B の代わりに FLCZ も使用される (AI)。 HIV 感染患者に見られるクリプトコッカス症の中で特に多いのは、発熱、倦怠感、頭痛を伴う髄膜炎または髄膜脳炎である。クリプトコッカス症の治療には、少なくとも 2 週間にわたる導入療法が奏効し、十分な臨床的改善が認められ、腰椎穿刺を再度実施して CSF 培養が陰性になったら、アムホテリシン B とフルシトシンを中止し、FLCZ による継続管理治療を開始してもよい (AI)。継続管理治療の期間は 8 週間である。

※推奨度とエビデンスレベル A I: Both strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit support recommendation for use. Should always be offered (Strength of recommendation) 、 Evidence from at least one randomized, controlled trial (Quality of evidence)

用法・用量	推奨
侵襲性カンジダ症： 12mg/kg/日	A I

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

平成 5 年に小児適応拡大の承認申請（剤型：静注剤および小児用細粒剤）が行なわれたが、平成 6 年 GCP 不適合のため申請が取下げられた。

（2）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について

臨床試験：Fluconazole 細粒剤および静注剤の小児科領域における深在性真菌症に対する臨床試験

藤井 良知, 他. The Japanese Journal of Antibiotics 1993; 46 : 654-85.

（5 項（1）に引用 [無作為化試験 論文 7]）

小児における深在性真菌症を対象に静注剤又は新剤型である細粒剤を合せて 72 例に投与し、効果判定のできた 47 例（男性 28 例、女性 19 例、1 歳未満～15 歳）について臨床効果、真菌学的効果を検討した。又、新生児、未熟児を含む小児 27 例で反復投与時の体内動態を検討した。臨床効果はカンジダ症では 79.5%（35 例/44 例）、アスペルギルス症では 100%（3 例/3 例）の有効率であった。安全性は 63 例につき検討され副作用は一例も認めなかった。臨床検査値異常は 6 例にみられたが、すべて一過性の変化であった。反復投与時の体内動態は細粒剤、静注剤いずれも初回投与後 4 日目で定常状態に達することがわかった。これらの結果から FLCZ は小児における深在性真菌症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

臨床使用実態：小児に対する Fluconazole 細粒剤及び注射剤の使用経験。

神谷 齊, 他. The Japanese Journal of Antibiotics 1994;47(3):280-288.

新剤型の FLCZ 細粒剤および注射剤について、小児深在性真菌症に対する有効性及び小児に対する安全性について検討した。6 例の真菌感染症の治療に本剤を使用し、良好な成績であった。対象とした疾患は蜂窩織炎 2 例、食道カンジダ症 2 例、真菌性気管支炎 1 例および口腔内真菌感染症 1 例の計 6 例であり、その原因真菌は *Candida albicans* 4 例、*Aspergillus fumigatus* 1 例、*Aspergillus flavus* 1 例であった。臨床効果は著効 3 例、有効 3 例、真菌学的効果は消失 5 例、減少 1 例という成績であった。また易感染状態にあり真菌感染症のリスクが高いと思われた 5 症例に予防を目的に本剤を投与し、これら 5 例において真菌感染症の併発および不明熱等は認められなかった。なお、細粒剤または注射剤投与中において副作用、臨床検査値異常は認められず、小児においても安全性の高い薬剤であると思われた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

日本および海外において FLCZ は、成人における各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、その位置付けは確立している。また、成人においては、FLCZ 錠またはカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても 50 mg～400 mg までの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている。

さらに、藤井らの報告^{試験7)}における日本人小児患者に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であり、有効性も同様に確認されている。したがって、外国人小児での FLCZ の有効性に関するエビデンスを参考に、日本人小児における有効性を判断することは可能であると考ええる。

小児における有効性

小児におけるカンジダ症については、FLCZ は口腔・咽頭カンジダ症をはじめとする各種カンジダ症に対して、比較対照薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール等）と同等あるいは優れた有効性を示した^{試験1)-3)、10)、総説1)、17)}。また、ガイドライン、教科書にも FLCZ の使用は推奨されている。

なお、クリプトコッカス症の、臨床試験結果は示されていないが、成人の治療と同様にガイドラインおよび教科書に記載されている通り、標準治療薬とされている。

新生児における有効性

新生児におけるカンジダ症およびクリプトコッカス症については、比較対照試験は実施されていないが、総説^{総説2)、5)-7)、11)、16)、18)-19)}、ガイドラインおよび教科書で FLCZ の各種カンジダ症に対する使用は標準化されており、臨床の場において必要な薬剤として位置付けられている。

このように、FLCZ は、成人における各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、日本および海外において、その治療の位置付けが確立されているのと同様に、海外では新生児を含む小児に対する治療薬として、海外でのランダム化比較試験等において有効性が確認され、小児適応が認められ、世界中で広く使用され、その治療の位置付けが確立している。さらに、FLCZ は、本邦における臨床試験成績が海外と同様であったこと、また、本邦におけるガイドラインおよび教科書が、新生児を含む小児におけるカンジダ症およびクリプトコッカス症に対して使用を推奨し、使用されているが、有効性および安全性に問題が生じていないことを踏まえると、海外の臨床試験成績などを参考に、日本人小児に対する有効性について確認することは可能であると考ええる。したがって、日本人小児における有効性は期待できると判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

前述の通り FLCZ は、各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬として、成人ではその安全性は本邦および海外で確立され、小児では海外で確立されている。なお、副作用のうち用量の制限が必要となるものとして高頻度に見られるのは、悪心と腹部不快感である（ハリソン内科学）。

小児における安全性

アゾール系薬（ケトコナゾール、FLCZ、イトラコナゾールおよびボリコナゾール）の一つの欠点は耐性獲得、*Candida* 属の FLCZ 耐性がおこることである。*Candida krusei* は FLCZ 耐性であり、*Candida glabrata* の耐性は上昇中である（米國小児学会（編集）、岡部 信彦（訳）. RED BOOK®: 2009 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES - 28th Ed. (2009)）。FLCZ は錠剤、懸濁剤、または静注剤として使用可能であり、胃腸管からの吸収はよく、血清蛋白結合率は 11% と低く、脳脊髄液への浸透率が高く（血清濃度の 70% 以上）、その他の体液への移行性は、きわめて良好である。FLCZ の副作用として、肝機能酵素の上昇を伴う肝障害が挙げられているが、一方で長期投与においても重症副作用は uncommon であると記載されている（Nelson Testbook of Pediatrics 18th ed. 2007）。

また、FLCZ の小児に対する安全性は、外国での無作為化比較試験において報告されている試験^{1)-5)、7)-10)}。主な副作用としては、消化器障害として下痢、腹痛、嘔吐など^{試験 3)、4)、5)、9)}、肝機能検査値の異常などが記載されている^{試験 4)、5)、7)、8)、9)}。欧米を含む日本以外の国において小児適応が認められ、広く使用され、安全性に関して問題となる報告はない（安全性定期報告：2008 年 4 月 1 日から 2009 年 9 月 28 日、2009 年 11 月 23 日付）。一方本邦における藤井らの報告¹⁰⁾では、副作用の発現はなく、臨床検査値異常が 72 例中 6 例（9.7%）に認められたが、いずれの臨床検査値異常も軽度であり、一過性のものであった。内訳は、好酸球上昇（1 件）、GOT 上昇（2 件）、GPT 上昇（2 件）、Al-P 上昇（1 件）、血小板減少（1 件）、 γ -GTP 上昇（1 件）、LDH 上昇（1 件）であった。

新生児における安全性

極低出生体重児に出生 1 日目から FLCZ を予防投与し、薬物動態、安全性、忍容性を検討した非盲検、第 1/2 相試験においても FLCZ の新生児に対する忍容性が確認されている^{薬物動態 3)}。

新生児に対する安全性に関する無作為化臨床試験の公表論文^{試験 6)}によると、新生児は小児と同様の安全性との報告があり、今回エビデンスとした、その他の公表論文、教科書やガイドラインなどにおいても、新生児での安全性は問題となっていない。今回、調査した FLCZ の新生児におけるカンジダ症についての無作為化比較対照試験において、有害事象として貧血、アミノトランスフェラーゼの上昇などがみられたが、治験中止の必要はなかった^{試験 6)}。

このように、FLCZは、各種カンジダ症、クリプトコッカス症の治療薬として、日本および海外において、成人に対する治療の位置付けが確立されているのと同様に、海外では新生児を含む小児に対する治療薬として、海外でのランダム化比較試験等において安全性は確認され、小児適応が認められ、世界中で広く使用され、その治療の位置付けが確立している。一方、臨床試験成績から日本人小児患者に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であり、安全性も海外と同様であったこと、また、本邦におけるガイドラインおよび教科書が新生児を含む小児におけるカンジダ症およびクリプトコッカス症に対して使用を推奨し、使用されているが有効性、安全性に問題が生じていない。したがって、海外の臨床試験成績などから、日本人小児・新生児における安全性について確認することは可能であると考えられ、日本人小児・新生児に対する安全性は忍容可能であると判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外において、既に当該効能又は効果等により承認され、日、米の真菌感染症の治療に対する各種学会診療ガイドラインおよび国際的に評価されている教科書における記載、いくつかの無作為化比較試験等に関する公表論文、さらに国内外での使用実績等があることから、FLCZ の小児の各種カンジダ症およびクリプトコッカス症に対する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

開発要望に基づき、国内で承認されている、下記の成人に対する効能又は効果と同様の内容を小児に対する「効能又は効果」とすることが適切であると考ええる。

カンジダ属及びクリプトコッカ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、尿路真菌症、真菌髄膜炎

設定根拠

小児の用法・用量は成人と同様の曝露が得られるように設定していることから、成人と同じ効能・効果が、小児においても期待できると考える。

(2) 用法・用量について

開発要望に基づき、以下の内容を小児に対する「用法又は用量」として設定することが適切であると考ええる。

<小児>

カンジダ症：通常小児には、フルコナゾールとして 3 mg/kg を 1 日 1 回経口／静脈内に投与する。

クリプトコッカス症：通常小児には、フルコナゾールとして 3～6 mg/kg を 1 日 1 回経口／静脈内に投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12 mg/kg まで増量できる。ただし、成人の最大用量 400 mg を超えないこと。

<新生児>

2 週齢まで：小児と同様の用量を 72 時間毎に投与する。

3～4 週齢まで：小児と同様の用量を 48 時間毎に投与する。

設定根拠

表 1 に示したように、免疫不全症候群の患児に FLCZ3 mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験およびがん患児に FLCZ2、4、8 mg/kg を 7 日間まで反復静脈内投与した 056-006 試験から得られたクリアランスデータより、小児における平均クリアランスは約 33 mL/h/kg であり、成人のクリアランスの約 2 倍高い値であった。また、FLCZ2～8 mg/kg 投与時の線形性が確認されている。したがって成人と同様の曝露量を得るためには、小児には 2 倍の用量が必要と推定され、体重 60 kg の成人に FLCZ100 mg (1.67 mg/kg) 投与から換算すると小児の用量は 3.34 mg/kg と算出される。

以上の結果から小児において成人と同様の全身曝露量を得るためには、成人における 100、200 および 400 mg の用量投与時に相当する 3、6 および 12 mg/kg の用量が小児において必要になるものと考えられる。

表 1 フルコナゾールを単回または反復投与後の薬物動態パラメータ（平均値および範囲）

年齢（例数）	用法・用量	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	試験番号
11 日～11 ヶ月 (n=9)	単回静注 3 mg/kg	23.0 (16.9 - 30.1)	110 (75.5 - 134)	28.4 (21.8 - 40.0)	949 (756 - 1270)	056-241
9 ヶ月～13 歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0 ^a (15.5 - 44.7)	94.7 (47.7 - 146)	24.0 (13.8 - 42.0)	NA	056-018
9 ヶ月～13 歳 (n=14)	単回経口 8mg/kg	19.5 (10.0 - 59.3)	363 (131 - 725)	30.6 (10.8 - 61.2)	NA	056-018
5 ～ 15 歳 (n=4)	反復静注 ^b 2 mg/kg	17.4 (15.1 - 19.9)	67.4 (50.5 - 84.1)	29.1 (16.9 - 40.2)	722 (484 - 1000)	056-006
5 ～ 15 歳 (n=5)	反復静注 ^b 4 mg/kg	15.2 (9.3 - 23.7)	139 (58.3 - 192)	35.3 (18.5 - 68.4)	729 (467 - 1040)	056-006
5 ～ 15 歳 (n=7)	反復静注 ^b 8 mg/kg	17.6 (10.3 - 26.1)	197 (134 - 247)	39.4 (23.6 - 53.8)	1070 (725 - 1680)	056-006
1 ～ 12 歳 (n=11)	反復静注 ^c 3 mg/kg	15.5 (11.0 - 22.4)	41.6 (31.5 - 58.6)	NA	NA	056-247

なお、表 2 に示したように、新生児の FLCZ のクリアランス機能は発育途上であることから生後 2 週間において増加していることが示されている。早産児の生後 24 時間以内および集中治療を受けている生後 3 日に、FLCZ6 mg/kg を 72 時間毎に静脈内投与した 056-375 試験に

において、FLCZ のクリアランスは生後 2 週間で腎機能の発達に従い、生後 1 日目、1 週目および 2 週目でそれぞれ 10、13 および 20 mL/h/kg に上昇することが示された。AUC₇₂ および C_{max} は第 1 週目で上昇し、第 2 週目では減少する傾向がみられたことから、生後 2～4 週間までの患児には 48 時間毎に投与することが推奨された。さらに、カンジダ症の治療または予防を目的とした FLCZ を静脈内投与されている受胎後 23～42 週、生後 120 日未満の新生児を対象とした 2 本の臨床試験において母集団薬物動態解析の結果から、一定の曝露量を得るために必要な 1 日当りの投与量の推定値は、早産児および正期産新生児のいずれにおいても、生後 2 週間まで、3～4 週間までおよび 4 週間以上の順に上昇した^{薬物動態 7)}。したがって、一定の曝露量を得るためには、生後 2 週間までの患児には 72 時間毎、生後 2～4 週間までの患児には 48 時間毎に投与することが推奨される。

表 2 新生児における薬物動態パラメータ (056-375 試験、平均値±標準偏差および例数)

年齢	用法・用量	評価日	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (μg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
早産児 生後 24 時 間以内	反復静注 6mg/kg 3 日間隔	第 1 日	5.52±1.61 n=12	73.6 n=7	271±51.8 n=11	10.8±3.8 n=7	1180±144 n=7
		第 7 日	12.8±4.04 n=10	53.2 n=9	490±146 n=10	13.1±4.1 n=9	1180±611 n=9
		第 13 日	9.96±3.43 n=5	46.6 n=4	360±166 n=4	20.0±11.1 n=4	1330±279 n=4

成人においては、FLCZ 錠またはカプセルを経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人で類似しており、いずれの人種においても 50 mg～400 mg までの線形性、高いバイオアベイラビリティ (>90%) が確認されている (フルコナゾールカプセル申請資料概要および USPI)。また、藤井らの報告^{試験 7)}における日本人小児患者に FLCZ を静脈内および経口投与したときの薬物動態パラメータは外国人小児患者で得られた値と同様であった。同試験において、静注剤 3 mg/kg を新生児 (生後 11.3±2.6 日) 6 例に単回投与、細粒剤 3 mg/kg を新生児 (生後 15 日) 1 例に 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、t_{1/2}は静注時で 37.4 時間、経口投与時で 41.2 時間と算出され、小児で得られた 23.1 時間および 21.0 時間と比較して長い傾向にあった。また、日本人未熟児 1 名を含む新生児 (生後 7～14 日) 6 名に FLCZ 3 mg/kg を静脈内投与したときの t_{1/2}は 37.4～41.2 時間^{用法用量 1)}、日本人極低出生体重児 (生後 7～46 日) 4 例に FLCZ 2 mg/kg を静脈内投与したときの t_{1/2}は 46.2～49.4 時間^{用法用量 2)}と報告されており、日本人においても、新生児では半減期が長く投与間隔を調整する必要があることが示された。また、日本人極低出生体重児 (生後 7～46 日) 4 例から算出されたクリアランスは 15～20 mL/h/kg であり、056-375 試験で得られた値と同様であった。したがって、日本人小児用量を外国人小児用量と同様に設定することは可能であると考えた。

なお、国内既承認の成人の 1 日量を超えないように 1 日用量の上限を設定することが適切であると考えた。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

別添 国内外の添付文書の記載に係る対照表
別紙 要望薬剤の添付文書(案)とCCDSの対照表

CCDSは非公表資料として取り扱いに希望

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

特になし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

有効性に関しては、成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられていること、また、安全性に関しては、抗真菌薬として長年の使用経験が集積されており、既に海外で小児における真菌感染症の治療投与が行われている実情を鑑みると、小児全般を対象に今回新たに調査を実施する必要はないと考えられる。

ただし、国内の文献報告等から新生児及び乳幼児については使用実態等の情報が乏しいと考えられること、及び新生児・乳児期では肝・腎機能をはじめとする諸臓器の発達が未熟なため、抗真菌薬の投与による各臓器への影響を与えることが懸念されることから、新生児及び乳幼児については引き続き国内における安全性情報を集積する必要があると考える。とくに、国内の文献報告も踏まえ使用実態が乏しいと考えられる FLCZ 高用量(6~12mg/kg/日)投与における安全性、及び FLCZ は CYP 阻害作用を有することから併用薬投与時の安全性情報を収集する必要があると考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

上記(1)を鑑みると、新生児及び乳幼児については、臨床使用実態下における、FLCZ 高用量(6~12mg/kg/日)投与における安全性、及び併用薬投与時の安全性情報を収集するための調査が必要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

上記(1)を鑑みると、新生児及び乳幼児については、臨床使用実態下における安全性情報について引き続き情報収集を行い、適宜、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

2. 要望内容における医療上の必要性について

- 1) 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.
- 1) 久米 光, 山崎敏和, 阿部美知子, 他. 白血病 (MDS を含む) 剖検例における内臓真菌症の疫学-日本病理剖輯報 (1990, 1994, 1998, 2002 年版) の解析-. 真菌誌 2006; 47 : 15-24
- 2) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality. Clin Infect Dis 1992;15: 414-421.
- 4) Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M: Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. Scand J Infect Dis 2005; 37: 111-2

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

無作為化比較試験等

- 1) Hernández ST, Multicentre Study Group. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 340-4.
- 2) Meunier F. Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. Semin Oncol 1990; 17: 19-23
- 3) Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. J Pediatr 1995;127:322-8.
- 4) Presterl E, Graninger W, Multicentre Study Group. Efficacy and safety of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections in pediatric patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:347-51.
- 5) Fasano C, O'Keefe J, Gibbs D: Fluconazole treatment of children with severe fungal infections not treatable with conventional agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:344-7.
- 6) Fasano C, O'Keefe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:351-4.
- 7) 藤井 良知, 松本 修三, 崎山 幸雄, 他. Fluconazole 細粒剤及び静注剤の小児科領域における深在性真菌症に対する臨床試験成績. The Japanese Journal of Antibiotics 1993; 46 : 654-85.
- 8) 赤塚 順一, 廣津 卓夫, 星 順隆, 他. 小児血液・腫瘍疾患患児の深在性真菌症に対する fluconazole の有用性に関する検討. 化学療法の領域 1995; 11: 775-86.
- 9) Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. Antimicrob Agents

Chemother 1999;43:1955-60.

- 10) Mondal RK, Singhi SC, Chakrabarti A, et al. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:561-5.

薬物動態

- 1) Nahata MC, Brady MT. Pharmacokinetics of fluconazole after oral administration in children with human immunodeficiency virus infection. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1995;48:291-3.
- 2) Lee JW, Seibel NL, Amantea M, et al. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *The Journal of Pediatrics* 1992;120(6):987-93.
- 3) Saxén H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1993;54(3):269-77.
- 4) 無作為化比較試験 7) と共通 [藤井 良知, 松本 修三, 崎山 幸雄, 他. Fluconazole 細粒剤及び静注剤の小児科領域における深在性真菌症に対する臨床試験成績. *The Japanese Journal of Antibiotics* 1993;46(8):654(18)-85(49).]
- 5) Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49, 858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985;28(5):648-53.
- 6) Shiba K, Saito A, Miyahara T. Safety and pharmacokinetics of single oral and intravenous doses of fluconazole in healthy subjects. *Clinical Therapeutics* 1990;12(3):206-15.
- 7) Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52(11):4043-9.
- 8) Wong S F, Leung M P, Chan M Y. Pharmacokinetics of fluconazole in children requiring peritoneal dialysis. *Clinical Therapeutics* 1997;19(5):1039-47.
- 9) Seay RE, Larson TA, Toscano JP, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995;15(1):52-8.
- 10) Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *European Journal Clinical Microbiology and Infectious Disease* 1994;13(4):325-9.
- 11) Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(8):717-23.

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス

- 1) Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs* 2008; 68: 2225-55.

- 2) Kaufman DA. Fungal infections in neonates: update on prevention and treatment. *Minerva ginecologica* 2007; 59: 311-29.
- 3) Jain N, Kohli R, Cook E, et al. Biofilm formation by and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from urine. *Applied and environmental microbiology* 2007; 73: 1697-703.
- 4) Raaijmakers R, Schröder C, Monnens L, et al. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology* 2007; 22: 288-93.
- 5) Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *Journal of postgraduate medicine* 2005; 51: S27-9.
- 6) Bliss JM, Wellington M, Gigliotti F. Antifungal pharmacotherapy for neonatal candidiasis. *Seminars in perinatology* 2003; 27: 365-74.
- 7) Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Current opinion in pediatrics* 2003; 15: 97-102.
- 8) Hawkins JL, Baddour LM. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. *Clinical infectious diseases*. 2003; 36: e14-8.
- 9) Montero A, Romero J, Vargas JA, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid shunt devices: report of two cases and review of the literature. *Acta neurochirurgica* 2000; 142: 67-74.
- 10) Rudy SJ. Superficial fungal infections in children and adolescents. *Nurse practitioner forum* 1999; 10: 56-66.
- 11) Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. *Mycoses* 1999; 42: 3-16.
- 12) Engelhard D. Bacterial and fungal infections in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1998; 21 Suppl 2:S78-80.
- 13) Castagnola E, Bucci B, Montinaro E, et al. Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: an approach to a rational management protocol. *Bone marrow transplantation* 1996; 18 Suppl 2: 97-106.
- 14) Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, et al. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 342-7.
- 15) Baily GG, Perry FM, Denning DW, et al. Fluconazole-resistant candidosis in an HIV cohort. *AIDS* 1994; 8: 787-92.
- 16) Dhondt F, Ninane J, De Beule K, et al. Oral candidosis: treatment with absorbable and non-absorbable antifungal agents in children. *Mycoses* 1992; 35: 1-8.
- 17) Meunier F. Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. *Semin Oncol* 1990; 17: 19-23.
- 18) Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003953.
- 19) Charlier C, Hart E, Lefort A, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 384-410.

教科書等

- 1) Kliegman:Nelson Textbook of Pediatrics,18th ed. 2007, Section 5- Chapter 137-infectious Complications of HSCT. Section 12- Chapter 230-Principles of antifungal therapy. Chapter 231-Candida. Chapter 232-Cryptococcus Neoformans.
- 2) RED BOOK[®]: 2009 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES - 28th Ed. (2009)
- 3) 岡部 信彦編. 小児感染症学. 診断と治療社 2007

学会又は組織等の診療ガイドライン

- 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. 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 (2009年).
- 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.
- 3) 米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン
Pappas PG, Kauffman CA, Audes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009
Update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35.
- 4) 成人および青少年 HIV 感染者における日和見感染症の予防法と治療法に関するガイドライン
Fungal infections. In: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]. 2004 Dec 3 (revised 2008 Jun 20). Guideline Summary NGC-7349 (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14841>).

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

用法用量

- 1) 関 秀俊, 瀬野 晶子, 酒詰 忍, 他. 小児領域における Fluconazole 注射剤と細粒剤の臨床的検討. Jpn J Antibiot 1994;47(3):289(71)-95(77).
- 2) 近藤 昌敏, 伊藤 進, 磯部 健一, 他. 極低出生体重児におけるフルコナゾールの薬物体内動態について HPLC を用いた微量測定法による. 日本新生児学会雑誌 1995;31(4):885-9.

海外添付文書

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書 (カプセル)
- 3) 英国添付文書 (静注)

- 4) 英国添付文書（懸濁剤 50mg）
- 5) 英国添付文書（懸濁剤 200mg）
- 6) ドイツ添付文書（カプセル）英訳、原文
- 7) ドイツ添付文書（静注）英訳、原文
- 8) ドイツ添付文書（懸濁剤）英訳、原文
- 9) フランス添付文書（カプセル 50mg）英訳、原文
- 10) フランス添付文書（カプセル 100mg）英訳、原文
- 11) フランス添付文書（静注）和訳（一部のみ）、原文
- 12) フランス添付文書（懸濁剤 50mg）英訳、原文
- 13) フランス添付文書（懸濁剤 200mg）英訳、原文

国内添付文書

- 1) ジフルカンカプセル
- 2) ジフルカン静注液