

資料 5 - 7

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）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌について、3 週間 1 回投与の用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望され た医薬品	一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	有限責任中間法人日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	<p><欧州></p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Metastatic Breast Cancer (MBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <p>a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.</p> <p>b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.</p> <p>c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.</p> <p>d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab.</p>

		<p>Early Breast Cancer (EBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see 5.1).</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see 4.4 and 5.1).</p>
	用法・用量	<p><欧州></p> <p>・初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg (体重) を 1 週間間隔で点滴静注</p> <p>・<u>初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容 (剂 形追加等)	
備考		

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

以下の根拠より、適応疾病の重篤性についての該当性の判断基準の「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。

乳癌の発症リスクは、加齢並びに遺伝要因や食生活などの環境因子によって増大すると考えられているが、近年早期診断法の進歩もあり、乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患患者数は、2002 年で約 4.2 万人と推定され、2020 年には、女性では胃癌を上回って第 1 位になると推計されている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006 年には約 1.1 万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第 4 位であった¹⁾。

乳癌に対する治療法は、その病期や患者背景等に応じて選択される。病期が進行していない早期乳癌、すなわち、癌が局所に限定されている場合は外科的切除等により治癒の可能性があるが、多くの場合は引き続いて転移再発を認め、最終的に病勢の進行により死亡に至ると考えられる。

進行・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法剤、化学療法剤あるいは分子標的薬剤に

より、延命と生活の質 (QOL) の改善を目的として実施される。しかしながら、5 年生存率は約 30%程度と低く¹⁾、更なる有用性の高い薬剤の開発が望まれている。また、HER2 過剰発現は、乳癌では 20~30%程度に認められ、乳癌における独立した予後不良因子と考えられ²⁾、HER2 分子標的薬剤を中心とした治療が標準的に実施されている。

以上のように、HER2 過剰発現転移性乳癌は治療が困難であり、その重篤性は高いと判断される。

(2) 医療上の有用性

以下の根拠より、医療上の有用性についての該当性の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

トラスツマブ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、本邦では HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対して 1 週間 1 回投与 (初回導入量: 4 mg/kg、維持用量: 2 mg/kg) の用法・用量で、HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法に対して 3 週間 1 回投与 (初回導入量: 8 mg/kg、維持用量: 6 mg/kg) の用法・用量で承認されている。現在では数年以上の長期間に亘って本薬の投与を継続中である患者も少なくなく、転移性乳癌患者においても 3 週間 1 回投与の用法・用量で本薬が使用できることは、患者及び医療機関側にとってコンプライアンスの向上と利便性の改善に繋がるものとする。転移性乳癌患者に対する本薬の 3 週間 1 回投与の用法・用量は、教科書やガイドラインに記載されており、一定の有用性はあると考える。

3. 欧米 4 国の承認状況等について

(1) 欧米 4 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	<p>1.1 Adjuvant Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated for adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature [see Clinical Studies (14.1)]) breast cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel • with docetaxel and carboplatin • as a single agent following multi-modality anthracycline based therapy. <p>1.2 Metastatic Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In combination with paclitaxel for first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer

	<p>• As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease.</p> <p>1.3 Metastatic Gastric Cancer</p> <p>Herceptin is indicated, in combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2 overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, who have not received prior treatment for metastatic disease.</p>
用法・用量	
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与の用法・用量については、承認されていない。</p> <p>[開発を行っていない] (2010 年 11 月 22 日現在)</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Breast Cancer</p> <p>Metastatic Breast Cancer (MBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments. b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable. c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab. <p>Early Breast Cancer (EBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant)</p>

	<p>and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1).</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>Metastatic Gastric Cancer (MGC)</p> <p>Herceptin in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic gastric cancer whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see Sections 4.4 and 5.1).</p>
用法・用量	<p>HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4).</p> <p>MBC</p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p> <p><u>The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</u></p> <p><i>Weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose of Herceptin is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herceptin is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.</p> <p><i>Administration in combination with paclitaxel or docetaxel</i></p> <p>In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of Herceptin (for dose, see the Summary of Product Characteristics for paclitaxel or docetaxel) and</p>

	<p>immediately after the subsequent doses of Herceptin if the preceding dose of Herceptin was well tolerated.</p> <p><i>Administration in combination with an aromatase inhibitor</i></p> <p>In the pivotal trial (BO16216) Herceptin and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of Herceptin and anastrozole at administration (for dose, see the Summary of Product Characteristics for anastrozole or other aromatase inhibitors).</p> <p>EBC</p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p> <p>In the adjuvant setting as investigated in the BO16348 (HERA) trial, Herceptin was initiated after completion of standard chemotherapy (most commonly, anthracycline-containing regimens or anthracyclines plus a taxane).</p> <p>The recommended initial loading dose of Herceptin is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herceptin at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</p> <p><i>Weekly schedule</i></p> <p>In the adjuvant setting Herceptin was also investigated as a weekly regimen (loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week for one year) concomitantly with paclitaxel (administered weekly (80 mg/m²) or every 3 weeks (175 mg/m²) for a total of 12 weeks) following 4 cycles of AC (doxorubicin 60 mg/m² IV push concurrently with cyclophosphamide 600 mg/m² over 20–30 minutes).</p> <p>MGC</p> <p><i>Three-weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</p> <p>Breast Cancer (MBC and EBC) and Gastric Cancer (MGC)</p> <p><i>Duration of treatment</i></p> <p>Patients with MBC or MGC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin</p>
--	---

for 1 year (18 cycles three-weekly) or until disease recurrence.

Dose reduction

No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the Summary of Product Characteristics for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays.

Missed doses

If the patient misses a dose of Herceptin by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be given as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should then be given according to the previous schedule.

If the patient misses a dose of Herceptin by more than one week, a re-loading dose of Herceptin should be given over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg). Subsequent Herceptin maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should then be given (weekly regimen: every week; three-weekly regimen every 3 weeks) from that point.

Special patient populations

Clinical data show that the disposition of Herceptin is not altered based on age or serum creatinine (see section 5.2). In clinical trials, elderly patients did not receive reduced doses of Herceptin. Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. However in a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Paediatric population

Herceptin is not recommended for use in children below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.

Method of administration

Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a healthcare provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.

If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.

For instructions on use and handling of Herceptin refer to section 6.6.

注) 要望内容に係る部分は下線

承認年月 (または英国における開発の有無)	2008年9月 HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に係る小児の用法・用量の承認なし。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または独国における開発の有無)	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または仏国における開発の有無)	〃
備考	

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

本報告書では、「HER2 過剰発現」と「HER2 陽性」の総称として、「HER2 陽性」を用いる。欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験 4 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

1) WO16229 試験³⁾

HER2 陽性が確認された一次治療の転移性乳癌患者を対象に、本薬単独投与による有効性及び安全性を検討する非盲検非無作為化多施設共同第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、初回 8mg/kg、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週間に 1 回投与することとされた。有効性について、最初のデータカットオフ時点で、完全奏効 (CR) は 2 例、部分奏効 (PR) は 18 例、及び病勢安定 (SD) は 53 例であり、主要評価項目である奏効率 (CR 又は PR) は 19% (20/105 例) であった。追加 12 カ月の追跡の後にアップデートされた解析の結果、奏効率は 20% (21/105 例) であった。

安全性について、安全性解析対象 105 例のうち 94 例 (90%) で有害事象が発現した。主な有害事象は infusion reaction に関連する症状であり、頭痛 11 例 (10%)、悪心 10 例 (10%)、発熱 16 例 (15%)、悪寒 19 例 (18%) 等であった。Grade 3 の有害事象は 25 例で認められ、2 例以上に報告された有害事象は呼吸困難 4 例 (4%)、頭痛及び疼痛各 3 例 (3%)、胸水貯留及び病的骨折各 2 例 (2%) であり、呼吸困難及び胸水貯留各 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。また、Grade 4 の有害事象が 3 例 (呼吸困難、脳血管発作及び心タンポナーデ) に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 15 例の死亡が認められ、14 例は病勢進行によるものであり、1 例は脳血管発作 (本薬との因果関係はなし) によるものであった。本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で認められ、内訳は無症候性の左室駆出率 (LVEF) の低下、胸部圧迫/呼吸困難 (ベースライン時にも認められた)、及び本薬中止後に回復した心不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定できないとされた。追加 12 カ月の追跡の後にアップデートされた解析では、新たに 6 例で有害事象が認められたが、重症度はいずれも軽度から中等度であり、主な有害事象の発現状況に大きな変化は認められなかった。

2) MO16982 試験⁴⁾

HER2 陽性が確認された一次又は二次治療の転移性乳癌患者を対象に、本薬単独投与による有効性、安全性等を検討する非盲検非無作為化多施設共同第 I / II 相試験が実施された。

用法・用量は、負荷投与法として本薬 6mg/kg を 1 週間に 1 回の頻度で 3 週間投与し、その後、維持投与法として 6mg/kg を 3 週間に 1 回投与することとされた。

有効性について、測定病変を有する症例 47 例で検討され、CR は 3 例 (6.4%)、PR は 8 例 (17.0%)、SD は 13 例 (27.7%)、病勢進行 (PD) は 20 例 (42.6%) であり、奏効率は 23.4% (11/47 例) であった。なお 3/47 例 (6.4%) は有効性が評価されなかった。

安全性について、本薬が投与された 72 例のうち、65 例 (90%) に有害事象が発現した。主

な有害事象は、Infusion reaction に関連する症状であり、疲労 22 例 (31%)、悪心 19 例 (26%)、悪寒 17 例 (24%)、頭痛 15 例 (21%)、発熱 10 例 (14%) 等であった。Grade 3 の有害事象は 15 例で認められた。2 例以上に報告された有害事象は呼吸困難 3 例、中心静脈カテーテル感染 2 例であり、呼吸困難の 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。Grade 4 の有害事象は 2 例 (脳虚血、肝酵素増加) に認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 8 例の死亡が認められ、いずれも病勢進行によるものであった。本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で認められ、内訳は左室不全、低酸素症及び健忘が各 1 例に認められ、健忘については本薬との因果関係なしと判断された。

3) BO15935 試験⁵⁾

HER2 陽性が確認された転移性乳癌患者を対象に、本薬とパクリタキセル併用時の有効性、安全性等を検討する非盲検非無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、パクリタキセルは 175mg/m² をそれぞれ 3 週間に 1 回投与することとされ、本薬は 16 サイクル、パクリタキセルは 8 サイクル投与された。

有効性について、奏効率は 59% (19/32 例) であり、CR は 4 例 (12.5%)、PR は 15 例 (46.9%)、SD は 7 例 (22%) であった。

安全性について、安全性解析対象 32 例全例で有害事象が発現した。主な有害事象は、脱毛 23 例 (72%)、筋肉痛 19 例 (59%)、関節痛 18 例 (56%)、錯感覚 12 例 (38%)、疲労 16 例 (50%) 等であった。16 例に高度の有害事象が認められ、2 例以上に報告された有害事象は関節痛 3 例、頭痛、筋肉痛及び背部痛各 2 例であった。このうち、関節痛 3 例、筋肉痛 2 例、及び背部痛 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。生命を脅かす有害事象として心嚢液貯留が 1 例で認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 3 例の死亡が認められ、いずれも病勢進行によるものであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例で認められた。このうち 3 例は、LVEF の低下によるものであり、2 例は本薬との因果関係ありと判断されたが、1 例は主治医による因果関係評価がなされなかった。その他の 1 例は、パクリタキセルの初回投与後、胸部絞扼感及び嘔声が発現し、本薬を投与する前に治験中止となったものであった。

4) MO16419 試験⁶⁾

HER2 陽性が確認された局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、一次治療として本薬とドセタキセル併用に対するカペシタピン併用の有効性及び安全性を検討する非盲検非無作為化多施設国際共同第 II 相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、ドセタキセルは 100mg/m² をそれぞれ 3 週間に 1 回投与することとされた (HD 群)。さらに、カペシタピンは 950mg/m² の 1 日 2 回投与を 2 週間連日投与後 1 週間休薬することとされ (HDX 群)、HDX 群におけるドセタキセルの投与量は 75mg/m² とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、HDX 群で 70.5% (79/112 例)、HD 群で 72.7% (80/110 例) であり、両投与群の奏効率に統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.717$)。CR 例の割合は HDX 群 23.2%、HD 群 16.4%、PR 例の割合は HDX 群 47.3%、HD 群 56.4%であった。

安全性について、安全性解析対象である HDX 群の 112 例及び HD 群の 110 例のうち HD 群の 1 例を除いて全例で有害事象が発現した。胃腸障害が HDX 群 99 例 (88%)、HD 群 89 例 (81%) (以下、同順) で認められ、そのうち、下痢 (69%、50%)、悪心 (54%、35%)、嘔吐 (35%、27%) 等が高頻度に認められた。皮膚及び皮下組織障害は、HDX 群 101 例 (90%)、HD 群 87 例 (79%) (以下、同順) で認められ、そのうち、脱毛 (68%、62%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (51%、6%) が高頻度に認められた。また、全身障害及び投与局所様態は、HDX 群で 91 例 (81%)、HD 群で 88 例 (80%) に認められた。

Grade 3/4 の有害事象は、HDX 群 91 例 (81%)、HD 群 80 例 (73%) に発現し、いずれかの群で 10%以上に発現した事象は、好中球減少症 (HDX 群 28%、HD 群 25% (以下、同順))、発熱性好中球減少症 (15%、27%)、下痢 (11%、5%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (17%、<1%) であり、そのうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は、好中球減少症 (27%、24%)、発熱性好中球減少症 (15%、27%)、下痢 (11%、4%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (17%、<1%) であった。

データカットオフの 4 週後までに、HDX 群で 40 例 (36%)、HD 群で 46 例 (42%) の死亡が認められた。病勢進行以外の理由による死亡は、HDX 群では気管支肺炎 2 例 (2%)、呼吸器感染症、代謝性アシドーシス及び肺塞栓各 1 例 (<1%) が、HD 群では急性肝不全、発熱性好中球減少症、及び血液量減少性ショック各 1 例 (<1%) が報告された。そのうち、治験薬との因果関係が否定できないとされたのは、HDX 群の気管支肺炎 1 例 (<1%) 及び HD 群の 3 例の有害事象全てであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、HDX 群で 11 例、HD 群で 14 例認められた。HDX 群の内訳は、両麻痺、末梢性感覚ニューロパチー、四肢麻痺、発熱性好中球減少症、LVEF 低下、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚反応、皮膚毒性、無力症、心不全、黄疸、及び気管支肺炎各 1 例、HD 群の内訳は、発熱性好中球減少症及び LVEF 低下各 3 例、頭痛、末梢性ニューロパチー、顔面浮腫、四肢浮腫、心不全、急性肝不全、急性リンパ性白血病、胃痛、低アルブミン血症、及び呼吸困難各 1 例であった。そのうち、HDX 群では心不全、無力症、四肢麻痺、及び LVEF 低下各 1 例が、HD 群では心不全、低アルブミン血症、顔面浮腫、及び呼吸困難各 1 例、並びに LVEF 低下 3 例が本薬との因果関係が否定できないと判断された。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. J Clin Oncol 2010; Dec 13.⁷⁾

HER2 陽性の転移性又は局所進行性乳癌患者を対象に、一次治療として本薬とビノレルビン併用群 (V 群) に対する本薬とドセタキセル併用群 (D 群) の優越性を検討する多施設共同無作為化第 III 相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、ドセタキセルは 100mg/m² を 3 週間に 1 回投与することとされ、ビノレルビンは 30mg/m² 又は 35mg/m² の 1、8 日目投与を 3 週間ごとに繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目の病勢進行までの期間 (TTP) は、D 群 12.4 カ月に対して V 群 15.3 カ月 (HR = 0.94、 $P = 0.67$) であった。また、副次評価項目である生存期間の中央値はそれぞれ 35.7 カ月対 38.8 カ月 (HR = 1.01、 $P = 0.98$)、測定可能病変のある症例 (D 群 123 例、V 群 118 例) における奏効率はいずれの群も 59.3%であった。

安全性について、安全性解析対象症例 (D 群 139 例、V 群 138 例 (以下、同順)) で発現した Grade 3 の有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、白血球減少症 (25.2%、12.3%)、好中球減少症 (6.5%、26.1%)、発熱性好中球減少症 (35.2%、10.1%)、感染症 (23.0%、11.6%)、疼痛 (17.3%、17.4%)、倦怠感 (11.5%、6.5%)、感覚ニューロパチー (30.9%、3.6%) であった。また、いずれかの群に発現した Grade 4 の有害事象は、白血球減少症 (15.1%、8.7%)、好中球減少症 (37.4%、15.4%)、発熱性好中球減少症 (2.2%、0.7%)、感染症 (0.7%、1.4%)、疼痛 (0%、0.7%)、倦怠感 (1.4%、1.4%)、呼吸困難 (1.4%、1.4%)、発熱 (0.7%、0%) であった。LVEF の低下について、ベースライン値からの 14%以上の低下は D 群 7.2%、V 群 10.9%、LVEF 値 40%以下への低下は D 群 0.7%、V 群 3.6%であった。

治験薬の投与を中止した患者は、D 群で 128 例、V 群で 120 例であった。内訳は、疾患進行によるものが D 群 77 例、V 群 73 例、疾患進行による死亡が D 群 1 例、V 群 5 例、有害事象によるもの (注：有害事象の詳細は不明) が D 群 28 例、V 群 9 例等であった。何らかの理由で治験薬の投与を中止した症例のうち約 3 分の 2 の症例は引き続き本薬の投与を継続していた。

試験中に 133 例が死亡し、その内 123 例が疾患進行によるものであった。その他の理由による死亡 10 例のうち、D 群の 1 例は初回の化学療法後の敗血症により死亡した。また、V 群の 1 例は重篤な肺感染症を併発し、重篤なうっ血性心不全により死亡したが、うっ血性心不全と本薬及びビノレルビンとの因果関係はなしと評価された。

2) Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999-2006.⁸⁾

HER2 陽性の局所進行乳癌又は転移性乳癌でタキサン系抗悪性腫瘍剤又はカペシタピン以外の化学療法剤と本薬の併用投与又は本薬の単独投与後に病勢進行した患者を対象として、カペシタ

ビン単独投与 (X 群) に対する本薬とカペシタピンの併用投与 (XH 群) の優越性を検討する多施設共同無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を 3 週間 1 回投与、カペシタピンは 2,500mg/m²/日を 2 週間連日投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性について、主要評価項目の TTP の中央値は、X 群 5.6 カ月に対して XH 群 8.2 カ月と XH 群の有意な延長が認められた (HR = 0.69、P = 0.0338)。副次評価項目である奏効率は X 群 27.0%、XH 群 48.1%、生存期間の中央値は X 群 20.4 カ月、XH 群 25.5 カ月であった。

安全性について、安全性解析対象症例 (X 群 78 例、XH 群 78 例 (以下、同順)) において発現した Grade 3/4 の有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、下痢 (18.9%、15.6%) 及び皮膚変化 (手足症候群含む) (24.3%、32.5%) であった。うっ血性心不全、及び LVEF 値の 40%以下への低下又はベースライン値からの 10%以上の低下は XH 群でのみ各 1 例 (1.3%) に認められた。有害事象により治験薬の投与を中止した患者は、X 群で 10 例、XH 群で 8 例であった。両群とも有害事象による死亡は認められなかった。

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

本薬の HER2 陽性乳癌に対する総説の概略について、以下に示す。

1) Anti-erbB-2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Investigational New Drugs* 2005; 23: 391-409⁹⁾

本総説の中で、HER2 陽性転移性乳癌に対しパクリタキセルとの併用で、本薬を初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg で 3 週間に 1 回投与した際の本薬の定常状態の血中濃度は、本薬を単独で初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg で 1 週間に 1 回投与した際の血中濃度とほぼ同様であるとして、本薬は通常 1 週間に 1 回投与で使用されているが、薬物動態試験の結果から、3 週間に 1 回投与においても同様の有効性が期待されるとされている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Breast Cancer, 2006: p.215¹⁰⁾

「3 週間 1 回投与のトラスツマブ投与の効果は、毎週投与と同様であり、通院回数を軽減することができる。」と記載されている (根拠文献は「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 3) BO15935 試験」)。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology/Breast Cancer V.3.2010¹¹⁾

HER2 陽性の再発又は転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメンとして、本薬の使用方法は、毎週投与とともに「トラスツマブ 8 mg/kg を 1 日目に静脈内投与 (IV)、次に 6 mg/kg を 3 週間毎に IV」と記載されている (根拠文献は「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 3) BO15935 試験」)。

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

国内開発なし

(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

本邦において、「HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与法」に対して、企業による臨床試験は実施されていない。また、日本人における HER2 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の 3 週間 1 回投与法での臨床試験又は症例報告等の報告はなされておらず、製造販売後調査においても本薬の 3 週間 1 回投与法に関する情報は得られていない。

しかしながら、既に、「HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法」において、本薬は 3 週間 1 回投与法で承認されており、広く使用されている。

また、臨床使用実態について、企業より提出された医師を対象としたアンケート調査の結果によると、HER2 陽性転移性乳癌患者に対する一次治療での本薬単独投与での使用頻度は、3 週間 1 回投与法及び 1 週間 1 回投与法でそれぞれ 24%及び 76%、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与での使用頻度は、28%及び 70%であった。なお、二次治療以降における 3 週間 1 回投与法及び 1 週間 1 回投与法の使用頻度については、一次治療の状況と大きな違いはないと考えられるとして、アンケート調査は実施されていない。

当該アンケート調査は実施方法等の詳細が不明であるため本邦での使用実態を正確に把握することはできないと考えるものの、転移性乳癌に対する本薬 3 週間 1 回投与について一定の使用実態があると判断することは可能と考える。

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

1) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与法の海外における有効性の評価

EU 諸国では、海外 4 試験 [WO16229 試験、MO16982 試験 (以上 2 試験は本薬の単独投与)、BO15935 試験 (パクリタキセル併用) 及び MO16419 試験 (ドセタキセル又はドセタキセルとカペシタピン併用)] (「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」の項参照) の成績を根拠として、HER2 陽性転移性乳癌に対して、「初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与」の用法・用量が 2008 年 9 月に承認されている。

上記 4 試験での奏効率は、単独投与時には 19% (WO16229 試験) 及び 23.4% (MO16982 試験) に対し、パクリタキセルとの併用時では 59% (BO15935 試験)、ドセタキセルとの併用時では 72.7% (MO16419 試験) が得られている。一方、HER2 陽性転移性乳癌に対する本薬の国内承

認用法である1週間1回で投与した際の奏効率については、単独投与時では15% (H0649g 試験¹²⁾)、パクリタキセルとの併用時では41% (H0648g 試験¹³⁾)、及びドセタキセルとの併用時では61% (M77001試験¹⁴⁾) が得られている。以上より、患者背景の差異等、考慮すべき点があり厳密な比較は困難と考えるものの、HER2陽性転移性乳癌に対する本薬の3週間1回投与法においても、本薬の1週間1回投与法と同様に一定の有効性が期待できると考える。

2) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与法の日本人における有効性の評価

「HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与」の国内臨床試験及び症例報告はなされてない。しかしながら、本邦で既に承認されている HER2陽性乳癌における術後補助化学療法では、本薬の3週間1回投与が使用されており、当該承認根拠となった、国際共同第Ⅲ相試験 (HERA 試験) の結果、人種及び地域の違いが本薬の有効性に与える影響は大きくなく、国内でも海外と同様に有効性は期待できるとされている¹⁵⁾。また、本薬は1週間1回投与の使用方法でHER2陽性転移性乳癌患者に対して既に承認されており、広く使用されている。

以上より、HER2陽性転移性乳癌に対して本薬を3週間1回投与した際の日本人患者での情報は得られていないものの、①HER2陽性乳癌の術後補助化学療法において、本薬は日本人患者と外国人患者との間に明らかな民族差はなく一定の有効性が認められていること、②海外試験において、HER 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の3週間1回投与での有効性は期待できると考えること、③日本人 HER2陽性転移性乳癌患者に対して1週間1回投与の使用方法では本薬の有効性が確認されていること、を踏まえると、日本人の HER2陽性転移性乳癌患者に対する本薬3週間1回投与の有効性は期待できると考える。

3週間1回投与と1週間1回投与の関係については、直接的な比較試験等は実施されておらず、両投与方法間での有用性の差異、臨床的位置付け等については、不明確と考える。また、教科書、ガイドライン及び文献の内容や、企業から提出されたアンケート調査結果から、転移性乳癌患者に対する本薬の使用方法は3週間1回投与方法よりも1週1回投与方法の方が、使用頻度が高いと考える (「6. (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」の項参照)。しかし、検討会議は、本薬は長期に渡り投与される薬剤であることも考慮すると、併用する他の抗悪性腫瘍剤や患者の状態により投与方法が選択できることにも一定の意義があると判断した。

以上の内容、及び海外での承認状況や使用実態も考慮し、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では、HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与による本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(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

1) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与法の海外における安全性の臨床成績
 欧州での承認根拠資料となった、海外4試験 [WO16229試験、MO16982試験 (以上2試験は

本薬の単独投与)、BO15935試験 (パクリタキセル併用) 及び MO16419試験 (ドセタキセル又はドセタキセルとカベシタビン併用) 成績を基に、以下のとおり考察する (試験内容の詳細は、「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」の項参照)。

本薬の特徴的な副作用と考えられる心障害及びInfusion reactionについて、1週間1回投与と3週間1回投与との発現状況の差異は以下のとおりである。

心障害及び infusion reaction の発現頻度 (有害事象)

	単独投与	他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
心障害	3週間1回投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ BO15935試験 (計32例) 心拍出量低下及び動悸各13% (各4例)、頻脈6% (2例)、心不全、心臓障害 NOS 及び心嚢液貯留各3% (各1例) LVEF 低下40% (10/25例) ・ MO16419試験 -HD 群計110例中、頻脈及び動悸各5% (各5例)、心不全、不整脈、徐脈及び心嚢液貯留各1%以下 (各1例) LVEF 低下17% (16/93例) -HDX 群計112例中、頻脈4% (4例)、動悸及び左室機能不全各3%以下 (各3例)、心不全、不整脈及び冠動脈疾患各1%以下 (各1例) LVEF 低下19% (19/100例)
	1週間1回投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0648g 試験 (計234例)¹³⁾¹⁾ 頻脈11% (26例)、心不全9% (22例)、左心不全8% (19例)、心悸亢進及び心筋症各6% (各13例)、心血管障害3% (6例)、狭心症2% (4例)、心肥大1%以下 (2例)、不整脈、心房細動、徐脈、心停止、心電図異常、心筋虚血、心膜滲出液及び心室性頻脈各1%以下 (各1例) LVEF に関する記述なし ・ H0649g 試験 (計213例)¹²⁾ 頻脈10% (21例)、心悸亢進5% (10例)、心不全4% (8例)、心血管障害3% (6例)、心筋症、心停止及び左心不全各2% (各4例)、不整脈1% (3例)、心膜滲出液1%以下 (2例)、狭心症、心肥大及び心室性不整脈各1%以下 (各1例) LVEF に関する記述なし ・ M77001試験 (計92例)¹⁴⁾²⁾ 頻脈7% (6例)、動悸 3% (3例)、心不全 2% (2例)、心毒性、左室不全及び心膜

			疾患 NOS 各1%以下 (各1例) LVEF 低下17% (15/86例、
Infusion reaction	3週間1回 投与方法 ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ WO16229試験 54% (57/105例)、うち重篤3例 ・ MO16982試験 58% (42/72例)、うち重篤12例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ BO15935試験 13% (4/32例)、うち重篤2例 ・ MO16419試験 HD 群4% (4/110例、HDX 群<1% (1/112例)、うち重篤1例 (HD 群)
	1週間1回 投与方法 ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0649g 試験 62% (132/213例)、うち重篤18例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0648g 試験¹⁾ 56% (127/229例)、うち重篤不明、投与中止なし ・ M77001試験²⁾ 2% (2/92例)、うち重篤2例

LVEF 低下については、LVEF のベースライン検査以降で1回以上検査された症例を対象に集計された。

*1: H0648g 試験; [パクリタキセル、又はアントラサイクリン系薬剤 (ドキシソルピシン又はエピルピシン) + シクロホスファミド] 併用

*2: M77001試験; ドセタキセル併用

*3: infusion reaction の定義は、24時間以内に発現した悪寒、発熱、頭痛等とされている。

*4: infusion reaction の定義は、本薬の初回投与日に発現した症状であり、悪寒、発熱、頭痛等とされている。

以上の各試験間では、対象患者や併用薬剤等が異なるため、1週間1回投与方法と3週間1回投与方法の有害事象の発現状況を厳密に比較することは難しいと考える。しかし、上記の結果からは、3週間1回投与方法でも、1週間1回投与方法と同様の割合で心不全及び infusion reaction が認められている。また、両有害事象は既に本薬投与時に注意すべき有害事象として、国内添付文書で注意喚起がなされているが、HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与方法においても引き続き注意が必要な事象と考える。

2) HER2 陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与方法の日本人における安全性の評価

「HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与」の国内臨床試験は、実施されていない。しかし、本薬の3週間1回投与の用法・用量で既承認の「HER2陽性乳癌の術後補助化学療法」に関して、国際共同第Ⅲ相試験 (HERA 試験) が日本を含む39カ国で実施されており、日本人乳癌患者での術後補助化学療法における本薬3週間1回投与方法の安全性情報が得られている。本試験の日本人患者と外国人患者の有害事象を比較したところ、外国人患者に比べて日本人患者において発現率が10%以上高かった有害事象として、鼻咽頭炎 (39.2%)、発熱 (16.4%)、爪の障害 (12.3%)、及び不眠症 (11.4%) が認められているが、当該事象については既に国内

添付文書で注意喚起がなされており、適切な管理がなされれば忍容可能な事象と考える¹⁵⁾

また、本邦での「HER2陽性転移性乳癌」の初回承認審査時に提出された本薬を単独で1週間1回投与した国内第Ⅰ相試験 (MKC-454-02試験) での安全性プロファイルは、海外の転移性乳癌患者に本薬を単独で1週間1回投与した臨床試験と同様であると審査報告書に記載されている¹⁶⁾。

海外4試験 (WO16229試験、MO16982試験、BO15935試験及び MO16419試験) で認められた発現率10%以上の有害事象のうち、既存の本薬の国内添付文書に記載されていない事象は、WO16229試験及び BO15935試験では認められなかったが、MO16419試験では手掌足底感覚異常症 (HDX 群51% (57/112例、HD 群6% (7/110例) (以下、同順))、流涙増加 (22% (25/112例、20% (22/110例)) 及び結膜炎 (13% (15/112例)、13% (14/110例)) が、MO16982試験では下気道感染 (11% (8/72例)) が認められた。MO16419試験で認められた手掌足底感覚異常症、流涙増加及び結膜炎は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の副作用として知られており、併用薬剤の影響の可能性も考えられる。一方、本薬を単独投与した MO16982試験では下気道感染が8例に認められたが、いずれも非重篤であり、本薬の忍容性について特段の問題はないと考える。

また、本薬の3週間1回投与方法は HER2陽性乳癌における術後補助化学療法で国内既承認であり、一定の安全性情報が蓄積されていることを踏まえると、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等が適切に実施されるのであれば、日本人の HER2陽性転移性乳癌患者に対する本薬の3週間1回投与方法については、管理可能と考える。

(3) 要望内容に係る告知申請の妥当性について

欧州では、4つの海外臨床試験に基づき、HER2 陽性転移性乳癌に対して本薬の3週間1回投与が、承認されている。

日本人の HER2 陽性転移性乳癌患者において本薬3週間1回投与方法の有効性は期待できると考える (「7. (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」の項参照)。また、本薬の3週間1回投与方法は HER2 陽性乳癌における術後補助化学療法に対して既承認用法であることから、一定の安全性情報が蓄積されており、日本人の HER2 陽性転移性乳癌患者に対する本薬3週間1回投与方法については忍容可能と考える (「7. (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」の項参照)。

以上の内容、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議は HER2 陽性転移性乳癌に対する本薬の3週間1回投与方法の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追加部分)

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg (体重)を、2回目以降は2 mg/kg を90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg (体重)を、2回目以降は6 mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

【設定の妥当性について】

「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」に示した判断より、本薬の HER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する用法・用量として、初回投与時8 mg/kg (体重)、2回目以降は6 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注 (B法)を設定することは適切であると判断した。

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

国内において、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する3週間1回投与」に関する企業側で実施した臨床試験や症例報告は得られてない。

しかしながら、日本人の HER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者において本薬の3週間1回投与方法の有効性は期待できると考える (「7. (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」の項参照)。

また、「HER2陽性乳癌の術後補助化学療法」では3週間1回投与方法で承認を受け、広く使用

されており、一定の安全性情報は蓄積されていると考える (「7. (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」の項参照)。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) がんの統計編集委員会. がんの統計 (2008年版). 財団法人がん研究振興財団.
URL: http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html
- 2) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science.1989 May 12;244(4905):707-12.
- 3) Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol.2005 Apr 1;23(10):2162-71.
- 4) Leyland-Jones B, Colomer R, Trudeau ME, Wardley A, Latreille J, Cameron D, et al. Intensive loading dose of trastuzumab achieves higher-than-steady-state serum concentrations and is well tolerated. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):960-6.
- 5) Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, Arnold A, Verma S, Dias R, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol.2003 Nov 1;21(21):3965-71.
- 6) Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fatima Dias Gaudi M, Reyes DO, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol.2010 Feb 20;28(6):976-83.
- 7) Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III Randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the

HERNATA study. J Clin Oncol. 2010 Dec 13.

- 8) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
- 9) Yeon CH, Pegram MD. Anti-erbB-2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. Invest New Drugs. 2005 Oct;23(5):391-409.
- 10) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Breast Cancer Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p.215.
- 11) National comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast cancer Guideline, Version 3. 2010.
- 12) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 Monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol. 1999 Sep 1;17(17):2639-48.
- 13) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- 14) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiano-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group I. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(19):4265-74.
- 15) 一変承認申請「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」の審査報告書(平成 20 年 1 月 16 日付)
- 16) 承認申請「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」の審査報告書(平成 13 年 3 月 8 日付)
参 1) 米国の添付文書 (Full Prescribing Information), Herceptin
参 2) 欧州の添付文書 (Summary of Product Characteristics), Herceptin

資料 5 - 8

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）
 カルボプラチン
 乳癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カルボプラチン	
	販売名：パラプラチン注射液50mg、同150mg、同450mg	
	会社名： Bristol-Myers 株式会社	
要望者名	有限責任法人日本乳癌学会 日本臨床腫瘍学会 あけぼの神奈川 個人	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	<p><有限責任法人日本乳癌学会> カルボプラチンとパクリタキセル（及びHER2/neu陽性疾患におけるトラスツズマブ）の併用投与にてベネフィットが示されている用量・用法がいくつか有るため、個々の用法・用量は記載しない。用法・用量は医学文献及び/又は癌治療の専門医の意見を参考にする事。</p> <p><日本臨床腫瘍学会><個人> 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p><あけぼの神奈川><個人計3名> 記載なし</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	開発要請は、「乳癌」に対して行われているが、医療上の必要性に係る基準への該当性に関する専門作業班（WG）の評価において、「本薬の医療上の必要性が	

高いと判断できるのは、HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用で用いる場合に限定される。」と、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は判断しており、本報告書では、当該対象患者及び使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性についての該当性

本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。

2) 医療上の有用性についての該当性

以下の根拠より、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。
 HER2過剰発現が確認された乳癌患者に対して、カルボプラチン（以下、本薬）とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用療法は、海外臨床試験の結果に基づき、教科書やガイドラインにおいて記載されている。

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	<p>進行性卵巣癌の第一次治療 PARAPLATIN は他の承認を受けた化学療法剤との確立した併用として、進行性卵巣癌の第一次治療に適用される。確立した併用レジメンの1つは PARAPLATIN とシクロホスファミド (CYTOXAN) である。NCIC と SWOG が行なった2つの無作為化対照研究では、いずれもシクロホスファミドとの併用で PARAPLATIN 対シスプラチンの比較が行なわれており、両グループ間の全体としての生存率は同等であったことが実証されている（「臨床研究」参照）。</p> <p>全体としての病理学的完全反応率や長期の生存（3年以上）では、これらの成果を有する患者の数が少数であるため、同等性を実証する統計学的説明力としては限界がある。初回手術後2センチ未満の残存腫瘍を有する患者の数が少ないこともまた、この小グループにおける同等性を実証する統計学的説明力を限定するものである。</p> <p>進行性卵巣癌の第二次治療</p>

	PARAPLATIN は以前にシスプラチンで治療されたことがある患者を含め、これまでの化学療法後再発をみた卵巣癌患者の緩和治療に適用される。以前にシスプラチンで治療された患者グループのうち、シスプラチン療法を受けている間に進行性疾患が進行してしまった患者では、反応率が低下することもある。
用法・用量	<p>注意：アルミニウムがカルボプラチンと反応すれば沈殿を生じ、力価は低下する。それゆえ本剤の調製ないし投与に際し、薬剤に接触する部分がアルミニウムで出来ている注射針や静注器を使ってはならない。</p> <p>単剤療法</p> <p>単剤として、再発性卵巣癌患者に有効であることが示されている PARAPLATIN の用量としては、1日あたり投与量 360mg/m² の静注、4週ごとに1回である（代替の用量については「処方用量」参照）。しかし一般に、好中球値が少なくとも 2,000、血小板値が少なくとも 100,000 に達しないかぎり、本剤の単剤・断続的コースを繰り返してはならない。</p> <p>シクロホスファミドとの併用療法</p> <p>進行性卵巣癌の化学療法において、これまでに治療されることがなかった患者に対する有効な併用療法としては、次のような用量である。すなわち、PARAPLATIN 1日あたり投与量 300mg/m² の静注、4週ごとに1回、6サイクルである（代替の用量については「処方用量」参照）。シクロホスファミド (CYTOXAN) 1日あたり投与量 600mg/m² の静注、4週ごとに1回、6サイクルである。シクロホスファミドの投与指針に関しては同薬の添付文書を参考にされたい（「臨床研究」参照）。</p> <p>好中球値が少なくとも 2,000、血小板値が少なくとも 100,000 に達しないかぎり、シクロホスファミドと併用する本剤の断続的コースを繰り返してはならない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2010年11月30日現在)。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>下記疾患の治療に用いる抗悪性腫瘍薬：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・上皮性卵巣癌 ・小細胞肺癌
用法・用量	正常な腎機能を有する前治療のない成人患者に対しては、カルボプラチン 400mg/m ² を 15～60 分かけて単回静注することが推奨される。投

	<p>用量を決定する際は、以下に示すカルバートの式も用いられる。：</p> $\text{用量(mg)} = \text{目標 AUC(mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>目標 AUC</th> <th>実施する化学療法</th> <th>治療歴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療なし</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療あり</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン+シクロホスファミド</td> <td>前治療なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>注釈：カルバートの式から算出するカルボプラチンの用量は mg/m² ではなく、mg。</p> <p>前回のカルボプラチン療法から 4 週間経過するまで、また、好中球数が少なくとも 2,000 個/mm³、血小板値が少なくとも 100,000/mm³ に達しない場合は、次の投与を行ってはならない。以前に骨髄抑制療法を行っている患者や全身状態不良の患者等、リスクファクターを抱えている患者に対しては、初期用量を 20～25% 減量すること。初期療法においては、毎週血液学的検査を行うことにより最低値を把握することにより、カルボプラチンの投与量及び投与スケジュールを調節することを推奨する。</p>	目標 AUC	実施する化学療法	治療歴	5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし	4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり	4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし
目標 AUC	実施する化学療法	治療歴											
5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし											
4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり											
4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし											
承認年月（または英国における開発の有無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2010年11月30日現在)。												
備考													
3) 独国													
効能・効果	<p>カルボプラチンは下記の効能・効果を有する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 進行期上皮性卵巣癌 2. 小細胞肺癌 												
用法・用量	<p>Carboplatin-ratiopharm[®] 10mg/mL 注射液は、点滴静注用であり、血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止すること。腎機能が正常な未治療の患者にはカルボプラチンとして 400mg/m² を 15～60 分かけて点滴静注する。または、糸球体ろ過率：Glomerular filtration rate (GFR) から、カルバートの式を用いて投与量を決定する。</p> <p>カルバートの式を用いた投与量</p> $\text{用量(mg)} = \text{AUC (mg/mL} \cdot \text{min)} \times (\text{GFR mL/min} + 25)$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>AUC</th> <th>化学療法</th> <th>患者の治療状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>未治療</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>既治療</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン+シクロホスファミド</td> <td>未治療</td> </tr> </tbody> </table> <p>注意：カルバートの式では、カルボプラチンの投与量は mg で計算され、mg/m² ではない。</p>	AUC	化学療法	患者の治療状況	5-7mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	未治療	4-6mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	既治療	4-6mg/mL・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	未治療
AUC	化学療法	患者の治療状況											
5-7mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	未治療											
4-6mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	既治療											
4-6mg/mL・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	未治療											

<p>下記の化学療法を高用量で受けた患者にはカルバートの式を適用しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - マイトマイシンC - ニトロソウレア - シクロホスファミド/シスプラチン/ドキシソルピシンの併用療法 - 5つ以上の薬剤との併用療法 - 照射範囲が20×20cmまたは一範囲以上の$\geq 4500\text{rad}$の放射線療法 <p>悪性腫瘍に対して無効・増悪及び/又は不耐容な副作用が見られる場合は、カルボプラチンによる治療を中止すること。</p> <p>前回のカルボプラチン投与後4週間は投与を再開しないこと。また、好中球数$2,000/\text{mm}^3$以下及び血小板数$100,000/\text{mm}^3$以下の場合は、投与を再開しないこと。骨髄抑制のある薬剤による前治療歴を有する及び/又は放射線による前治療歴を有する又は全身状態が不良（ECOG-Zubrod 指標 2-4又はカルノフスキー(Karnofsky)指標 80未満)の患者には初回の投与量を20～25%減量することを推奨する。</p> <p>初回投与サイクル中に、毎週血液検査を実施し、白血球数及び/又は血小板数の最小値により、以後の投与量を調節すること。</p> <p>腎機能障害</p> <p>クレアチニンクリアランスが$60\text{mL}/\text{min}$以下の患者は骨髄抑制が強くあらわれることがある。腎機能障害を有する患者にはカルボプラチンの投与量を調節し、頻回に血液検査値及び腎機能を観察すること。明らかな腎機能の悪化が見られた場合には、減量又は中止することが推奨される。</p> <p>糸球体ろ過率が$20\sim 59\text{mL}/\text{min}$の場合、血小板のベースライン値によりカルボプラチンの投与量を下記の通り調節する。</p> <table border="1" data-bbox="347 995 996 1078"> <thead> <tr> <th>血小板ベースライン値</th> <th>カルボプラチン投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$>200,000/\mu\text{L}$</td> <td>450mg</td> </tr> <tr> <td>$100,000\sim 200,000/\mu\text{L}$</td> <td>300mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>糸球体ろ過率が$20\text{mL}/\text{min}$以下の場合、Carboplatin-ratiopharm[®] 10mg/mL注射液を使用しないこと。</p> <p>併用療法</p> <p>他の骨髄抑制のある薬剤と併用する場合、選択した療法及び投与スケジュールによりカルボプラチンの投与量を調節すること。</p> <p>小児</p> <p>小児への投与に関する十分なデータがないため、小児に対する推奨用量は</p>		血小板ベースライン値	カルボプラチン投与量	$>200,000/\mu\text{L}$	450mg	$100,000\sim 200,000/\mu\text{L}$	300mg
血小板ベースライン値	カルボプラチン投与量						
$>200,000/\mu\text{L}$	450mg						
$100,000\sim 200,000/\mu\text{L}$	300mg						

	<p>確立されていない。</p> <p>高齢者</p> <p>65歳以上の患者には状態により、初回及びその後の投与量を調節すること。</p> <p>薬剤調製</p> <p>6.6項を参照のこと</p>						
承認年月（または独 国における開発の有 無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2010年11月30日現在）。						
備考							
4) 仏国							
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 上皮性卵巣癌 ● 小細胞肺癌 ● 上気道扁平上皮癌 						
用法・用量	<p>用量</p> <p>単剤化学療法：</p> <p>細胞障害性薬剤による化学療法の治療歴のない腎機能が正常な患者に対しては、カルボプラチン$400\text{mg}/\text{m}^2$の短時間（15分～60分）静脈内投与が推奨される。カルボプラチンの前回投与後3～4週間が経過するまで、また好中球数が$2,000/\text{mm}^3$以上で血小板数が$100,000/\text{mm}^3$以上ではない場合、投与を繰り返してはならない。</p> <p>化学療法の前治療または全身状態の不良など危険因子のある患者においては、初回投与量から20～25%の減量が推奨される。用量を変更する場合は、血液学的パラメータの定期的なモニタリングによって決定する。</p> <p>多剤併用化学療法：</p> <p>カルボプラチンの用量は、特に腎及び血液毒性、併用薬剤に応じて変更する。</p> <p>腎機能不全：</p> <p>単剤化学療法におけるカルボプラチンの至適用量を決定するには、血液および腎パラメータの定期的なモニタリングが必要である。腎機能不全患者における推奨用量は、以下の通りである。：</p> <table border="1" data-bbox="1473 1367 2101 1433"> <thead> <tr> <th colspan="2">単剤化学療法</th> </tr> <tr> <th>クレアチニン・クリアランス(mL/min)</th> <th>用量(mg/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>41～60mL/min</td> <td>250mg/m²</td> </tr> </tbody> </table>	単剤化学療法		クレアチニン・クリアランス(mL/min)	用量(mg/m ²)	41～60mL/min	250mg/m ²
単剤化学療法							
クレアチニン・クリアランス(mL/min)	用量(mg/m ²)						
41～60mL/min	250mg/m ²						

20~40mL/min	200mg/m ²
20mL/min未満	用量を推奨するには、データが不十分

用量を決定する別の方法（腎機能不全の例を含め、単剤化学療法あるいは多剤併用化学療法において）：
また、Calvertの式あるいはEgorinの式を用いて、カルボプラチン用量を算出することもできる。

- Calvertの式は、糸球体濾過率（GFR：mL/min）と血中濃度曲線下面積（AUC：mg/mL・min）を用いて算出する。
用量(mg) = AUC × (GFR + 25)
(Calvertの式では、投与量が mg/m² 単位ではなく mg 単位で算出される)。

糸球体濾過率（GFR）を決定するための標準的な方法は、放射性同位元素の 51-Cr で標識した EDTA のクリアランスの測定による。実際には、当該率はクレアチニン・クリアランス (CL_{cr}) により算出され、CL_{cr} 自体も年齢、性別、血清クレアチニン (P_{cr}) から算出する Jelliffe の予測手法によって推算される：

$$GFR(\text{男性}) \approx CL_{cr} = \frac{98 - 16(\text{年齢} - 20) / 20}{P_{cr}(\text{mg}/100 \text{ mL})}$$

$$GFR(\text{女性}) = 0.9 \times GFR(\text{男性})$$

目標 AUC は、前治療があればその前治療と、カルボプラチンの単独療法または併用療法による治療プロトコルに応じて決定される。

目標 AUC	予定する化学療法	前治療
6-8mg/mL・min	カルボプラチン単剤投与	前治療を受けていない患者
4-6 mg/mL・min	カルボプラチン単剤投与	前治療を受けた患者
4-6 mg/mL・min	カルボプラチン併用投与	前治療を受けていない患者

備考：AUC 値を用いて、前治療を受けていない患者におけるシクロホスファミド併用時、また前治療の有無にかかわらずエトポシド併用時のカルボプラチンの用量を算出する。

- Egorinの式では、mg/m² 単位で投与量が計算される：

化学療法の前治療を受けていない患者：

用量(mg/m ²) = 0.091 × [CL _{cr} (mL/min)/体表面積(m ²)] × (血小板数 - 目標血小板数最低値) × 100 血小板数 + 86	単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ とする。または治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。
化学療法の前治療を受けた患者： 用量(mg/m ²) = 0.091 × [CL _{cr} (mL/min)/体表面積(m ²)] × (血小板数 - 目標血小板数最低値) × 100 - 17 血小板数 + 86	単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ とする、また治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。
小児： 現状の知見では、カルボプラチンの小児に対する投与は推奨できない。	
投与方法 投与経路：静脈内投与 カルボプラチン 10mg/mL 注射液を、5%ブドウ糖液に混和して、0.5mg/mL の濃度まで希釈して投与することができる。カルボプラチンを投与した後、5%ブドウ糖液でのウォッシュアウトを推奨する。 血管外に漏出した場合、投与を直ちに中断すること。	
備考： カルボプラチンの静脈内投与に用いる医療用具については、部分的であってもアルミニウムを含有したものを用いてはならない。アルミニウムとプラチンの相互作用により、溶液の調製後に黒色沈殿物が観察されることがある。	
承認年月（または仏国における開発の有無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2010年11月30日現在)。
備考	

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	【Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)】 ¹⁾ 【一般名】 Carboplatin 【製剤名】 Paraplatin®, Paraplatin-AQ® 【剤形】 注射剤

	【効能・効果】乳癌 【用法・用量】記載なし
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	【MIMS】 なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	【Rote Liste】 なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	【VIDAL】 なし
備考	

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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

本報告書では、「HER2 過剰発現」や「HER2 陽性」等の総称として、「HER2 陽性」を用いる。

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

1) Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92²⁾

HER2 陽性の転移性乳癌患者 (196 例) を対象として、トラスツズマブ及びパクリタキセルの併用に対する本薬併用の有効性及び安全性を検討する無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、トラスツズマブは初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を毎週投与、パクリタキセルは 175 mg/m² を 3 週間 1 回投与、本薬は AUC 6 を 3 週間 1 回投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、トラスツズマブ、パクリタキセル及び本薬併用 (TPC) 群で 52% (48/92 例)、トラスツズマブ及びパクリタキセル併用 (TP) 群で 36% (34/94 例) であった (P=0.04)。また、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は TPC 群 10.7 カ月、TP 群 7.1 カ月であった。

安全性について、Grade 3/4 の副作用は TPC 群、TP 群でそれぞれ好中球数減少 21%/36%、15%/12%、疲労 10%/1%、5%/0、神経障害 10%/1%、8%/1%、血小板減少症 9%/0、1%/0、疼痛 8%/0、11%/1%、悪心/嘔吐 6%/0、2%/0、貧血 5%/0、2%/0、アレルギー反応 2%/2%、2%/0、下痢 3%/0、2%/0、発熱性好中球減少 3%/0、1%/0、食欲不振 2%/0、0/0、発熱 2%/0、1%/0、感染症 2%/0、2%/0、低マグネシウム血症 2%/0、0/0、呼吸困難 2%/0、2%/1%、うっ血性心不全 0/0、1%/1% であった。

2) Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. J Clin Oncol 2011; 29: 149-56³⁾

HER2 陽性の転移性乳癌患者 (263 例) を対象として、初回治療におけるトラスツズマブ及びドセタキセルの併用に対する本薬併用の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、それぞれの投与群で以下のとおりとされた。

・TH 群：ドセタキセル 100mg/m² の 3 週間 1 回投与、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与を 24 週間投与する。その後、増悪するまでトラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間 1 回投与する。

・TCH 群：ドセタキセル 75mg/m² 及び本薬 AUC 6 の 3 週間 1 回投与、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与を 24 週間投与する。その後、増悪するまでトラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間 1 回投与する。

有効性について、主要評価項目である無増悪期間 (TTP) 中央値は TH 群で 11.1 カ月、TCH 群で 10.4 カ月 (ハザード比 0.91、P=0.57) であった。また、奏効率は何れの投与群でも 72%、生存期間中央値は TH 群で 37.1 カ月、TCH 群で 37.4 カ月であった。

安全性について、何れかの投与群で 5% 以上に認められた Grade 3 又は 4 の毒性は、TH 群、TCH 群でそれぞれ感染が 29%、23%、血小板減少症が 2%、15%、貧血が 5%、11%、疲労が 5%、12%、下痢が 2%、10% であった。また、LVEF 絶対値の 15% を超える減少が 5.5%、6.7% に認められた。投与中止は、TH 群 47 例、TCH 群 29 例に認められ、主な原因は、TH 群、TCH 群でそれぞれ疾患進行が 21 例、14 例、非心毒性 17 例、11 例であった。3 例が治療期間中に死亡し、死因は TCH 群の 2 例が好中球減少に伴う感染症による敗血症、TH 群の 1 例が原因不明の心停止であった。

3) Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, Docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84⁴⁾

HER2 陽性で stage II 又は III の切除可能乳癌患者 (70 例) を対象として、本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルによる術前補助化学療法の有効性及び安全性を検討した第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与、ドセタキセル 75mg/m²、及び本薬 AUC 6 の 3 週間 1 回投与を 6 コース実施することとされた。

有効性について、主要評価項目である病理学的完全奏効 (pCR) は 27/70 例 (39%) で得られた。また、奏効率は 95% (完全奏効 85%、部分奏効 10%) であり、45 例 (64%) が乳房温存手術を受けた。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、GGT 上昇が 8%、便秘及び AST 上昇が各 7%、ALT 上昇及び ALP 上昇が各 6%、無力症が 4%、悪心・嘔吐及び発熱性好中球減少症が各 3%、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少が各 2%、白血球数減少、粘膜炎及びビリルビンが各 1% に認められた。また、2 例が LVEF の低下のため投与を中止した。

また、学会抄録ではあるが、HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第 III 相試験 (BCIRG 006 試験; J Clin Oncol 2007; 25(18S): 1964⁷⁾) が 1 報報告されている。本試験では、ドセタキセル及び本薬 6 コースとトラスツズマブ 48 週間併用投与 (TCH 群) による術後補助化学療法の有効性及び安全性が検討され、ドキソルビシン及びシクロホスファミド 4 コース投与後にドセタキセル 4 コース投与した群 (AC-T 群) に比較して、TCH 群及び AC-T にトラスツズマブ 48 週間併用投与した群 (AC-TH 群) で無再発期間 (DFS) 及び全生存期間の改善が認められ、うっ血性心不全は AC-TH 群よりも TCH 群で発現率が低かったとの報告がなされている。

【国内における報告】

国内では、乳癌患者を対象とした本薬の臨床試験の報告が 2 報^{6, 7)}、症例報告が 5 報⁸⁻¹²⁾ (注: 引用文献 9) 及び 10) は同一症例に関する報告の可能性がある。) があった。このうち、トラスツズマブ併用例に関する報告は症例報告の 1 報⁸⁾ (学会抄録) であり、当該報告では、転移性乳癌患者 1 例で本薬、トラスツズマブ及びパクリタキセルが併用され、腫瘍の縮小が確認されたこと、有害事象が認められなかったことが記載されている。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer. Oncologist 2004; 9: 518-27¹³⁾

アントラサイクリンを含むレジメンは、蓄積性の心毒性及び日常的に術後補助化学療法に使われているため、転移性乳癌での使用は制限される。したがって、アントラサイクリンを

含まないレジメンの必要性が増してきているとして、本薬を含む第 II 相試験、第 III 相試験に基づき、以下の内容が記載されている。

本薬は転移性乳癌初回治療に対して、単剤で 20~35% の奏効率を示すが、パクリタキセル併用により奏効率は 53~62% に上昇し、忍容性も高く、両剤の単剤投与よりも良好な成績であった。ドセタキセル及び本薬併用についても同様の結果が得られている。また、最近の第 III 相試験では HER2 陽性の転移性乳癌において、パクリタキセル及びトラスツズマブ併用に本薬を追加併用した方がパクリタキセル及びトラスツズマブ併用に比較して優れた有効性が得られるという報告がある。

最近の複数の臨床試験の結果により、本薬は転移性乳癌の初回治療における標準的治療薬の一つであると考えられる。転移性乳癌患者に対する本薬、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ併用は、予備的な試験成績では有望であり、本薬と他の薬剤との併用についても第 II 相試験、第 III 相試験で検討されており、結果が待たれる。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition, 2008: p.1640, 1648¹⁴⁾

術後補助化学療法の項で、BCIRG006 試験 (AC-T 群、AC-TH 群、TCH 群の第 III 相比較試験) の予備的な結果より、アントラサイクリンを含まない、トラスツズマブ、ドセタキセル及び本薬の併用レジメンは、特にアントラサイクリンを含むレジメンの投与ができない患者における代替治療として許容される、と記載されている。

転移性乳癌の項で、トラスツズマブに化学療法を併用することに関してはまだ結論は出ていないとした上で、トラスツズマブと種々の化学療法との併用による有効性及び安全性のデータがあるとし、その併用薬としてタキサン、ビノレルビンと並んで白金系抗悪性腫瘍剤が記載されている。

また、進行乳癌に対する望ましい化学療法の一覧表の中で、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用が記載され、例としてパクリタキセル及び本薬併用、ドセタキセル及び本薬併用のレジメンが紹介されている。

2) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁵⁾

術後トラスツズマブに関する臨床試験の一覧表中に BCIRG006 試験の成績が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer. V.2.2011¹⁶⁾

乳癌に対する術後補助療法として、トラスツズマブを含む Preferred レジメンの一つに、ドセタキセル、本薬及びトラスツズマブの併用が推奨されている。

HER2 陽性の再発又は転移性乳癌に対する一次治療の化学療法レジメンとして、トラスツズマブと併用が推奨されるレジメンの一つに、パクリタキセル及び本薬の併用が記載されている。

2) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v15-19¹⁷⁾

転移性乳癌に対する治療選択肢の一覧表の中で、Taxane-containing Regimen としてパクリタキセル及び本薬併用が記載されている。

3) 乳癌診療ガイドライン (薬物療法) (2010年版、日本乳癌学会編)¹⁸⁾

・術後化学療法

クリニカルクエスト12の「(1) 術後治療としてのトラスツズマブ」の項で「HER2 陽性術後乳癌に対する化学療法+トラスツズマブ投与は強く勧められる」、とした上で無作為化比較試験について記載されている。その中の一つとして BCIRG006 試験成績が、以下のよう

に記載されている。
BCIRG006 (n=3,222) では、HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌患者を、AC 療法→ドセタキセル順次投与 (ACT)、AC 療法後ドセタキセル開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与 (ACTH)、ドセタキセル+本薬併用療法開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与 (TCH) の 3 群に割り付けた。追跡期間中央値 65 カ月の時点で、トラスツズマブが投与された 2 つの群は非投与群に比し、DFS (HR: ACTH 群で 0.64、TCH 群で 0.75)、OS (HR: ACTH 群で 0.63、TCH 群で 0.77) いずれも有意に良好であった。また、非アンスラサイクリン系レジメンである TCH 群は、アンスラサイクリン系レジメン群 (ACT 群と ACTH 群) より心関連有害事象や白血病の発症が少なかった。

・転移・再発乳癌化学療法

クリニカルクエスト16の「(2) 化学療法と抗 HER 療法との併用療法」の項で「化学療法とトラスツズマブ併用療法は、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として勧められる」、とした上でその中の一つとしてタキサン・プラチナ製剤の併用療法などが臨床試験にて行われていることが記載されている。

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

国内開発なし

(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

本邦で、乳癌患者を対象とした、企業による本薬の臨床試験は実施されていない。一方、

本邦での臨床使用実態について、学会抄録として、転移性乳癌患者 5 例でのドセタキセル及び本薬の併用投与に関する報告⁶⁾、乳癌患者における術前補助化学療法又は転移性乳癌患者各 10 例でのエピルピシン、本薬及びメドロキシプロゲステロンの併用投与に関する報告⁷⁾、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の症例報告が各 1 報報告されており、何れの報告でも腫瘍の縮小がみられている。また、本薬の再審査期間中に実施した使用成績調査 (1990 年 3 月～1994 年 3 月) にて収集された 5,786 例のうち 28 例が乳癌患者であり、様々な併用レジメンが用いられていたが、トラスツズマブ併用例はいなかった。本調査では、一部の症例で効果判定がなされており、腫瘍縮小が認められた乳癌患者も報告されている。

以上より、本邦において、本薬の乳癌患者での使用実態はあると判断することは可能と考えるが、国内で汎用されている本薬の投与方法は不明である。

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

海外で実施された、HER2 陽性の乳癌患者を対象とした文献報告の概略を以下に示す (詳細は、「5. (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」の項参照)。

- ① HER2 陽性の転移性乳癌患者において、本薬、トラスツズマブ及びパクリタキセルの併用 (TPC) の奏効率 (52%) はトラスツズマブ及びパクリタキセル (TP) の併用の奏効率 (36%) よりも高く (P=0.04)、また PFS の延長が認められた (TPC 群 10.7 カ月、TP 群 7.1 カ月) (第Ⅲ相試験; J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92²⁾)。
- ② HER2 陽性の転移性乳癌患者において、ドセタキセル及びトラスツズマブ (TH) に比較して本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルの併用 (TCH) により TTP の有意な延長は認められず (TH 群で 11.1 カ月、TCH 群で 10.4 カ月; ハザード比 0.91、P=0.57)、奏効率 (両群 72%)、全生存期間 (TH 群で 37.1 カ月、TCH 群で 37.4 カ月) についても両群で同程度であった (第Ⅲ相試験 (BCIRG007 試験); J Clin Oncol 2011; 29: 149-56³⁾)。
- ③ HER2 陽性で stage II 又は III の切除可能乳癌患者において、本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルによる術前補助化学療法としての有効性について、pCR 率は 39%、奏効率は 95% であった (第Ⅱ相試験; J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84⁴⁾)。

また、海外学会報告からは、HER2 陽性の乳癌患者に対する術後補助化学療法について検討した第Ⅲ相試験 (BCIRG006 試験) の結果では、本薬、ドセタキセル及びトラスツズマブの併用等、トラスツズマブを含む併用投与の有効性が示されたと報告されている (J Clin Oncol 2007; 25(18S): 19647⁵⁾)。

一方、本邦では、学会抄録として、乳癌患者を対象に本薬を投与した際の臨床試験に関す

る報告が2報あり、本薬をトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の症例報告が1報あった。また、使用成績調査において、28例の乳癌患者に本薬を含む化学療法(何れもトラスツズマブの併用はされていない。)が投与され、一部の症例で効果判定が行われたが、腫瘍の縮小が認められた症例が報告されている(「6.(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」の項参照)。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外試験成績より、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、HER2陽性の乳癌患者において一定の有効性を示すものと考えられる。日本人乳癌患者での本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用による情報は1例の症例報告のみであり、有効性を直接的に考察することはできない。しかし、国内外のガイドラインや教科書における、HER2陽性の乳癌患者に対する本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する記載内容から、一定の有効性はあるとは認知されており、HER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断可能である。

なお、本薬のトラスツズマブ及びドセタキセルとの併用については、HER2陽性の転移性乳癌患者を対象とした試験(上記②の試験)ではTTP、奏効率及び全生存期間について本薬の上乗せ効果が認められなかった(第Ⅲ相試験(BCIRG007試験); J Clin Oncol 2011; 29: 149-56²⁾)。しかし、HER2陽性の乳癌患者における術後補助化学療法に関する試験(上記学会報告)では、本薬併用によりDFS及び全生存期間の改善が認められている。当該状況から本薬のトラスツズマブ及びドセタキセルとの併用での有効性について、現時点で明確な結論を出すことは難しいと考えるが、教科書やガイドラインの記載を考慮すると有効性は認知されていると考える。

(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

海外で実施された、HER2陽性の乳癌患者を対象とした文献報告の概略を以下に示す(詳細は、「5.(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」の項参照)。

① HER2陽性の転移性乳癌患者を対象として、TP群[トラスツズマブ(初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg 毎週投与)とパクリタキセル(175mg/m² 3週間1回投与)]、TPC群[トラスツズマブ(初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg 毎週投与)、パクリタキセル(175mg/m² 3週間1回投与)及び本薬(AUC 6 3週間1回投与)]の何れかの投与群で5%以上に認められたGrade 3/4の副作用の発現率(%)はそれぞれ好中球数減少15/12、21/36、疲労5/0、10/1、神経障害8/1、10/1、血小板減少症1/0、9/0、疼痛11/1、8/0、悪心/嘔吐2/0、6/0、貧血2/0、5/0であった。なお、Grade 4の好中球減少はTPC群で多く発現していた(P<0.01)。(第Ⅲ相試験; J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92²⁾)

② HER2陽性の転移性乳癌患者において、TH群[ドセタキセル100mg/m² (3週間1回投与

を8コース)とトラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg(毎週投与を24週間)を併用投与し、その後、増悪するまでトラスツズマブ6mg/kg(3週間1回投与)]、TCH群[ドセタキセル75mg/m²及び本薬AUC 6(3週間1回投与を8コース)とトラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg(毎週投与を24週間)、その後、増悪するまでトラスツズマブ6mg/kg(3週間1回投与)]の何れかの投与群で5%以上に認められたGrade 3又は4の有害事象の発現率はそれぞれ感染29%及び23%、血小板減少症2%及び15%、貧血5%及び11%、疲労5%及び12%、下痢2%及び10%であった(第Ⅲ相試験(BCIRG007試験); J Clin Oncol 2011; 29: 149-56³⁾)。

③ HER2陽性でstage II又はⅢの切除可能乳癌患者における術前補助化学療法[トラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgの毎週投与、ドセタキセル75mg/m²と本薬AUC 6の3週間1回投与を6コース併用投与]の検討で、5%以上に認められたGrade 3又は4の有害事象は、GGT上昇が8%、便秘及びAST上昇が各7%、ALT上昇及びALP上昇が各6%であった(第Ⅱ相試験; J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84⁴⁾)。

また、海外学会報告から、HER2陽性の乳癌患者に対する術後補助化学療法について検討した第Ⅲ相試験(BCIRG006試験)の結果では、AC-T群[ドキシソルピシンとシクロホスファミド4コース投与後にドセタキセル4コース投与]、AC-TH群[AC-Tとトラスツズマブ48週間併用投与]、及びTCH群[ドセタキセル及び本薬6コースとトラスツズマブ48週間の併用投与]の有害事象を比較した結果、うっ血性心不全の発現率はAC-TH群に比べ、TCH群で低かった、と報告されている(J Clin Oncol 2007; 25(18S): 1964⁷⁾)。

上記の海外試験で報告されている有害事象又は副作用の種類は、本薬又は各試験の併用薬剤の国内添付文書に既に記載されている副作用と同様であり、乳癌患者でも他癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

一方、日本人乳癌患者における本薬の安全性情報について、学会抄録として、本薬を含む化学療法が投与された患者での臨床試験に関する報告が2報、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で投与した際の症例報告が1報あるが、安全性情報の詳細は不明である(「6.(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」の項参照)。また、使用成績調査にて収集された5,786例のうち安全性解析対象症例であった5,598例の検討から、乳癌患者(28例)のみで発現した副作用は、紅斑性皮疹1件であり、他癌腫の患者でも紅斑2件及び紅斑性発疹1件の類似の副作用がみられていることから、乳癌患者に特異的な有害事象ではないと考える。

以上より、①トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内の各薬剤の添付文書に既に報告されている事象であること、②本邦において本薬は他癌腫でタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で汎用され一定の安全性情報が蓄積されていること、③使用成績調査において本薬を含む化学療法投与時(何

れもトラスツズマブの併用はされていない。)に乳癌患者のみで認められる特異的な副作用は報告されていないことを踏まえ、日本人乳癌患者で本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用時の安全性を検討した試験成績はなく1例の症例報告に関する学会抄録の情報のみと限られているものの、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等が適切に実施されるのであれば、日本人の乳癌患者に対する本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用は忍容可能と考える。なお、非小細胞肺癌や卵巣癌で、一定の安全性情報が蓄積されている本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用に、更にトラスツズマブを併用した日本人患者での安全性情報は極めて限られているため、併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮される必要があると考える(「8. (2) 用法・用量について」の項参照)。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

日本人のHER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性は認知されていると考える(「7. (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」の項参照)。また、HER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の日本人の安全性情報は極めて限られているものの、①トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内の各薬剤の添付文書で既に報告されている事象であること、②非小細胞肺癌や卵巣癌でタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において一定の安全性情報が蓄積されていること、③使用成績調査において本薬を含む化学療法投与時(何れもトラスツズマブの併用はされていない。)に乳癌患者のみで認められる特異的な副作用は報告されていないことを踏まえ、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等が適切に実施されるのであれば、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と考える(「7. (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」の項参照)。

以上の内容、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議はHER2陽性の乳癌患者に対する、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

なお、第5回検討会議において報告したとおり、検討会議はトラスツズマブが併用されていない場合の本薬の有効性を示す第Ⅲ相試験成績は存在せず、教科書やガイドラインでも治療選択肢の一つとしての記載はあるものの根拠文献は掲載されていないため、本薬のトラスツズマブが併用されない場合の投与については、更なる検討が要される状況と考える。したがって、現時点において、乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブが併用されない場合の投与での有効性については医学薬学上公知であるものとして確立していない状況と考える。

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

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

乳癌

【設定の妥当性について】

海外試験の報告等より、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用におけるHER2陽性の乳癌患者に対する有用性は認められると判断した(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)。

なお、検討会議は、「HER2陽性の乳癌患者」に対する有用性は認められると判断しており、①効能・効果上に「HER2陽性」の内容を表記すること、②HER2陽性の乳癌患者における術前補助化学療法については第Ⅱ相試験成績が得られているのみであることから、当該対象での本薬の有効性、の2点について以下のとおり検討した。

①効能・効果上に「HER2陽性」の内容を表記することについて

本薬の作用機序を考慮した場合、本薬の効能・効果において「HER2陽性」の内容を表記することは適当でないと考え。検討会議は、トラスツズマブと併用した際に、HER2陽性の乳癌患者に対する有用性は認められると判断しており、用法・用量においてトラスツズマブと併用することが明示されていれば、本薬の効能・効果については「乳癌」と表記することで、本薬の対象として適切な患者選択がなされるものと判断した。

②術前補助化学療法としての本薬の有効性について

本薬のHER2陽性の乳癌患者における術前補助化学療法としての有効性について、第Ⅱ相試験において一定のpCR率が得られている。さらに、当該対象患者と治療時期の差異はあるがHER2陽性の転移性乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験、及び乳癌患者における術後補助化学療法での第Ⅲ相試験において、time-to-eventに関して有効性が期待される成績が得られている。以上を踏まえ、術前補助化学療法に対する有効性及び安全性が確立していないとの注意喚起を行う必要性は低いと検討会議は判断した。

なお、pCR率は術前補助化学療法の有効性評価指標として良く用いられているとは理解しているが、当該指標の意義等については慎重な議論が必要と考えており、本来、術前補助化学療法における有効性を示すためには、time-to-eventデータが得られていることが望ましいと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が妥当と判断した。

【用法・用量】

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

【設定の妥当性について】

海外試験の報告、教科書やガイドラインの記載内容から、本薬は乳癌に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、AUC 6の3週間1回投与とされている。既承認用法・用量は何れもmg/m²表記であるが、日常診療ではAUC表記での用量が汎用されていることから、本薬の用法・用量として、「AUC 6の3週間1回投与」の設定とすることについて検討を行った。当該検討の結果、以下に示す理由から、「300～400mg/m²の3週間1回投与」との設定とすることが適当と検討会議は判断した。

- 既承認用法・用量は何れもmg/m²表記であるが、日常診療ではAUC表記での用量が汎用されていると考える。しかし、AUCに基づく投与量を算出するために必要となるGFRの数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法・用量中に記載することは適当でないと思われる。
- 本薬の有用性を示す海外試験の報告で用いられていたAUC 6での用量設定は、本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査）において、15例の情報ではあるが、ほとんどが既承認の用量の範囲内（1回300～400mg/m²）に収まっていたことから、用法・用量の設定としては、既承認用量である1回300～400mg/m²での設定とすることが適当であると考えられる。

なお、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与において有用性があると検討会議は判断しており、投与時には併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮される必要があると考えるため、用法・用量に関連する使用上の注意にて当該内容を注意喚起することが適当と考えた（「5. (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」の項参照）。

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

国内において、HER2陽性の乳癌患者に対して本薬をトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の情報は得られていない。しかしながら、HER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性は期待できると考える（「7. (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」の項参照）。また、安全性については、他癌腫であるが、日本人患者で本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用は汎用され、一定の安全性情報が蓄積していると考えており、また海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内で既知の事象である（「7. (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」の項参照）。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- Centers for Medicare & Medicaid Services
- Robert N, et al: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24: 2786-92, 2006
- Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. J Clin Oncol 29(2):149-56, 2011
- Coudert BP, et al: Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, Docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast

- cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 25(16):2678-84,2007
- 5) BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol 25(18S): 19647, 2007
 - 6) 北野滋久 他. 転移性乳癌に対する Docetaxel/Carboplatin 併用療法の pilot study. 日本癌治療学会誌 40(2):511, 2000
 - 7) 横田良一 他. 進行、再発乳癌に対する化学療法の効果の検討. 日本癌治療学会誌 35(2):434, 2005
 - 8) 加藤克己. 種々の薬剤に対して耐性となった乳癌肝転移例に対してハーセプチン + タキソール + カルボプラチンが有効であった 1 例. 日本癌治療学会誌 40(2):509, 2005
 - 9) 内田尚孝 他. 術前化学療法が奏効せず急速な臨床経過をとった乳腺原発性扁平上皮癌の 1 例. 癌と化学療法 36(13):2619-22, 2009
 - 10) 須田多香子 他. 術前化学療法に抵抗し急速増大した乳腺扁平上皮癌の 1 例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 17 回:369, 2009
 - 11) 北村祥貴 他. 転移性乳癌に対するカルボプラチン併用化学療法の使用経験. 日本癌治療学会誌 44(2):932, 2009
 - 12) 仲秀司 他. カルボプラチン、ドセタキセルの乳癌肺転移に対する third line 治療の有用性. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 13 回:228, 2005
 - 13) Perez EA. Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer. Oncologist 9: 518-527, 2004
 - 14) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition
 - 15) 日本臨床腫瘍学会／編、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版; 2009: p.466
 - 16) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer. V.2.2011
 - 17) ESMO Guidelines (Ann Oncol 21 (Suppl 5): v15-19, 2010)
 - 18) 日本乳癌学会編乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010 年版: p.52-53、79-80
- 参考 1) 米国添付文書
参考 2) 英国添付文書
参考 3) 独国添付文書
参考 4) 仏国添付文書

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（劑 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砕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、粉砕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 カンジダ性食道炎 カンジダ性尿路感染症 カンジダ性腹膜炎 全身性カンジダ症 クリプトコッカス髄膜炎 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 日目を以降 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 日目を以降 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 日目を以降 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/mm³ 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/mm³ 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 日目を以降 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 日目を以降 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 <p>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患者では、再発抑制のため1日1回6 mg/kg投与する。</p> <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 <p>1日目50~400mg、それ以降は以下の表に基づき1日量を決定</p> <table border="1"> <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%</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（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） 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 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（腹膜、心内膜、気道及び尿路） <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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。</p>								

	<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 <p>150 mg 単回経口投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 粘膜カンジダ症 <p>口腔咽頭カンジダ症：50 mg 1日1回、7~14日間投与</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> AIDS患者におけるクリプトコッカス性髄膜炎の再発予防 <p>100~200 mg を1日1回投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>発症リスクに応じて50~400 mg を1日1回投与。全身性感染症の発症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>

	<p>小児への投与</p> <p>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。</p> <p>・生後4週間以降の小児</p> <p>粘膜炎カンジダ症 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。</p> <p>・全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症</p> <p>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</p> <p>・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</p> <p>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）。</p> <p>小児に対する最大1日用量は400 mg</p> <p>16歳未満の小児カンジダ性肺炎：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>4週以下の小児</p> <p>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</p> <p>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</p> <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（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"> <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>	<p>・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。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。</p> <p>・下記を含む表在粘膜のカンジダ症</p> <p>- 再発口腔咽頭および食道カンジダ症</p> <p>- 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）</p> <p>- 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜）</p> <p>・クリプトコッカス性髄膜炎。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。</p> <p>・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> <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> <p>・全身性カンジダ症</p> <p>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。</p> <p>・カンジダ尿</p> <p>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。</p> <p>・下記を含む表在粘膜のカンジダ症</p> <p>- 再発口腔咽頭および食道カンジダ症</p> <p>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。</p> <p>- 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></p> <p>50 mgを1日1回投与。</p> <p>- 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜）</p> <p>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。</p> <p>・クリプトコッカス性髄膜炎治療及び再発防止</p> <p>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。</p> <p>・クリプトコッカス性髄膜炎の予防</p>

<p>100 mg 1 日 1 回投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>50 mg を 1 日 1 回で最長 1 か月間、投与する。</p>
<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。</p>
<p>小児への投与</p> <p><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> <p><u>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</u></p> <p><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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）。 <p>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。</p>
<p>生後 4 週間未満：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>腎機能障害患者への投与</p> <p>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>

	<p>の表に基づき 1 日投与量を決める。</p> <table border="1"> <tr> <td>クレアチニンクリアランス (mL/分)</td> <td>投与間隔/1 日投与量</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>24 時間 (通常の投与方法)</td> </tr> <tr> <td>≤50</td> <td>48 時間毎/通常の半量</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>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"> 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 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 クリプトコッカス髄膜炎 								
<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 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。 食道カンジダ症 100 mg を 1 日 1 回投与 尿路カンジダ症 100～200 mg を 1 日 1 回投与 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） 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>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い</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/mm³ 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>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。</p> <p>乳児及び小児</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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 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 <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（クレアチニンクリアランスが 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"> <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%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>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定める。</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%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%
クレアチニンクリアランス (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			
試験 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	
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。
		剤型：懸濁剤	
056-247	FLCZ 13 例	3.0 mg/kg 単回 経口投与	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 1200 g 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。
		剤型：カプセル、懸濁剤	
056-246	FLCZ 12 例	200 mg、単回経 口投与	対象：健康成人男性（18~45 歳） 目的：薬物動態（生物学的同源性） 有効性は検討していない。
056-223	FLCZ 11 例	150 mg×1	対象：健康成人男性（21~45 歳） 目的：薬物動態（生物学的同源性） 有効性は検討していない。
	FLCZ 12 例	50 mg×3 単回経口投与	
		剤型：カプセル	
有効性/安全性試験			
056-178	FLCZ 24 例 70 例	2.0 mg/kg 3.0 mg/kg	対象：口腔咽頭カンジダ症を有する免疫不全小児（6 ヶ月~14 歳） 目的：安全性、有効性 結果：臨床効果（治験責任医師判定）
	ナイスタチン 88 例	160000 units	投与終了時 FLCZ 群 ^{a)} ナイスタチン 群
			治癒+改善 81/86 (94%)*** 57/73 (78%)
		剤型：いずれも 懸濁剤	a) FLCZ 2.0 mg/kg または 3.0 mg/kg を投与した被験者 ***: p<0.001

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"> <tr> <td></td> <td>FLCZ 群</td> <td>ケトコナゾール群</td> </tr> <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> </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ヵ月間、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"> <tr> <td>投与終了時判定</td> <td>FLCZ 群</td> </tr> <tr> <td>治癒</td> <td>30/43 (70%)</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>7/43 (16%)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>6/43 (14%)</td> </tr> </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"> <tr> <td>判定</td> <td>FLCZ 群</td> </tr> <tr> <td>有効</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>1</td> </tr> </table> 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。	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"> <tr> <td>診断別</td> <td>治癒+改善/臨床効果評価例数</td> </tr> <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> </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	多施設、無作為化、非盲検、比較試験	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療率は、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。
	FLCZ: 24 ケトコナゾール: 22	有効性と安全性		

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 : 有効率は確認例 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およ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)	t½ (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
新生児	静注	12	2	10.3	23.5	200.9	0.69	21.8	13.1
		3	6	3.9	37.4	72.1	0.81	10.1	6.3
		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	FLCZ2~8 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% であった。
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関連した。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 REVIEWS\$1) OR (META ADJ ANALYS\$2 OR METAANALYS\$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 一：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菌分離菌 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菌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 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. lusitanae</i> 感染症 成人患者: 38 例 小児患者: 6 例	<i>Candida lusitanae</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 lusitanae</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 lusitanae</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見られる。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: 小児期に見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/日で、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100mg以上10日間の投与にも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 を使用するべきではない。

(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。

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)

(米国小児科学会が発行する小児科実地診療のハンドブック)

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 ~ 12 mg/kg
	HIV 感染症のクリプトコッカス髄膜炎の抑制治療: 1 日 6 mg/kg

3) 小児感染症学 岡部信彦編 診断と治療社 2007

(わが国で編集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リボソーム点滴静注、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リボソーム点滴静注、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 Infectious 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 (preferably from 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	AI

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50mg～400mg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られる。

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られる。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。(米国小児学会(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 FLCZ 3 mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験およびがん患児に FLCZ 2、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、FLCZ 2～8 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 FLCZ 100 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 8 mg/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、FLCZ 6 mg/kg を 72 時間毎に静脈内投与した 056-375 試験に

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、早産児および正常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、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の有効性に関する検討. 化学療法領域 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

資料 5 - 10

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
 真菌感染症予防

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	日本小児血液学会／日本小児がん学会	
要望内容	効能・効果	(1) 予防適応（成人、小児） 造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防
	用法・用量	(1) 予防適応（成人、小児） 成人：400 mg を1日1回内服または静注 小児：12 mg/kg を1日1回内服または静注
	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⁾ によると血液疾患領域などにおいて深在性真菌症の予防投与が推奨されている。

血液疾患領域では、重症血液疾患や造血幹細胞移植における好中球減少や、液性および細胞性免疫の低下が起こり、好中球が 500/mm³ 以下になると重症感染症のリスクが高まる。好中球減少患者における感染症の初期の発熱は細菌感染症であり、広域抗菌薬に数日間不応性の発熱や好中球減少が遷延した際の菌交代症として真菌感染症がみられる。本邦の急性骨髄性白血病の 2,585 例の合併感染症の検討では、敗血症は 251 例（9.7%）に合併し、そのうち真菌は 31 例であった。また、肺炎は 433 例（16.8%）に合併し、そのうち真菌は 44 例であっ

た。真菌感染症全体では 75 例、2.9%（75 例/2,585 例）が発症していた²⁾。一般的に深在性真菌症は寛解導入療法時よりも基礎疾患が治療抵抗性となった終末期の合併頻度がより高い。

造血幹細胞移植では移植後 30 日間、なかでも生着して好中球が増加するまでの期間は、口腔および腸管粘膜障害、カテーテル関連の細菌感染症およびカンジダ属、アスペルギルス属を主とする真菌感染症が多く、発症頻度は 14～25% であり^{3,4)}、造血幹細胞移植後に真菌感染症を発症すると重篤な転帰を辿ることが多く、その死亡率は 60% 以上である^{5,6)}。

本邦での深在性真菌症（皮膚科領域を除く）の臨床疫学調査に関するまとまった報告はなく、同様に、本邦での深在性真菌症の予防に関する臨床疫学調査はない。しかしながら、本邦での深在性真菌症（皮膚科領域を除く）に関し、「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⁷⁾ 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%（1,136 例）、2001 年 4.6%（1,165 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、肺病変が最も高く（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%、細菌感染症 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%⁸⁾ 26.7% との報告⁹⁾ 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 光ほか、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

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

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1600万標準単位²と推定された。年齢別、性別および疾患別処方割合は、18歳以下は女性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、これまでに報告された事象と頻度と同様であり、予防投与についての新たな知見はなかった。

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007」¹⁾によると血液疾患のうち骨髄移植領域などにおける深在性真菌症の予防投与が推奨されている。また、本ガイドラインで推奨されている薬剤は複数あるものの、現在、本邦では、ミカファンギンが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に関してのみ適応を取得している。しかしながら、ミカファンギンは注射剤のみであるため、非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減および医療費の削減などの観点から、経口剤による予防投与の必要性は高い。また、ミカファンギンのキャンディン系一系統のみの作用機序の薬剤しか選択肢がないことは、これらの領域での十分な治療状況にあるとは言えない。したがって、ミカファンギンと作用機序の異なるアゾール系であるフルコナゾールの予防投与が可能となることで、より深在性真菌症の予防の選択肢を増やすことが期待される。

血液疾患領域でのカンジダ症の予防に関して、フルコナゾールの経口投与が骨髄移植領域で確立されていること、好中球減少症患者における予防効果が期待できることが示されていることから、造血幹細胞移植を施行する患者に対するフルコナゾールの予防投与が認められることで、致死を避ける治療の選択肢が増えることが期待される。

また、剤形について本邦では、カプセル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砕して小児への投与が実施されている。カプセル内容は吸湿性が強いいため、粉砕処方には問題がある。また、真菌感染症の予防には、外来で4週間以上の長期投与が必要とされることも多いため、内服薬が必須である。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 ・カンジダ性口咽頭感染症 ・カンジダ性食道炎 ・カンジダ性尿路感染症 ・カンジダ性腹膜炎 ・全身性カンジダ症 ・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</u>
用法・用量 <懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一> 一重下線：要望内容に関連する事項	成人 <ul style="list-style-type: none"> ・カンジダ性膣炎：150mg 単回投与 ・カンジダ性口咽頭感染症：1日目200mg、2日目以降100mg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200mg、2日目以降100~400mgを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、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400mg/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50~200mg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50~200mg/日が投与されている。 ・クリプトコッカス髄膜炎：1日目400mg、2日目以降200~400mg 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200mg投与する。 ・<u>骨髄移植患者のカンジダ症の予防：400mg 1日1回 好中球数が500/mm³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/mm³に回復後7日以上継続投与する。</u>

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週間以降：1日1回投与	
<ul style="list-style-type: none"> カンジダ性口腔咽頭感染症 1日目6 mg/kg、2日目を降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日目を降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・非比較試験において用いられた1日量は1日6～12 mg/kgであった。 クリプトコッカス髄膜炎 1日目12 mg/kg、2日目を降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。 	
腎機能障害患者への投与	
<ul style="list-style-type: none"> 単回投与（カンジダ性膈炎）：用量調整の必要なし 反復投与 1日目50～400 mg、それ以降は以下の表に基づき1日量を決定 	
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%
臨床状態によっては、さらに調整が必要。	
承認年月（または米	1990年1月29日

国における開発の有無)	
備考	特になし
2) 英国	
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"> 性器カンジダ症（カンジダ性膈炎、カンジダ性亀頭炎） 粘膜カンジダ症（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） 白癬（足部、体部、股部）、癬風、皮膚カンジダ症 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（腹膜、心内臓、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。 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 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。 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。
用法・用量 <懸濁剤、カプセル、点滴静注剤で同一> 一重下線：要望内容に関連する事項	成人 <ul style="list-style-type: none"> カンジダ性膈炎、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

	<p>与が必要とされる場合がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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>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細菌学的反応に基づき決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 生後4週間以降の小児 <ul style="list-style-type: none"> 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。 全身性カンジダ症とクリプトコッカス感染症 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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)。 <p>小児に対する最大1日用量は 400 mg</p>
--	--

	<p>16歳未満の小児カンジダ性肺炎：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>4週以下の小児 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 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</p> <p>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（50mL/分未満）には以下の表に基づき1日量を決定</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス (mL/分)</th> <th style="text-align: center;">推奨用量に対する割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">> 50</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≤ 50 (透析なし)</td> <td style="text-align: center;">50%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">定期透析</td> <td style="text-align: center;">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									
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。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"> - 再発口腔咽頭および食道カンジダ症 - 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） - 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜） クリプトコッカス性髄膜炎。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 								

	<p>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> <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 <p>1日目 400 mg 1日1回、2日目を降 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。</p> カンジダ尿 <p>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。</p> 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 <p>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。</p> 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> <p>50 mg を1日1回投与。</p> 非侵襲性気管支肺カンジダ症（上気道の粘膜） <p>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。</p> クリプトコッカス性髄膜炎治療及び再発防止 <p>1日目 400 mg 1日1回、2日目を降 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。</p> クリプトコッカス性髄膜炎の予防 <p>100 mg 1日1回投与。</p> 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 <p><u>50 mg を1日1回で最長1か月間、投与する。</u></p> <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（クレアチニンクリアランスが 50mL/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。</p> <p>小児への投与</p> <p>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。</p>

	<p>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</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <u>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）。</u> <p>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。</p> <p>生後4週間未満：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>腎機能障害患者への投与</p> <p>1日目と2日目には 50 mg~400 mg を1日1回投与。それ以降は以下の表に基づき1日投与量を定める。</p> <table border="1"> <tr> <td>クレアチニンクリアランス (mL/分)</td> <td>投与間隔/1日投与量</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>24 時間 (通常の投与方法)</td> </tr> <tr> <td>≤50</td> <td>48 時間毎/通常の半量</td> </tr> <tr> <td>定期透析</td> <td>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									
効能・効果	<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 								
<懸濁剤、カプセル、 点滴静注剤で同一>									

<p>一重下線：要望内容に関連する事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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"> 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 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 クリプトコッカス髄膜炎
<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 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。 食道カンジダ症 100 mg を 1 日 1 回投与。 尿路カンジダ症 100～200 mg を 1 日 1 回投与 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） 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><u>カンジダ症の予防（成人）</u></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い。<u>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/mm³ 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。</u></p> <p>治療期間は臨床効果に依存する。</p> <p>小児</p> <p>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。</p> <p>乳児及び小児</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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：疾患の重症度に応じて 6～12 mg/kg を 1 日 1 回投与

	<ul style="list-style-type: none"> 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 <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（クレアチニンクリアランスが 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="1456 509 2096 650"> <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%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>腎機能が低下した小児には、1 日目 3mg/kg を 1 日 1 回投与し、成人と同様な方法を用い投与量を定める。</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%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%
クレアチニンクリアランス (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%								
<p>承認年月（または外国における開発の有無）</p>	<p>承認年月日：1998年3月8日</p>								
<p>備考</p>	<p>特になし</p>								

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、フルコナゾール（以下、FLCZ）の予防に対する有効性・安全性を検討した有効性/安全性試験 10 試験を含めた。以下に、各試験の要約を示した。各試験の概要については、総括報告書の概要を和訳して、別添資料として添付する。

成人

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																					
056-167	FLCZ 179 例	400 mg/日、静脈内投与	対象：骨髄移植による重度の好中球減少症の患者（13 歳以上） 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功（主要評価項目）および真菌感染した被験者のそれぞれの割合																					
	プラセボ 178 例	400 mg/日、経口投与 剤型：カプセル																						
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=179</td> <td>N=177</td> </tr> <tr> <td>不成功 *</td> <td>105(58.7%)</td> <td>123(69.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>5(2.8%)</td> <td>28(15.8%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>15(8.4%)</td> <td>59(33.3%)</td> </tr> <tr> <td>全身性/表在性真菌感染確定</td> <td>18(10.1%)</td> <td>76(42.9%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染疑い (suspected)</td> <td>100(55.9%)</td> <td>95(53.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ	プラセボ		N=179	N=177	不成功 *	105(58.7%)	123(69.5%)	全身性真菌感染確定 (proven)	5(2.8%)	28(15.8%)	表在性真菌感染確定 (proven)	15(8.4%)	59(33.3%)	全身性/表在性真菌感染確定	18(10.1%)	76(42.9%)	全身性真菌感染疑い (suspected)	100(55.9%)	95(53.7%)
	FLCZ	プラセボ																						
	N=179	N=177																						
不成功 *	105(58.7%)	123(69.5%)																						
全身性真菌感染確定 (proven)	5(2.8%)	28(15.8%)																						
表在性真菌感染確定 (proven)	15(8.4%)	59(33.3%)																						
全身性/表在性真菌感染確定	18(10.1%)	76(42.9%)																						
全身性真菌感染疑い (suspected)	100(55.9%)	95(53.7%)																						
*：全身性感染確定 (proven) および全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。																								
056-156	FLCZ 124 例	400 mg/日、静脈内投与	対象：白血病で化学療法中の重度の好中球減少症の患者（13 歳以上） 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功（主要評価項目）および真菌感染した被験者のそれぞれの割合																					
	プラセボ 132 例	400 mg/日、経口投与 剤型：カプセル																						
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=123</td> <td>N=132</td> </tr> <tr> <td>不成功 *</td> <td>81(65.9%)</td> <td>100(75.8%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>5(4.1%)</td> <td>10(7.6%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>7(5.7%)</td> <td>20(15.2%)</td> </tr> <tr> <td>全身性/表在性真菌感染確定</td> <td>11(8.9%)</td> <td>27(20.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染疑い (suspected)</td> <td>76(61.8%)</td> <td>90(68.2%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ	プラセボ		N=123	N=132	不成功 *	81(65.9%)	100(75.8%)	全身性真菌感染確定 (proven)	5(4.1%)	10(7.6%)	表在性真菌感染確定 (proven)	7(5.7%)	20(15.2%)	全身性/表在性真菌感染確定	11(8.9%)	27(20.5%)	全身性真菌感染疑い (suspected)	76(61.8%)	90(68.2%)
	FLCZ	プラセボ																						
	N=123	N=132																						
不成功 *	81(65.9%)	100(75.8%)																						
全身性真菌感染確定 (proven)	5(4.1%)	10(7.6%)																						
表在性真菌感染確定 (proven)	7(5.7%)	20(15.2%)																						
全身性/表在性真菌感染確定	11(8.9%)	27(20.5%)																						
全身性真菌感染疑い (suspected)	76(61.8%)	90(68.2%)																						
*：全身性感染確定 (proven) および全身性感染疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。																								
056-111	FLCZ 73 例	50 mg/日、経口投与 剤型：カプセル	対象：悪性腫瘍または放射線療法中の患者 目的：FLCZ の予防効果および安全性についてプラセボ群と比較する。 結果：予防投与が不成功																					
	プラセボ 73 例	経口投与 剤型：マッチングカプセル																						
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=73</td> <td>N=73</td> </tr> <tr> <td>不成功</td> <td>3 (4.1%)</td> <td>16 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>2(2.7%)</td> <td>15(20.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ	プラセボ		N=73	N=73	不成功	3 (4.1%)	16 (21.9%)	表在性真菌感染確定 (proven)	2(2.7%)	15(20.5%)									
	FLCZ	プラセボ																						
	N=73	N=73																						
不成功	3 (4.1%)	16 (21.9%)																						
表在性真菌感染確定 (proven)	2(2.7%)	15(20.5%)																						

056-348	FLCZ 269 例	50 mg/kg/日、経口投与 剤型：記載なし	対象：化学療法、放射線療法または骨髄移植により好中球減少症の患者 目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエニ系薬剤群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合															
	ポリエニ系薬剤 267 例	ナイスチン $\geq 4 \times 10^6$ 単位/日、経口投与 剤型：記載なし																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエニ系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功(治験責任医師判定) *</td> <td>50/231 (21.6%)</td> <td>69/230 (30.0%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>10/256 (3.9%)</td> <td>31/255 (12.2%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>4/256 (1.6%)</td> <td>22/255 (8.6%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>6/256 (2.4%)</td> <td>9/255 (3.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエニ系薬剤群	不成功(治験責任医師判定) *	50/231 (21.6%)	69/230 (30.0%)	真菌感染確定 (proven)	10/256 (3.9%)	31/255 (12.2%)	表在性真菌感染確定 (proven)	4/256 (1.6%)	22/255 (8.6%)	全身性真菌感染確定 (proven)	6/256 (2.4%)	9/255 (3.5%)
	FLCZ 群	ポリエニ系薬剤群																
不成功(治験責任医師判定) *	50/231 (21.6%)	69/230 (30.0%)																
真菌感染確定 (proven)	10/256 (3.9%)	31/255 (12.2%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	4/256 (1.6%)	22/255 (8.6%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	6/256 (2.4%)	9/255 (3.5%)																
056-348A	FLCZ 30 例	200 mg/日、経口投与 剤型：カプセル	対象：化学療法、放射線療法または骨髄移植により好中球減少症の患者 目的：FLCZ の有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエニ系薬剤群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合															
	ポリエニ系薬剤 30 例	アムホテリシン B 1230 mg/日、経口投与 剤型：カプセルおよびトローチ剤																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエニ系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 (治験責任医師判定)</td> <td>12/26 (46.2%)</td> <td>11/26 (42.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>3/28 (10.7%)</td> <td>3/27 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>0/28</td> <td>1/27 (3.7%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>3/28 (10.7%)</td> <td>2/27 (7.4%)</td> </tr> </tbody> </table>		FLCZ 群	ポリエニ系薬剤群	不成功 (治験責任医師判定)	12/26 (46.2%)	11/26 (42.3%)	真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)	表在性真菌感染確定 (proven)	0/28	1/27 (3.7%)	全身性真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	2/27 (7.4%)
	FLCZ 群	ポリエニ系薬剤群																
不成功 (治験責任医師判定)	12/26 (46.2%)	11/26 (42.3%)																
真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	0/28	1/27 (3.7%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	3/28 (10.7%)	2/27 (7.4%)																

056-362	FLCZ 50 例	200 mg/日、経口投与 剤型：カプセル	対象：骨髄移植または高用量メルファラン治療により好中球減少症を発症した患者（16歳以上） 目的：FLCZの有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合															
	ポリエン系薬剤 49 例	ナイスタチン 2.2 × 10 ⁶ 単位/日 剤型：懸濁剤および錠剤																
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功（治験責任医師判定）</td> <td>9/48 (18.8%)</td> <td>15/48 (31.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>6/50 (12.0%)</td> <td>14/49 (28.6%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>6/50 (12.0%)</td> <td>13/49 (26.5%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>0/50</td> <td>1/49 (2.0%)</td> </tr> </tbody> </table>					FLCZ 群	ポリエン系薬剤群	不成功（治験責任医師判定）	9/48 (18.8%)	15/48 (31.3%)	真菌感染確定 (proven)	6/50 (12.0%)	14/49 (28.6%)	表在性真菌感染確定 (proven)	6/50 (12.0%)	13/49 (26.5%)	全身性真菌感染確定 (proven)	0/50	1/49 (2.0%)
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤群																
不成功（治験責任医師判定）	9/48 (18.8%)	15/48 (31.3%)																
真菌感染確定 (proven)	6/50 (12.0%)	14/49 (28.6%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	6/50 (12.0%)	13/49 (26.5%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	0/50	1/49 (2.0%)																
056-363	FLCZ 30 例	100 mg/日、経口投与 剤型：カプセル	対象：急性白血病または再生不良性貧血を有する同種骨髄移植の被験者（18歳以下） 目的：FLCZの有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてケトコナゾール群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合															
	ケトコナゾール 28 例	100 mg/日、静脈内投与 ケトコナゾール 400 mg/日 剤型：錠剤																
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ケトコナゾール群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功（治験責任医師判定）</td> <td>7/25 (28.0%)</td> <td>7/21 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>真菌感染確定 (proven)</td> <td>4/30 (13.3%)</td> <td>5/27 (18.5%)</td> </tr> <tr> <td>表在性真菌感染確定 (proven)</td> <td>1/30 (3.3%)</td> <td>3/27 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>全身性真菌感染確定 (proven)</td> <td>3/30 (10.0%)</td> <td>2/27 (7.4%)</td> </tr> </tbody> </table>					FLCZ 群	ケトコナゾール群	不成功（治験責任医師判定）	7/25 (28.0%)	7/21 (33.3%)	真菌感染確定 (proven)	4/30 (13.3%)	5/27 (18.5%)	表在性真菌感染確定 (proven)	1/30 (3.3%)	3/27 (11.1%)	全身性真菌感染確定 (proven)	3/30 (10.0%)	2/27 (7.4%)
	FLCZ 群	ケトコナゾール群																
不成功（治験責任医師判定）	7/25 (28.0%)	7/21 (33.3%)																
真菌感染確定 (proven)	4/30 (13.3%)	5/27 (18.5%)																
表在性真菌感染確定 (proven)	1/30 (3.3%)	3/27 (11.1%)																
全身性真菌感染確定 (proven)	3/30 (10.0%)	2/27 (7.4%)																

小児																									
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																						
056-373	FLCZ 245 例	3 mg/kg/日、経口投与 剤型：懸濁剤	対象：血液がんまたは悪性腫瘍で化学療法および/または放射線療法中の小児（生後6ヶ月～16歳） 目的：FLCZの有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてポリエン系薬剤群と比較する。 結果：臨床効果、真菌学的効果、予防成功例（治験責任医師による判定）																						
	ポリエン系薬剤 257 例	ナイスタチン 50000 単位/kg/日、経口投与 剤型：懸濁剤 アムホテリシン B 25 mg/kg/日、経口投与 剤型：懸濁剤																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ポリエン系薬剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床効果</td> <td>182/209 (87%)</td> <td>187/228 (82%)</td> </tr> <tr> <td>真菌学的効果</td> <td>158/188 (84%)</td> <td>176/207 (85%)</td> </tr> <tr> <td>予防成功</td> <td>196/240 (82%)</td> <td>188/255 (74%)</td> </tr> </tbody> </table>					FLCZ 群	ポリエン系薬剤群	臨床効果	182/209 (87%)	187/228 (82%)	真菌学的効果	158/188 (84%)	176/207 (85%)	予防成功	196/240 (82%)	188/255 (74%)										
	FLCZ 群	ポリエン系薬剤群																							
臨床効果	182/209 (87%)	187/228 (82%)																							
真菌学的効果	158/188 (84%)	176/207 (85%)																							
予防成功	196/240 (82%)	188/255 (74%)																							
056-368	FLCZ 6 例	1 mg/kg/日、経口投与 剤型：懸濁剤	対象：HIVに感染した小児（0～5歳） 目的：FLCZの有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてケトコナゾール群と比較する。 結果：予防投与が不成功および真菌感染した被験者のそれぞれの割合																						
	ケトコナゾール 7 例	5 mg/kg/日 剤型：懸濁剤																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FLCZ 群</th> <th>ケトコナゾール群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功（治験責任医師判定）</td> <td>0/6</td> <td>1/6</td> </tr> <tr> <td>治験依頼者判定による真菌感染の疑い (suspected)</td> <td>0/6</td> <td>1/7</td> </tr> </tbody> </table>					FLCZ 群	ケトコナゾール群	不成功（治験責任医師判定）	0/6	1/6	治験依頼者判定による真菌感染の疑い (suspected)	0/6	1/7													
	FLCZ 群	ケトコナゾール群																							
不成功（治験責任医師判定）	0/6	1/6																							
治験依頼者判定による真菌感染の疑い (suspected)	0/6	1/7																							
056-369	FLCZ 静注 6 例 経口 7 例	1 mg/kg、経口投与 剤型：懸濁剤	対象：妊娠26～33週で生まれた早産新生児 目的：FLCZの有効性（予防投与の効果）、忍容性および安全性についてナイスタチン群と比較する。定常状態の血漿中 FLCZ 濃度を推定する。 結果：予防投与が成功、真菌感染、コロニー形成した被験者のそれぞれの割合（治験責任医師判定）																						
	ナイスタチン 7 例	1 mg/kg、静脈内投与 4 × 10 ⁵ 単位/日 剤型：懸濁剤																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">FLCZ 群</th> <th rowspan="2">ナイスタチン群</th> </tr> <tr> <th>静注</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成功</td> <td>3/6</td> <td>5/7</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>真菌感染疑い (suspected)</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>1/7</td> </tr> <tr> <td>ベースラインでのコロニー形成</td> <td>3/6</td> <td>2/7</td> <td>1^a/7</td> </tr> <tr> <td>予防投与後でのコロニー形成</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>1^b/7</td> </tr> </tbody> </table>					FLCZ 群		ナイスタチン群	静注	経口	成功	3/6	5/7	5/7	真菌感染疑い (suspected)	0/6	0/7	1/7	ベースラインでのコロニー形成	3/6	2/7	1 ^a /7	予防投与後でのコロニー形成	0/6	0/7	1 ^b /7
	FLCZ 群		ナイスタチン群																						
	静注	経口																							
成功	3/6	5/7	5/7																						
真菌感染疑い (suspected)	0/6	0/7	1/7																						
ベースラインでのコロニー形成	3/6	2/7	1 ^a /7																						
予防投与後でのコロニー形成	0/6	0/7	1 ^b /7																						
<p>a) 3箇所 b) 1箇所</p>																									

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>

真菌感染症を予防する目的で FLCZ を使用した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、74 報の無作為化比較試験が見出された。このうち FLCZ の公知申請に係るエビデンスとして採用した文献は 25 報であり、その内訳は、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】のものが 23 報、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】のものが 2 報であった。なお、15 歳以下の小児の使用を含むのは 6 試験あったが、被験者数が少ない、あるいは明記されていないため、成人の試験にまとめて報告し、小児の試験は被験者がすべて小児である 2 試験のみであった。今回エビデンスとして採用した真菌感染症の発症を予防する目的の無作為化比較試験における FLCZ 投与例数は 3,477 例、そのプラセボ・比較対照群の投与例数は 3,583 例であった。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 7 月 28 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS) AND (LG=EN) AND (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL)"

無作為化比較試験

【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】

化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者を対象に FLCZ を予防投与した臨床試験を(表 1、試験 1~23)、1) プラセボ/対照と比較した試験、2) 非全身性抗真菌薬と比較した試験、3) 他の深在性抗真菌薬と比較した試験に分類し、主な文献の要旨を示した。

1) FLCZ 対 プラセボ/対照との無作為化比較試験

FLCZ とプラセボ/対照と比較した無作為化試験は 8 試験(試験 1~8)であった。対象患者は化学療法を受けている癌患者(悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後)であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 8 試験中 7 試験が 400 mg/日であり、投与経路は経口または静脈内投与であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、表在性真菌症、侵襲性真菌症などの発症をプラセボあるいは対照群より有意に抑制した。

試験 1：骨髄移植後の真菌症に対する FLCZ の効果と安全性—プロスペクティブ無作為化二重盲検試験

要旨：骨髄移植後 75 日間、FLCZ 400 mg/日を真菌症の発症を予防するため投与し、その有効性と安全性を無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。予防期間中、表在性真菌感染症が FLCZ 群 152 例中 10 例(7%)、プラセボ群 148 例中 26 例(18%)に発生した。FLCZ 群には

カンジダ アルビカンスによる感染症が認められなかったのに対し、プラセボ群では 18 例に発生した。カンジダ アルビカンス以外のカンジダ感染症の増加は見られなかった。FLCZ は表在真菌感染症、真菌のコロナイゼーション及び経験的アムホテリシン B の使用の件数を有意に低下させた。FLCZ は生存の可能性を高め、移植後 110 日までの死亡例は FLCZ 群 31 例に対しプラセボ群 52 例であった。FLCZ 投与により臨床的に有意な副作用はみられなかった。

2) FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験

FLCZ と非全身性の抗真菌薬(経口ポリエン類)群とを比較した無作為化試験は 6 試験(試験 9~13)であり、化学療法を受けている癌患者(悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後)であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 5 試験中 1 試験が 400 mg/日、2 試験が 200 mg/日、2 試験が 50 mg/日であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、粘膜皮膚カンジダ症などの発症は非全身性の抗真菌薬群に比べて抑制された。

試験 9：好中球減少患者に対する FLCZ 予防投与による真菌感染症の管理

要旨：好中球減少患者に対して真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ を使用した場合の有効性、安全性及び薬物動態プロファイルを評価した。急性白血病、リンパ腫又は再生不良性貧血の治療のため化学療法および・または骨髄移植により、一時的な好中球減少症 248 例に対して、経口 FLCZ (n=126) 1 日 50 mg または経口ポリエン (n=122) を投与して、その予防効果を比較した。真菌感染症が疑われた例は、FLCZ 群が 27%でポリエン群の 45%より有意に少なかった。真菌学的に確認された感染症は FLCZ 群では 1 例のみ、ポリエン群では 17 例であった。FLCZ による予防投与はよく耐受され、好中球減少症患者における真菌感染症治療の新しい方法を提供するものと思われる。

3) FLCZ 対 他の深在性抗真菌薬との無作為化比較試験

FLCZ と他の深在性抗真菌薬(amphotericin B, itraconazole, micafungin, posaconazole)とを比較した無作為化試験は 10 試験(試験 14~23)であった。対象者は化学療法を受けている癌患者(悪性血液疾患あるいは造血幹細胞移植後)であった。真菌症の発症を予防するための FLCZ の投与量は 7 試験が 400 mg/日、1 試験が 300 mg または 50 mg/日、2 試験が 200 mg/日であった。FLCZ の予防投与により、口腔咽頭カンジダ症、表在性真菌症、侵襲性真菌症などの発症はプラセボ・対照群に比べて有意に抑制された。FLCZ 400 mg/日では他の深在性抗真菌薬との非劣性または同等を示唆していた。

試験 19：急性骨髄白血病および骨髄異形成症候群患者における全身真菌感染症に対するイトラコナゾールおよび FLCZ 予防効果：日本人、無作為化対照試験

要旨：急性骨髄白血病(AML)または骨髄異形成症候群患者(MDS)に対する化学療法中および後の真菌感染症に対する FLCZ とイトラコナゾールの予防効果を比較した。イトラコナゾール群には全身真菌感染症関連 4 症例があり、FLCZ 群には関連 8 症例と推定 3 症例があった。有害事象の発現状況は 2 群の間で差はなかった。これら結果は、両薬剤が化学療法を受けた AML または MDS の患者で忍容性が高く、全身真菌感染症予防に対するイトラコナゾールの

効果は FLCZ のそれに劣らないことを示した。

臨床試験成績・報告書を以下にまとめた。

表 1 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
FLCZ 対 プラセボ/対照との無作為化比較試験				
試験 1	FLCZ : 152 プラセボ : 148	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po、 プラセボ、 移植後 75 日後 まで投与	有効性：FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群：7%、プラセボ群：18%、 $p=0.004$)。HSCT 移植後 110 日までの FLCZ 群の死亡例は低下 (FLCZ 群：31 例、プラセボ群：52 例、 $p=0.004$)。 安全性：悪心は FLCZ 群 22% (33/152 例)、プラセボ群 15% (22/148 例) にみられた。FLCZ 群の ALT 値はベースラインに比べて有意に上昇した。これらは臨床的に意味のある毒性ではなかった。
試験 2	FLCZ : 58 プラセボ : 54	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、有効性と安全性	FLCZ : 50 mg/ 日 po、 プラセボ	有効性：FLCZ 群の口腔咽頭カンジダ症の発症は減少 (FLCZ 群：2%、プラセボ群：28%、 $p=0.0003$)。 安全性：FLCZ 群では悪心・嘔吐、一過性のトランスアミラーゼ値の上昇、肝機能検査値の異常が見られ、2 例が FLCZ の投与を中止した。
試験 3	FLCZ : 23 プラセボ : 23	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po、 プラセボ	有効性：FLCZ 群の平均発熱期間は減少 (FLCZ 群：5 日、プラセボ群：9 日、 $p<0.05$)。FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群：8 例 34%、プラセボ群：19 例 79%、 $p=0.002$)。 安全性：両群ともに悪心が 22% (5/23 例) みられ、血清中の ALP、ビリルビン、BUN、クレアチニン値の変動がみられた。

試験 4	FLCZ : 179 プラセボ : 177	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、有効性と安全性	FLCZ 400 mg/ 日 po、プラセボ	有効性：FLCZ 群の侵襲性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群：5 例 2.8%、プラセボ群：28 例 15.8%、 $p<0.001$)。 安全性：有害事象による投与中止は両群に各 1 例あった。悪心は FLCZ 群：13 例、プラセボ群：9 例、皮疹は両群ともに各 9 例みられた。
試験 5	FLCZ : 153 プラセボ : 151	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po、 プラセボ	有効性：FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群：7%、プラセボ群：18%、 $p=0.02$)。侵襲性真菌症の発症も減少 (FLCZ 群：9 例、プラセボ群：32 例、 $p=0.001$)。 安全性：悪心、嘔吐、粘膜炎、皮疹、肝機能検査値の異常が両群にみられたが、発現頻度に差異はなかった。
試験 6	FLCZ : 75 プラセボ : 76	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po/iv、 プラセボ	有効性：FLCZ 群では発熱日数が 20% 少なかった ($p=0.002$)。口腔咽頭カンジダ症の発症も減少 (FLCZ 群：1/75 例、プラセボ群：9/75 例、 $p=0.018$)。 安全性：副作用および臨床検査値の異常例象の発現は FLCZ 群とプラセボ群との間に差異はみられない。
試験 7	FLCZ : 124 プラセボ : 132	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日 po/iv、 プラセボ	有効性：FLCZ 群の表在性真菌症の発症は減少 (FLCZ 群：7/123 例 6%、プラセボ群：20/132 例 15%、 $p=0.01$)。 安全性：副作用 (皮疹、悪心、嘔吐、頭痛など) による治験中止例は FLCZ 群 4 例、プラセボ群 5 例であり、両群間に差はなかった。
試験 8	FLCZ : 41 対照 : 29	無作為化、対照試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg/ 日分 2 po、 対照 (無処置)	有効性：FLCZ 群の全身性真菌感染症の発症は減少 (FLCZ 群：4/41 例 9%、対照群：9/29 例 31%、 $p<0.05$)。 安全性：好中球減少症を伴う癌患者において真菌症を予防する目的で使用した FLCZ 400 mg/日の忍容性は高い。
FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験				

試験 9	FLCZ : 126 経口ポリエ ン類 : 122	無作為化比較試験 有効性と安全性	FLCZ 50 mg /日 po、 ポリエン (AmB : 2 g/日 po、またはナイ スタチン 4 x 10 ⁶ IU/日) po	有効性:真菌感染の疑診例は (FLCZ 群:27%、 ポリエン群:45%、p<0.05) FLCZで少なか った。細菌学的に真菌感染の疑診例は (FLCZ 群:1例、ポリエン群:17例) でFLCZは少 ない。 安全性:投薬中止はFLCZ群5例(皮疹、腹 痛、アレルギー)、ポリエン群2例(腹痛、 嘔吐)であった。
試験 10	FLCZ : 43 経口ポリエ ン類 : 46	単施設、無作為化試 験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日、iv/po ナイスタチン 4 MU/日 po、1 日3回 + ミコ ナゾール吸入 剤、1日3回	有効性:口腔咽頭カンジダ症および粘膜皮膚 カンジダ症は両群のすべてで防御された。予 防期間は経ロナイスタチン+ミコナゾール群 (中央値21日)よりもFLCZ群(中央値26 日)で有意に長かった(p<0.05)。 安全性:両群ともに忍容性は高い。投薬中止 例はFLCZ群で1例(肝機能酵素値の上昇) あった。
試験 11	FLCZ : 42 経口ポリエ ン類 : 48	無作為化、対照比較 試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg /日 po、 Clotrimazole ト ローチ + ナイ スタチン mouthwash	有効性:真菌感染症の発症はFLCZ群:4/42 例(9.5%)であり、Clotrimazole群:17/48 例(35.4%)より少なかった(p<0.01)。 安全性:FLCZ投与の忍容性は高く、顕著な 毒性も発現しなかったが、FLCZ群では肝機 能酵素値およびクレアチニン値の上昇がみ られた。
試験 12	FLCZ : 269 経口ポリエ ン類 : 267	多施設、無作為化、 非盲検、比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 50 mg/ 日 1日1回 po、 AmB 2 g/日 お よび・またはナイ スタチン4 x10 ⁶ IU/日 分4 回 po	有効性:真菌感染症の発症はFLCZ群:10/256 例(3.9%)であり、ポリエン群:31/255例 (12.2%)より少なかった(p=0.001)。 安全性:副作用の頻度は、FLCZ群:5.6% (15/269例)、ポリエン群:5.2%(14/267例) であり、皮疹、胃腸管系障害、肝・胆のう系 の異常などであった。

試験 13	FLCZ : 86 ナイスタチ ン : 78	多施設、無作為化、 二重盲検、比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg/日 po、 ナイスタチン : 600,000 U/日 po	有効性:真菌感染症の予防が有効例はFLCZ 群:38/56例(68%)であり、ナイスタチン群: 25/53例47%であった(p=0.03)。 安全性:有害事象の発現頻度はFLCZ群:29% (25/85例)、ナイスタチン群:32%(25/75 例)で、投薬中止の理由は両群ともに胃腸管 系の障害であった。
FLCZ 対 amphotericin B (AmB) との無作為化比較試験				
試験 14	FLCZ : 46 AmB : 44	無作為化試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 po、 AmB : 0.5 mg/kg iv、1週3 回	有効性:真菌感染症の発症抑制効果はFLCZ 群:33/41例(80%)、AmB群:21/36例(58%) であった(p<0.05)。 安全性:抗真菌薬予防投与の中止リスクある いは毒性(腎毒性)発現はAmB群(静注) に多く見られた(p=0.02)。
試験 15	FLCZ : 100 AmB : 86	無作為化、非盲検試 験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg/日 po、 AmB iv 0.2 mg/ kg/日	有効性:移植後100日目までの生存率は (FLCZ群:78%、AmB群:70%、p=0.254) 同様であった。 安全性:投薬中止例数は両群間に差はみられ ない。AmB群には腎毒性(3例)が発現した が、FLCZ群にはみられなかった。
試験 16	FLCZ : 196 AmB : 159	無作為化、非盲検試 験 有効性と安全性	FLCZ 400 mg/ 日、iv/po AmB 0.2 mg/kg/日、iv	有効性:骨髄移植患者における真菌感染症の 発症予防効果はFLCZとAmB低用量とは同 等であったが、FLCZはAmBより耐性が高い。 安全性:AmB群には腎毒性が発現したが、 FLCZ群にはみられなかった。
FLCZ 対 itraconazole (ITCZ) との無作為化比較試験				
試験 17	FLCZ : 67 ITCZ : 71	多施設、無作為化、 非盲検試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 iv/po、 ITCZ solution : 200 mg/日 iv/po、1日2 回	有効性:移植後180日までに、侵襲性真菌感 染症は、FLCZ群:17/67例25%、ITCZ群: 6/71例9%であった(p=0.01)。全体的な死亡 率は、FLCZ群:28/67例42%、ITCZ群:32/71 例45%で同等であった。 安全性:悪心、嘔吐、下痢および腹痛の発現 は、FLCZ群:6/67例9%の方がITCZ群:17/71 例24%より少なかった(p=0.02)。

試験 18	日本人 FLCZ : 110 ITCZ : 108	多施設、無作為化、 対照比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 200 mg /日 po, ITCZ solution : 200 mg 1日1回 po	有効性 : 全身真菌感染症の発症は FLCZ 群 : Possible 8 例と Probable 3 例、ITCZ 群 : Possible 4 例で差異はない。両剤とも忍容性 は高く、全身性真菌感染症の予防に対する ITCZ の効果は FLCZ のそれに劣らない。 安全性 : 有害事象は FLCZ 群 : 2 例 (腎機能 不全、菌肉炎) うち 1 例が投与中止、ITCZ 群 : 4 例 (紅斑、肝機能不全) うち投与中止 4 例
試験 19	FLCZ 300 : 28 FLCZ 50 : 30 ITCZ 400 : 31	無作為化試験 有効性と安全性	FLCZ : 300 mg/日 FLCZ : 50 mg/日 ITCZ : 400 mg/ 日 3 群とも po	有効性 : FLCZ の高用量 (300 mg/日) は ITCZ と同等であるが FLCZ の低用量 (50 mg/日) では全身性真菌感染症を予防する投与量と して不足である。 安全性 : 副作用はみられなかったが、全群に 粘膜炎がみられた。
試験 20	FLCZ : 246 ITCZ : 248	多施設、無作為化、 非盲検、並行群間試 験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 1日1回 po, ITCZ solution : 2.5 mg/kg 1日2 回 po	有効性 : 血液悪性疾患に伴う好中球減少患者 に FLCZ または ITCZ を予防投与したところ、 有効性・安全性ともに両群間に差異は認めら れなかった。 安全性 : 有害事象により投薬を中止した例は FLCZ 群 : 23/246 例 9.3%、ITCZ 群 : 45/248 例 18.1% で FLCZ の方が少ない。その内訳は 悪心、嘔吐、下痢、発熱、肝毒性、肺炎であ った。
FLCZ 対 micafungin (MCFG) との無作為化比較試験				
試験 21	日本人 FLCZ : 52 MCFG : 52	無作為化、非盲検、 比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 1日1回 iv MCFG : 150 mg/日 1日1回 iv	有効性 : 造血幹細胞移植を受ける好中球減少 症患者において真菌症の発症を予防のため、 MCFG 150 mg/日 iv の有効性と耐性は FLCZ 400 mg/日 iv と同等であることが示唆され る。 安全性 : 有害事象の頻度は FLCZ 群 : 6/50 例 12.0%、MCFG 群 : 10/50 例 20.0% で、肝機能 異常と低カリウム血症と関連した変動であ ったが、治験薬投与中止に至った例はなかつ た。

試験 22	FLCZ : 457 MCFG : 425	多施設、無作為化、 二重盲検比較試験 有効性と安全性	FLCZ : 400 mg /日 (体重 50 kg 以下 : 8 mg/kg/ 日) iv MCFG : 50 mg/ 日 (体重 50 kg 以下 : 1 mg/kg/ 日) iv	有効性 : HSCT (造血幹細胞移植) 後の好中 球減少期における予防的真菌療法としての 全般的有効性は MCFG 群 : 80.0%、FLCZ 群 : 73.5% であった (p=0.03)。 治療中の真菌感染症による死亡は MCFG 群 : 1 例、FLCZ 群 : 2 例であった。 安全性 : 有害事象により治験薬の投与を中止 した例は FLCZ 群 : 7.2%、MCFG 群 : 4.2% であった。
FLCZ 対 posaconazole (PSCZ) との無作為化比較試験				
試験 23	PSCZ : 304 FLCZ : 240 ITCA : 58	多施設、無作為化、 比較試験 有効性と安全性	PSCZ : 200 mg/ 日 po 1日3回 FLCZ : 400 mg /日 po または ITCZ : 200 mg po 1日2回	有効性 : 侵襲性真菌感染が確認または疑診は PSCZ 群 : 7 例 2%、FLCZ または ITCZ 群 : 25 例 8% であった (-6%、95%信頼限界 : -9.7~ -2.5%、p<0.001)。 安全性 : 重篤な有害事象の発現は PSCZ 群 : 6%、FLCZ または ITCZ 群 : 2% であり、胃腸 管系の障害が投薬に伴う有害事象であった。
【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】				
化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児の癌患者を対象に FLCZ を予防投与した試験 (表 2、試験 24 及び 25) の概要を以下に記載する。FLCZ の投与量は 3 mg/kg/日 で 1日1回 経 口または静脈内投与であった。FLCZ と経口ナスタチンを投与した群の予防効果は同等で あった。				
試験 24 : 血液学的又は腫瘍学的悪性疾患を有する小児での真菌感染症予防のための FLCZ と 経口ポリエン類の多施設試験				
要旨 : 免疫低下小児患者における真菌感染症の予防に対する FLCZ とナスタチン及びアム ホテリシン B の有効性と安全性を、多施設無作為対照試験で比較した。悪性腫瘍の化学療法 又は放射線療法を受ける予定 48 時間前の患者を無作為に分け、経口 FLCZ 3 mg/kg を 1日1 回、経口ナスタチン 50,000 U/kg を 1日4回又はアムホテリシン B 25 mg/kg を 1日4回投 与した。予防投与は化学療法または放射線療法開始と共に始め、入院期間中または好中球減 少症の期間中投与した。FLCZ による予防期間は 27.8 日、経口ポリエン類は 29.2 日であった。 FLCZ による予防効果は優れており、真菌感染症の発生は FLCZ を投与した 5 例 (2.1%) 対 しポリエン類を投与した 21 例 (8.4%) であった。治験終了時の臨床評価と真菌学的評価で、治 療成功率は FLCZ 87% と 84%、ポリエン類 82% と 85% で両群間に有意の差はなかった。副作				

用は胃腸管障害が主で、FLCZ で 38 例発生し 8 例が中止し、ポリエン類では 21 例発生し 3 例が中止した。臨床検査値異常は FLCZ 28 例、ポリエン類 24 例に起こった。FLCZ 1 日 1 回投与は、ナイスタチン又はアムホテリシン B 1 日 4 回投与と副作用は同等で、効果は優れていた。

表 2 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与

FLCZ 対 非全身性抗真菌薬との無作為化比較試験				
文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
試験 24	小児 FLCZ : 245 経口ポリエン類 : 257	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 1 日 1 回 po、 ナイスタチン 50,000 U/kg 1 日 4 回または 経口 AmB 25 mg/kg 1 日 4 回	有効性 : FLCZ 群の予防投与の期間は短かった (FLCZ 群 : 平均 27.8 日 (範囲 : 1-89 日)、 経口ポリエン類群 : 29.2 日 (1-112 日)、 p<0.01)。 FLCZ 群の予防投与期間後の真菌学的な確診例は少なかった (FLCZ 群 : 5/236 例 (2.1%)、 ポリエン類群 : 21/249 例 (8.4%)、p=0.002)。 安全性 : 副作用は FLCZ 群 : 16% (38/245 例) 治験中止は 8 例で、ナイスタチン群 : 8% (21/257 例) 治験中止は 3 例であり、両群ともに軽度～中等度の胃腸管系の障害であった。
試験 25	小児 化学療法 FLCZ : 25、 ナイスタチン : 25	無作為化、非盲検試験 有効性と安全性	FLCZ : 3 mg/kg/日 2~4 週間 iv、 ナイスタチン : 50,000 U/kg/ 日 po	有効性 : 小児癌を治療中の患者にカンジダ症の発症の予防効果は、FLCZ とナイスタチンは同等と示唆された。 安全性 : FLCZ 群には胃腸管系の障害 3 例およびそう痒感を伴う皮膚疾患 1 例を認めた が、回復した。

<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が、3 報 (文献 1-3)、国内臨床試験成績が 1 報 (文献 4) あった。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% であった。
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 0.022 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±25.9kg）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 1) 検索方法によりデータベースを検索した結果、21 報が見出された。このうち、Peer-reviewed journal で系統的レビューとメタ・アナリシスとの内容を含むものから、【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対する予防投与】を対象とした 2 報を公知申請に係るエビデンスとして採用した。さらに、真菌感染症の予防に関する調査報告を下記の 2) 検索方法によりデータベースを検索した結果、14 報が見出され、そのうち【本邦の真菌感染症の予防の全国調査】を対象とした 3 報についても公知申請に係るエビデンスとして採用した。

1) [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 8 月 3 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："((FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS)) AND LG=EN) AND REVIEW=YES AND PT=META-ANALYSIS"

2) [検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010 年 8 月 3 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："(FLUCONAZOLE OR DIFLUCAN OR UK ADJ '49858') AND (MYCOSES OR FUNGUS OR CANDIDA) AND (PROPHYLAXIS) AND (SURVEY) AND (LG=EN)"

1) 【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対する予防投与】

総説 化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者における抗真菌薬予防投与：系統的レビューとメタ・アナリシス：表 2、総説 1、2

総説 1、2 は、化学療法あるいは造血幹細胞移植後の癌患者に対して真菌感染症を予防する目的で抗真菌薬を使用した無作為化比較対照試験を、コクランライブラリー、MEDLINE などのデータベースを検索し、系統的なレビューとメタ・アナリシスを行った。その結果、化学療法後の癌患者に対して深在性抗真菌剤を使用した場合には、プラセボ・無処置対照群と比較し死亡率は低下する([RR]、0.84; 95% CI、0.74 to 0.95) (総説 1)。FLCZ の予防投与群においても、死亡率を低下させた (OR : 0.58 (95% CI: 0.46 - 0.74)) (総説 2)。予防的な抗真菌薬による治療は死亡率を低下させ、これらの効果は、長期好中球減少症を有する悪性疾患患者や造血幹細胞移植 (HSCT) 患者において顕著にみられた。

2) 【本邦における真菌感染症予防に関する全国調査】

日本における造血幹細胞移植後の癌患者、白血病における抗真菌薬の予防投与を明らかにするため、文献調査した。(表 3、総説 3、4、5)

造血幹細胞移植後の患者、急性白血病患者、白血病患者において真菌症の感染を予防するため FLCZ は最も多く使用されている。深部真菌感染症及び真菌感染症を予防するための FLCZ の投与量は 100 mg-400 mg/日であった。

表 3 FLCZ の予防投与に関する総説、メタ・アナリシス

文献	投与例数	目的	用法・用量	主な有効性・結果
【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の患者に対する FLCZ の予防投与】				
総説 1	無作為化比較試験 FLCZ : 13 試験	化学療法、造血幹細胞移植後の患者における予防投与：レビューとメタ・アナリシス リスクとベネフィットの評価	FLCZ 投与量: 50-400 mg/日 1 日 1 回、po/iv	有効性：FLCZ 予防投与は、治療 30 日後には有意に死亡率を低下させた (13 臨床試験：RR、0.78 ; 95% CI、0.64-0.95)。FLCZ 予防投与群では、侵襲性アスペルギルス症リスクが増加する傾向が認められたが、侵襲性非アルビカンスカンジダ症を減少させた。 安全性：有害事象により治療の投与中止例は、アムホテリシン静注群の方が FLCZ 群より多い。
総説 2	無作為化比較試験 FLCZ 患者数 : 2,052 例 プラセボ/対照群の患者数 : 2,010 例	化学療法、重度好中球減少症患者における予防投与 : レビューとメタ・アナリシス リスクとベネフィットの評価	FLCZ 投与量: 50-400 mg/日 1 日 1 回、po/iv	有効性・安全性：FLCZ 予防投与は、死亡率を低下させた OR : 0.58 (95% CI : 0.46 - 0.74)。予防的な抗真菌薬による治療は死亡率を低下させた。これらの効果は、長期好中球減少症を有する悪性疾患患者や HSCT 患者において顕著にみられた。
【本邦における真菌感染症予防に関する調査】				
総説 3	63 施設 入院移植患者 : 935 例	日本における造血幹細胞移植後の深部真菌感染症および真菌予防の全国調査	FLCZ の投与量 : 400 mg、200 mg、100 mg/日	調査：幹細胞移植患者 (自家移植群 261 例 71%、従来の同種移植群 409 例 99%、RIST 群 93 例 66% では、全患者が予防的に抗真菌薬投与を受けており、89%で FLCZ が使用されていた。

総説	2007年の回答数：134 施設	日本における化学療法中の急性白血病患者の感染症管理：日本成人白血病研究グループによる質問分析	右に記載	調査：真菌予防として抗真菌薬は、最も多く使用されていたのは FLCZ で、次いでイトラコナゾールであった。												
	2001年の回答数：125 施設			<table border="1"> <tr> <td></td> <td>2007年 (134施設)</td> <td>2001年 (125施設)</td> </tr> <tr> <td>FLCZ 100-200 mg</td> <td>64%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>FLCZ 400 mg</td> <td>1%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>ITCZ cap/os</td> <td>25%</td> <td>14%</td> </tr> </table>		2007年 (134施設)	2001年 (125施設)	FLCZ 100-200 mg	64%	47%	FLCZ 400 mg	1%	3%	ITCZ cap/os	25%	14%
	2007年 (134施設)	2001年 (125施設)														
FLCZ 100-200 mg	64%	47%														
FLCZ 400 mg	1%	3%														
ITCZ cap/os	25%	14%														
総説	125病院	本邦における成人白血病患者の感染症管理における抗真菌薬の使用状況アンケート結果	FLCZ: 400 mg、200 mg/日	抗真菌薬を用いた予防に関して医師の42%がアムホテリシン B、41%：FLCZ、10%：イトラコナゾール、その他の抗真菌薬：4%、抗真菌薬を使用しない：3%であった。												

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.

(米国の代表的な内科の教科書)

1-1) 【FLCZ 全般】 Edwards JE 191 章 真菌症および微細藻類感染症. p.1304-1306.

FLCZ は導入当初から重篤かつ多様な真菌症の治療において、きわめて重要な役割をはたしてきた。FLCZ の主要な利点は、経口薬と静注薬の双方が使用可能であること、半減期が長いこと、ほとんどの組織体液（眼液や髄液を含む）に対する移行性がよい点、および毒性がきわめて低い（とりわけ amphotericin B に比べて）点である。FLCZ の問題点として（通常可逆的ではあるが）、肝毒性と高用量投与時の脱毛症、筋力低下、および口内乾燥症と金属的異味症がある。FLCZ はアスペルギルス症、ムコール症、および *Scedosporium apiospermum* 感染症には無効である。また、*C. glabrata* および *C. krusei* に対する効果は、新世代のアゾール系薬よりも劣る。

1-2) 【カンジダ症に対する予防投与】 Edwards JE 196 章 ガンジダ症. p.1316-1319.

Candida 感染を予防するための抗真菌薬の使用に関しては議論の余地があるが、ある種の一般原則を示せるようになった。ほとんどの施設では同種幹細胞移植レシピエントに予防的に FLCZ (1 日 400 mg) が投与される。白血球減少患者に対する予防法は、施設ごとにかなり異なってくる。多くの施設では、FLCZ あるいは比較的低用量のポリエン系薬静注剤 (amphotericin B) のデオキシコール酸製剤または脂質製剤が予防法として用いられる。

1-3) 【造血細胞移植】 Appelbaum FR 108 章 造血細胞移植 p.751-756.

感染：移植後患者、特に同種移植のレシピエントに対しては、感染の問題に対して独特のアプローチが必要である。患者の好中球数は移植後早期に著明に減少し、細菌感染のリスクが非常に高くなるので、ほとんどの移植専門施設では顆粒球数が $500/\mu\text{L}$ 未満まで下がると抗菌薬の投与を開始するようにしている。FLCZ 1 日 200~400 mg/kg を予防的に投与することで、*Candida* 感染症のリスクを減少させることができる。

同種移植レシピエントの感染予防へのアプローチ

病原微生物	抗真菌薬	投与方法
真菌	Fluconazole	400 mg 経口、毎日（移植後 75 日まで）

2) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.), 2005. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone.

(米国における感染症診療の教科書)

【同種骨髄移植患者に対する予防投与】 Rex JH, Stevens DA. Chapter 37, Systemic antifungal agents. P.502-514.

FLCZ 1 日 400 mg を同種骨髄移植レシピエントに対して予防投与した場合には、深在性真菌症による死亡率の頻度が減少する。FLCZ の副作用の発現はまれであるが、長期投与、400 mg/日以上の場合には頭痛、脱毛症および食欲不振 (3%)、AST 値の上昇 (10%) がみられることがある。脱毛症は低用量でもまれに発現することがあるが回復する。神経毒性は 2000 mg/日という大量投与をした場合に発現し、きわめて稀に、初回投与時にアナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群がみられると記載されている。

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

(米国の代表的な小児科の教科書)

3-1) 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 リボソーム製剤およびアゾール系薬剤（イトコナゾール）を投与することなども含まれる。

3-2) 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がよく、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は良い適応である。非耐性菌によるものであれば全身感染症でもアムホテリシン 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、シェ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。

(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に記載されているカンジダ症の予防のための FLCZ の使用に関する記載を抜粋または要約した。

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) 15 深在性真菌症に対する抗真菌薬 予防投与 (58-60 頁)

1-1) 造血器悪性腫瘍患者における予防投与
カンジダ症の予防投与

- ・ FLCZ 経口投与の有用性が造血幹細胞移植領域で確立している。
- ・ 通常の患者群においては有用性が明らかではないが、高リスク群では予防効果が期待できる。欧米では FLCZ 400 mg/日 が推奨されるが、国内では 100~200 mg/日 の投与が多い。

造血器悪性腫瘍患者における予防投与	
	カンジダ症
FLCZ	100~200 mg/日、1日1回、 静脈内/経口投与

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

2-1) 血液疾患領域 A. 血液疾患領域 (2~3 頁); 解説 (62~76 頁)

カンジダ症 (カンジダ血症、慢性播種性カンジダ症) の予防投与

FLCZ 経口投与の有用性が骨髄移植領域で確立している。投与量は欧米では 400 mg/日 が推奨されるが、わが国では保険診療の制限から 100~200 mg/日 の投与が多い。投与期間も欧米では移植後 75 日間以上が推奨されているが、これもわが国ではより短期間の使用にとどまっている。好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化臨床比較試験に関するメタ・アナリシスの結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15% 以上のハイリスク群では予防効果が期待できる。特に高齢者や長期間の好中球減少が予想される場合や、治療前にカンジダが口腔や消化管に colonization している場合に使用すべきである。この場合 FLCZ、AMPH-B および ITCZ の優劣は不明である。実際、わが国では急性骨髄性白血病の寛解導入療法後などには FLCZ などの予防投与が一般的に行われるようになったためか、真菌血症の頻度は低下傾向にある。

どのような患者がハイリスクか
・ 遷延する好中球減少 (好中球 < 500/mm ³ が 10 日以上)
・ 同種造血幹細胞移植
・ 90 日以内に細胞免疫抑制薬 (シクロスポリン、プリンアナログなど) の投与歴
・ 3 週間以上のステロイド (プレドニゾロン換算 0.3 mg/kg/日 以上) の投与歴
・ 中心静脈カテーテル留置

※推奨度とエビデンスレベル A-I: A は強く推奨。I は少なくとも一つ以上の無作為化臨床比較試験がある。

予防投与 (造血幹細胞移植例およびハイリスク化学療法例)	推奨
FLCZ 100~400 mg/日 1日1回経口投与	A-I

2-2) 小児科領域 G. 小児科領域 (24~25 頁); 解説 (109~111 頁)

カンジダ症の予防投与では FLCZ 経口または静注投与 (B-III) が行われる。白血病患者の化学療法・放射線治療で引き起こされる白血球減少では、感染症のリスクを負った状態で予防的に抗真菌薬とともに、一般的に抗真菌薬を投与する (B-III)。FLCZ 400 mg/日の予防投与を行わなかった群に比べ、真菌血症の出現が抑えられ、死亡率も低下した。

※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。

3) Pappas . PG et al., Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis:2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious 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)

3-1) 好中球減少を伴う幹細胞移植患者

好中球減少のある幹細胞移植患者では、好中球減少またはそのリスクのある時期に FLCZ 400mg/日の投与が推奨される (A-I)。

※推奨度とエビデンスレベル A-I: Good evidence to support a recommendation for or against use (Strength of recommendation)、Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial (Quality of evidence)

	FLCZ 予防投与量	推奨
幹細胞移植	400 mg/日 (6 mg/kg/日)	A-I

3-2) 化学療法による好中球減少患者

化学療法による好中球減少患者では、導入の化学療法時の好中球減少期に FLCZ 400mg/日の投与が奨められる (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 (preferably from 11 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments (Quality of evidence)

	FLCZ 投与量	推奨
好中球減少患者	400 mg/日 (6 mg/kg/日)	B-II

(5) (1) から (4) を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価

成人および小児を対象とした真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ 使用した無作為化比較試験、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス、調査、教科書等への標準的治療、および学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況について調査した。

海外におけるガイドラインの状況： 米国感染症学会のカンジダ症治療ガイドライン (2009) によると、下記のように記載されている。

FLCZ の予防投与
好中球減少を伴う幹細胞移植患者：A-I

本邦におけるガイドラインの状況：わが国の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」では、血液疾患領域におけるカンジダ症 (カンジダ血症、慢性播種性カンジダ症) の予防投与として、造血幹細胞移植患者およびハイリスク化学療法を受けている患者に対して FLCZ 100~400 mg/日 1日1回経口投与 (第一選択薬として位置づけ) を推奨している。

以上より、化学療法あるいは造血幹細胞移植後の患者に対して、真菌感染症の発症を予防する目的で FLCZ は使用されてきた薬剤であり、その使用経験や臨床的エビデンスも十分に揃っていると考える。

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

予防適応に係る開発は本邦では行われていない。

(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：血液腫瘍を有する好中球減少患者における真菌感染症の予防に対する FLCZ とアムホテリシン B の比較検討

Fluconazole versus amphotericin B for the prevention of fungal infection in neutropenic patients with hematologic malignancy ; Takatsuka H ; DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH、25(4)193~200、1999

血液腫瘍を有する好中球減少患者における FLCZ 200 mg 1日1回経口投与とアムホテリシン B 100 mg 1日3回経口投与による真菌感染症の予防効果を比較した。急性骨髄性白血病 57 例、急性リンパ芽球 19 例、非ホジキンリンパ腫 18 例、慢性骨髄性白血病 6 例、成人 T 細胞白血病 3 例及び慢性リンパ芽球白血病 5 例、総数 124 例を対象とした。FLCZ を 54 例 (平均 49.5 歳 (16-81))、アムホテリシン B を 70 例 (平均 51.3 歳 (18-85)) に投与した (平均投与期間：FLCZ 93.6 日、アムホテリシン B 67.6 日)。FLCZ 投与群の真菌分離数、血漿 (1→3)- β -D-グルカン値及び有熱期間の減少は、アムホテリシン B 投与群より有意に大きかった。FLCZ の真菌予防効果は優れていた。

臨床試験：造血器腫瘍における FLCZ の真菌感染予防効果 -Amphotericin B との比較検討- 造血器腫瘍における Fluconazole の真菌感染予防効果 -Amphotericin B との比較検討- 田中健、臨床と研究 69(1)258~264 1992

造血器腫瘍における好中球減少時の真菌感染予防に対して FLCZ による効果を検討し、さらにアムホテリシン B 経口投与との比較を行った。対象は造血器腫瘍患者 104 例 (男 59、女 45、20~87 才) であり、無作為に FLCZ 投与群 (200 または 400 mg/日) とアムホテリシン B 投与群にわけた。投与期間は化学療法開始後好中球数 1000/ μ l 以下より開始し、1000/ μ l 以上に回復するまでとした。投与法は FLCZ は内服薬 200 または 400 mg を 1 回/日朝、アムホテリシン B はシロップ 2400 mg/日を 3 分で、それぞれ経口投与した。予防効果は FLCZ 200 mg/日 で 31/38 例 (81.6%)、400 mg/日 で 20/24 例 (83.3%)、アムホテリシン B で 35/42 例 (83.3%) となり、それぞれの群間に有意差はなかった。FLCZ に副作用は認めず、臨床検査値異常として一過性の軽度 GPT 上昇を認めたのみである。アムホテリシン B 群では副作用として嘔気を 1 例に認めたが、臨床検査値異常は認めなかった。以上、FLCZ は造血器腫瘍における真菌感染予防効果においてアムホテリシン B と同等の高い有効性を認め、安全性、コンプライアンスも優れており、有用性の高い薬剤であると考えられた。

臨床使用実態：Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group ; Fujita Hiroyuki, INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, 90(2)191~198, 2009

アメリカ合衆国やヨーロッパで報告されている発熱性好中球減少 (FN)、深部真菌感染症または顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 使用のガイドラインは他の国では直接適用されていない。日本成人白血病研究グループによる質問調査を行い、急性白血病患者における感染症合併の状態と問題について調査した。[方法] 質問は治療環境、抗菌および抗真菌予防、FN に対する経験的治療 (ET) と G-CSF 使用についての 52 の複数選択質問により構成した。結果を 2001 年の調査と比較した。[結果] 有効回答は 184 施設中 134 施設 (7.17%) であった。細菌予防で、フルオロキノロン (58%) とスルファメトキサゾール/トリメトプリム (37%) が最も多く使用されていた。真菌予防の点で、最も多く使用されていたのは FLCZ(67%)で、次いでイトラコナゾール (25%) であった。FN に対する Empirical therapy (ET) で、セフェムまたはカルバペネムによる単独療法がほぼ効果を認めていた。回答者のほとんどは ET においてミカファギンを使用していると回答した。骨髄性白血病における寛解導入期の G-CSF 予防投与を答えたのは 4%のみであった。

臨床使用実態：急性白血物の化学療法後に合併する感染症対策の現状 -Japan Adult Leukemia Study Group の実態調査の解析- 吉田 稔 ; 日本化学療法学会雑誌, 51(11)703~710, 2003

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) における急性白血病治療時の感染症対策の実態調査アンケートの結果を報告する。調査は 2001 年秋に行い、JALSG 参加全 196 施設中 125 施設 (64%) から回答が得られた。細菌感染予防は polymixinB (31%) とニューキノロン薬 (38%) が、真菌感染予防は FLCZ、41%と amphotericinB (以下、AMPH-B、42%) が多く、予防なしはそれぞれ 6%と 3%にすぎなかった。Febrileneutropenia の Empirical therapy (以下、ET) は cephem や carbapenem の単剤療法が 35%で、それらとアミノ配糖体との併用療法が 50%で行われていた。Vancomycin を初期から使用する施設は 1%であった。ET が無効の場合は 3~4 日後に 51%の施設が抗真菌薬を追加しており、薬剤は FLCZ (66%) が AMPH-B (28%) より多かった。真菌症の治療はカンジダ敗血症は比較的安定した病状では FLCZ が (59%)、肺炎の合併や病状が不安定な場合には AMPH-B (57%) が選択された。一方アスペルギルス症では AMPH-B が用いられるが、投与量は 0.5~0.7mg/kg が 44%で、本症の治療で推奨される 1mg/kg 以上を使用する施設は 42%であった。顆粒球コロニー刺激因子は急性骨髄性白血病では life threatening infection の場合に投与がもっとも多かったが (27%)、急性リンパ性白血病では発熱前の予防的投与が多かった (52%)。以上の結果は今後、わが国の好中球減少患者の感染症治療ガイドラインを作成する際に参考になると考えられた。

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.

新剤形の 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

海外において FLCZ は、成人および小児に対す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、また、真菌感染症の予防薬としてその位置付けは確立している。また、本邦においても成人に対す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の位置付けは確立している。

海外データを活用する妥当性について (成人・小児)

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⁴⁾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、外国人成人および小児での FLCZ の有効性に関するエビデンスを参考に、日本人成人および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。

成人における予防投与の有効性

1) 「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防: 表 1 (文献、試験 1-23) に示すとおり、

造血幹細胞移植後のカンジダ症を予防するための成人への FLCZ 投与における、カンジダ症の予防効果は、イトコナゾール、ミカファンギンとは同等あるいは優れた有効性を示した。

2) 血液疾患領域における真菌感染症予防：前述の FLCZ の「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防と重複するが、重症血液疾患の好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化比較臨床試験に関するメタ・アナリシスの結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15%以上のハイリスク群では予防効果が期待できるとの報告がある。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、教科書に記載されている通り、標準治療薬とされている。

小児および新生児

1) 「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防：表 2（文献、試験 24-25）に示すとおり、小児における血液疾患領域では化学療法あるいは造血幹細胞移植後のカンジダ症を予防する目的のための小児への FLCZ 投与は、優れた有効性を示した。

2) 血液疾患領域および小児科領域における真菌感染症予防：小児における重症血液疾患領域では前述の FLCZ の「造血幹細胞移植患者」に対する真菌感染症予防と重複するが、FLCZ の有効性はナイスタチン又はアムホテリシン B と同等または優れていた。小児における真菌感染症の予防については、臨床試験（試験 24-25）でその有用性が確認され、総説、ガイドライン、教科書でその使用が推奨されている。したがって、真菌感染症の予防に対する FLCZ の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、各種カンジダ症およびクリプトコッカス症等の治療薬としてだけでなく、真菌感染症予防薬として、海外でのランダム化比較試験等において有効性は確認され、世界中で広く使用され、その治療の位置付けが確立されている。一方、FLCZ は、本邦における真菌症患者に対する臨床試験成績は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、教科書がカンジダ症およびクリプトコッカス症に対しての治療だけでなく予防に対しても、その使用を推奨し、さらに、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から日本人成人および小児における予防の有効性について確認することは可能であると考えられる。したがって、日本人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、海外において各種カンジダ症およびクリプトコッカス症の治療薬、予防薬として、成人および小児に対して安全性は確立されている。

成人

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。アレルギー性皮疹はとりわけ HIV 患者に発現する。致命的なスティーブンス・ジョンソン症候群も HIV 患者で報告されている。脱毛症は一般に毎日 400 mg 以上を連用した場合に続発するが、治療を中止すると回復する（ハリソン内科学）。

FLCZ の成人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。主な副作用としては、消化器障害（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）、肝機能酵素値の上昇（ALP、ALT、AST など）、臨床検査値の異常（クレアチニン、ビリルビン、血清電解質の変動）、皮疹、発赤、頭痛などである。FLCZ 投与中止の理由は消化器障害が多い^{試験 1)-23)}。

小児および新生児

FLCZ の副作用として、肝機能酵素値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（教科書等、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。主な副作用としては、消化器障害として下痢、腹痛、嘔吐、肝機能障害として GOT、GPT の軽度の上昇などが記載されている^{試験 24)、25)}。日本以外の主要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）。また、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)}。一方本邦における藤井らの報告^{薬物動態 4)}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）、ALP 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。

このように、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、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も、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。また、同様に海外においては成人および小児に対して真菌感染症の予防投与も、臨床試験成績結果に基づいたガイドラインおよび教科書等での使用が確立されている。一方、臨床試験成績から日本人成人および小児に 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成人および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。また、本邦におけるガイドライン、教科書が真菌感染症の予防使用を推奨し、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。したがって、海外の臨床試験成績などから、日本人成人および小児に対する予防投与時の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、既に小児及び成人に対して、当該効能又は効果等により承認され、日、米の真菌感染症の予防に対する各種学会診療ガイドライン及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「造血幹細胞移植患者」に対する深在性真菌感染症予防に対する有効性及び安全性は、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、以下の下線部の内容を「効能又は効果」として追加することが適切であると考える。

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

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

設定根拠

海外において FLCZ は、成人および小児に対す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、また、造血幹細胞移植患者を含む易感染患者に対する真菌感染症の予防薬としてその位置付けは確立している。一方、本邦においても成人に対す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の位置付けは確立しており、また、造血幹細胞移植患者に対する真菌感染症の予防薬としても日本のガイドラインに記載され、臨床の場にて使用されている。

また、以下のような易感染患者に対する真菌感染症の予防薬として FLCZ は日本のガイドラインに記載され、臨床の場にて使用されている。

重症血液疾患や造血幹細胞移植の患者では、好中球減少や液性および細胞性免疫の低下が起り、特に、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以下になると重症感染症のリスクが高まる。重症血液疾患の好中球減少患者における FLCZ の真菌感染予防効果に関する 16 の無作為化臨床比較試験に関するメタ・アナリシス⁷⁾の結果では、深在性真菌症をきたす確率が 15%以上のハイリスク群では予防効果が期待できるとの報告がある。

(2) 用法・用量について

開発要望に基づき、以下の内容を「用法又は用量」として追加することが適切であると考える。

<成人>

予防: 成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口/静脈内投与する。

<小児>

予防: 小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口/静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、成人の最大用量 400mg 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

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)。

小児においては、表 4 に示したように、免疫不全症候群の患児に FLCZ 3 mg/kg を単回静脈内投与した 056-241 試験およびがん患児に FLCZ 2、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、FLCZ 2~8 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 FLCZ 100 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 400 mg の用量投与時に相当する 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 4 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5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、FLCZ 6mg/kgを72時間毎に静脈内投与した056-375試験において、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。AUC_{0-72h}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^{藥物動態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5 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)	V _d (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

また、藤井らの報告^{藥物動態4)}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3mg/kgを新生児(生後11.3±2.6日)6例に単回投与、細粒剤3mg/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FLCZ3mg/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FLCZ2mg/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。

外国人成人および小児用量は、日本人成人および小児において同様の曝露量を得ることから、本邦における予防に対する効能・効果および用法・用量は、外国で承認されている予防に対する効能・効果および用法・用量と同様に設定することが可能であると考える。

したがって、成人の用量は海外承認用量および教科書などにおける推奨用量と同様に400mgを1日1回投与することが適切と考えた。また小児の用量は米国承認用量と同様に、成人の用量(400mg/日1回)と同様の曝露を得られる12mg/kgを1日1回とし、さらに治療の用量と同様に成人の1日量を超えないよう1日用量の上限を設定することが適切であると考えた。ただし、小児の用量については、米国添付文書の「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」という記載及び12mg/kg以下の用量での予防投与のエビデンス^{試験24)}などを踏まえ、「適宜減量」との記載を設けることとした。

造血幹細胞移植患者における真菌感染症の予防投与の期間については、海外添付文書などを参考に、＜用法及び用量に関する使用上の注意＞において、下記のように注意喚起することとした。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」

造血幹細胞移植患者における真菌感染症の予防

- 1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- 2) 好中球数が1000/mm³を超えてから7日間投与することが望ましい。

投与開始および終了の目安の設定根拠

欧米で予防適応承認取得時に主要試験として取り扱われた056-167試験は以下の投与スケジュールで実施され、FLCZの有効性および安全性が確認された。この試験で設定された投与方法および欧米の添付文書を参考にし、予防投与期間の目安について「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起を行う。

056-167試験

投与開始：骨髄移植前処置(transplant conditioning regimen)の開始と共に予防投与も始める。

投与終了：最短14日間、もしくは好中球数が1000/mm³を超えてから7日間のどちらか長い方。または、全身性真菌感染症を発症するまでとする。最長で10週間まで。

投与期間：FLCZ群の平均投与期間は23.2日間であり、約8割の症例で15日以上は投薬が行われた。

(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及び予防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、既に海外で骨髄幹細胞移植患者に対する真菌感染症の予防投与が使用されている実情を鑑みると、成人及び小児全般については、今回新たに調査を実施する必要はないと考える。

ただし、小児に関しては、国内の文献報告等から使用実態が乏しいと考えられる乳幼児については、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も踏まえ、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。また、小児の予防投与に関する文献報告として、試験 24 及び 25 では小児用量より低い FLCZ 3mg/kg/日の用量が投与されていること等から、使用実態が乏しいと考えられる FLCZ の小児用量 (12mg/kg/日) 投与時の安全性情報、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、乳幼児については、臨床使用実態下における、併用薬投与時の情報も含めた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、乳幼児について、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, 京和樹画。
- 2) 吉田 稔, 急性骨髄性白血病に合併する感染症の近年の動向と治療, 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会合同シンポジウム抄録集 2006: pp28-29.
- 3) Kojima R et al. Incidence of Invasive Aspergillosis after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with a Reduced-Intensity Regimen Compared with Transplantation with as Conventional Regimen. *Biology of Blood and marrow Transplantation*. 2004;10:645-52.
- 4) Hamza NS et al. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34: 377-89.
- 5) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 各領域における深在性真菌症の診断・治療—ガイドライン理解のために— 2003.
- 6) Oliver A et al. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003; 101: 3365-72.
- 7) 久米 光ほか, 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.
- 8) 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: 414-21.
- 9) 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

【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の成人癌患者に対する予防投与】

- 1) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1545-52.
- 2) Bodey GP, Samonis G, Rolston K. Prophylaxis of candidiasis in cancer patients. *Semin Oncol* 1990; 17: 24-8.
- 3) Chandrasekar PH, Gatny CM. Effect of fluconazole prophylaxis on fever and use of amphotericin in neutropenic cancer patients. *Chemotherapy* 1994; 40: 136-43.
- 4) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51.
- 5) Rotstein-C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic

therapy. Clin Infect Dis 1999; 28: 331-40.

- 6) Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. J Infect Dis 1995; 172: 1035-41.
- 7) Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med 1993; 118: 495-503.
- 8) Yamaç K, Senol E, Haznedar R. Prophylactic use of fluconazole in neutropenic cancer patients. Postgrad Med J 1995; 71: 284-6.
- 9) Brammer KW. Management of fungal infection in neutropenic patients with fluconazole. Haematol Blood Transfus 1990; 33: 546-50.
- 10) Egger T, Gratwohl A, Tichelli A, et al. Comparison of fluconazole with oral polyenes in the prevention of fungal infections in neutropenic patients. A prospective, randomized, single-center study. Support Care Cancer 1995; 3: 139-46.
- 11) Ellis ME, Clink H, Ernst P, et al. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 3-11.
- 12) Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, et al. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. J Antimicrob Chemother; 1993; 31: 973-84.
- 13) Young GA, Bosly A, Gibbs DL, et al. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Eur J Cancer 1999; 35: 1208-13.
- 14) Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, et al. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. Cancer 1994; 73: 2099-106.
- 15) Koh LP, Kurup A, Goh YT, et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 2002; 71: 260-7.
- 16) Wolff SN, Fay J, Stevens D, et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 853-9.
- 17) Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. Ann Intern Med 2003; 138: 705-13.
- 18) Ito Y, Ohyashiki K, Yoshida I, et al. The prophylactic effect of itraconazole capsules and fluconazole capsules for systemic fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and

myelodysplastic syndromes: A Japanese multicenter randomized, controlled study. Int J Hematol 2007; 85: 121-7.

- 19) Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, et al. Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. Haematologica 1995; 80: 512-17.
- 20) Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 317-25.
- 21) Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2008; 88: 588-95.
- 22) Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39: 1407-16.
- 23) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007; 356: 348-59.

【化学療法あるいは造血幹細胞移植後の小児癌患者に対する予防投与】

- 24) Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 330-37.
- 25) Groll AH, Just-Nuebling G, Kurz M, et al. Fluconazole versus nystatin in the prevention of candida infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 855-62.

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) 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) Robenshtok E, Gafter GA, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5471-589.
- 2) Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94: 3230-46.
- 3) Imataki O, Kami M, Kim SW, et al. Infections post transplant: A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 1173-9.
- 4) Fujita H, Yoshida M, Miura K, et al. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 2009; 90: 191-8.
- 5) Yoshida M, Ohno R. Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan: results of a survey. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S11-4.

教科書等

- 1) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008. (福井 次矢, 黒川 清 (日本語版監修). ハリソン内科学 第3版 (原著第17版). 108章 造血細胞移植, 191章 真菌症の診断と治療, 196章 カンジダ症. *メディカル・サイ*

エンス・インターナショナル. 2009)

- 2) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.). Chapter 37, Systemic antifungal agents. 2005. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Churchill Livingstone.
- 3) 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.

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. 東京:協和企画; 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, Carol A. Kauffman CA, Andes 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.

7.公知申請の妥当性について

- 1) Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.

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) 英国添付文書（懸濁剤 50mg）英訳、原文
- 13) 英国添付文書（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

医療上の必要性が高いとされた品目に係る 専門作業班（WG）の検討状況

第1回（平成22年5月21日）開発要請品目等（前回会議時に検討中であったもの）

目次

代謝・その他 WG	1	抗菌・抗炎症 WG	7
<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>		<抗菌薬分野>	
本邦における適応外薬	2	本邦における適応外薬	8
循環器 WG	3	<抗炎症薬・呼吸器管用薬分野>	
<循環器器官用薬分野>		本邦における適応外薬	9
本邦における適応外薬	4	小児 WG	11
<体内診断用薬分野>		本邦における未承認薬	12
本邦における適応外薬	6	本邦における適応外薬	13

注）今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

代謝、その他 WG

<その他分野（消化器官用薬、解毒剤、その他）>

本邦における適応外薬…………… 2

1. 代謝・その他WG

○その他分野(消化器官用薬、解毒剤、その他)

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
176	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイ リー	デキサメタゾン(4mg 錠)	①デカロン錠0.5mg 錠 ②レナデックス錠4mg	①日医工 ②セルジーン	4mg製剤の剤形追加、抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)		①平成23年1月頃から製剤開発に着手し、品質に関する試験及び生物学的同等性試験等を実施する予定。 ②海外製造元との契約上の理由から、直ちに具体的な開発方針の検討に着手することは困難。	

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

循環器 WG

<循環器器官用薬分野>

本邦における適応外薬..... 4

<体内診断用薬分野>

本邦における適応外薬..... 6

2. 循環器WG
○循環器器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関 係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
33	日本小児循環器学会	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 アムロジン錠	ファイザー 大日本住友製薬	小児における用法及び用量の追加	○	海外において、小児の高血圧症患者を対象に第Ⅲ相試験を実施し、アムロジピン 1日2.5mg～5mgの有効性、及び安全性が確認され、この試験成績により、アムロジピンの小児に対する用量が承認されている。また、国内外の総説、解説記事、代表的な教科書およびガイドラインに、アムロジピンによる小児における高血圧症治療に関する記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
64	日本小児腎臓病学会 日本小児循環器学会	エナブラリル マレイン酸塩	レニベース錠	MSD	小児における用法及び用量の追加	○	小児における高血圧症の適応は、臨床試験成績に基づき、2010年5月現在、23か国以上の国と地域において承認されている。また、本邦の高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会)においても、本剤は有効性・安全性が確立された第一選択薬として位置づけられている。さらに、本剤の小児への投与は保険適応が認められており、使用実績がある(審査支払機関における診療報酬請求に関する審査情報提供事例について、平成19年9月21日)。 以上のことから、公知申請を希望する。 なお、米国における添付文書では、少量投与若しくは嚥下できない患者に対しては、本剤の懸濁液の調製方法が記載されているが、調製に用いられるクエン酸緩衝液[Bicitra(登録商標)]及びシロップ[Ora-Sweet SF(登録商標)]は、本邦では入手ができない。「調剤指針(第12改訂)」等を参照すると本邦の臨床現場では、小児等のように様々な用量に調整して処方する場合や規格単位(錠剤、カプセル)に合わない場合は、調剤時に錠剤を粉砕し、自己製剤化して処方されている。したがって、これまで本邦で慣例的に行われている処方・調製の範囲で患者に合わせて用法・用量を調節することを想定している。なお、米国本社では、新たな製剤開発の計画はない。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

要望 番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
230	日本小児腎臓病学会	バルサルタン	ディオバン錠	ノバルティス ファーマ	小児における用法及び用量の追加	○	使用実態調査、及び治験の実施 予定。	循環器WGは、小児適応の追加(高血圧症)につ いては、国内外で使用されている製剤が異なるこ とから、治験の実施が必要であると判断。
273	日本神経学会 一般社団法人日本頭痛学会 個人	プロプラノロール塩酸 塩	インデラル	大日本住友	片頭痛の予防		欧米4カ国において承認されてお り、また、国際的に信頼できる学術 雑誌に掲載された科学的根拠とな り得る論文や国際機関で評価され た総説がある。 以上のことから、公知申請を希望 する。しかしながら、今後、関連学 会の協力を得て、日本人での用量 に関する使用実態調査等の内容 を検討する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
331	日本小児腎臓病学会	リシノプリル	ロンゲス錠 ゼストリル錠	アストラゼネカ 塩野義製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	米国において小児の高血圧症に 対する承認を有しており、医療に おける相当の使用実績がある。ま た、国際的に信頼できる学術雑誌 に掲載された科学的根拠となり得 る論文がある。 以上のことから、公知申請を希望 する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

2. 循環器WG
○体内診断用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(機能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
55	(社)日本脳神経外科学会	インドシアニングリーン	シアグノグリーン注射 用25mg	第一三共	脳主幹動脈の血流状態観察(赤外線照射時の 蛍光測定による)		本邦では医療機器の導入が先行していることから、医療機器販売企業に対して当該企業が保有するICGの実地応用における情報の提供を受けるとともに、当該医療機器を導入済の医療機関からも情報を収集することが必要と考える。現在得られている文献情報に加え、投与後の至適観察時期、血流観察に不適な部位・条件を含め海外における知見が国内における使用の実態調査の中でも再現よく確認できれば、公知申請に該当すると考える。なお、使用実態の情報を承認申請に活用するとともに、製造販売後の適正使用に反映することとする。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

本邦における適応外薬..... 8

<抗炎症薬・呼吸器管用薬分野>

本邦における適応外薬..... 9

3. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野に係る	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
313	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 東京HIV診療ネットワーク 厚生労働科学研究費補助金・ 政策創薬総合研究事業「輸入 熱帯病・寄生虫症に対する稀 少疾病治療薬を用いた最適な 治療法による医療対応の確立 に関する研究」班	メトロニダゾール	フラジール内服錠	塩野義製薬	嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル 鞭毛虫感染症、クロストリディウム・ディフィ シル関連腸炎		今回申請予定の効能・効果は、欧 米四カ国で既に承認されており、 コクランレビューあるいは各ガイ ドラインにおいても記載され、科学 的根拠となりうる論文も国際的に 信頼できる学術雑誌に掲載されて いる。 国内でも診療・治療ガイドライン等 に記載され、本剤の使用が推奨さ れている。 国内患者数が非常に少ないため、 国内では比較試験等が実施され ていないものの、臨床現場では第 一選択薬として使用されている点 を併せると、臨床使用実態は充足 していると考えられたため、公知 申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
315	社団法人 日本産科婦人科学 会 日本周産期新生児学会 性の健康医学財団	メトロニダゾール	フラジール内服錠・座 錠	塩野義製薬	流産・早産、産褥子宮内膜炎、帝王切開後 感染症の原因となる細菌性陰症の治療		本薬の細菌性陰症に対する有効 性は国外・国内ともに認められ、 米国CDCの性感染症治療ガイド ラインにおいても推奨療法として位 置づけられている。 また、早産防止についてのエビデ ンスは混沌としているものの、現 時点では早産ハイリスク妊婦に対 する早産防止効果が強く示唆され ている。 加えて、国内においては適応外で あるものの、複数のガイドラインで 本剤の使用が推奨されていること からも医学薬学上公知であるとみ なすことが出来ると考え、公知申 請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて、WGで詳細に検 討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

3. 抗菌・抗炎症WG
○抗炎症薬・呼吸器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
132	日本ハンセン病学会	サリドマイド	サレドカプセル	藤本製薬	らい性結節性紅斑		<p>米国では、1998年にENLの承認がされており、医療における使用実績が既にある。日本においては、教科書及び学会の診療ガイドラインにも、ENLに対するサリドマイドの治療効果が有効であることが明記されている。またCochrane reviewの評価ではより質の高い規模の大きい試験でのエビデンスが必要とされているものの、8報の小規模な無作為比較試験によりENLに対するサリドマイドの有効性は示されている。</p> <p>ENLに対するサリドマイドの使用量について、海外では1日100-300mgである。また、国内の使用実態より国内では1日50-300mgで使用されていた。このように海外と国内では、サリドマイド使用量に大差はなく、人種差はないと考えられる。以上のことから、公知申請を希望する。</p>	<p>本剤は、再審査期間中であり、かつ、サリドマイド製剤安全管理手順(TERMS)により管理され、ENLに対し国内で適応外使用できない状況であることから、検討会議において、有効性及び安全性の観点から医学薬学上公知とは言えないと判断せざるを得ないが、今回提出された使用実態調査の結果等から日本人に対する有効性・安全性について一定のエビデンスはあると考えられること、患者数が極めて少ないこと等を踏まえると、既存の情報を精査し、今後の方針を検討すべきと考える。</p>

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

本邦における未承認薬	12
本邦における適応外薬	13

4. 小児WG

本邦における未承認薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
201	肺囊胞線維症の治療環境を実現する会	ドルナーゼアルファ	Pulmozyme	中外製薬	囊胞線維症患者の喀痰排泄促進作用および呼吸機能の改善	抗菌・抗炎症(抗炎症薬・呼吸器官用薬分野)	<p>本剤は、海外での有効性及び安全性が十分に確認されており、本剤による吸入療法は民族的要因による影響を受けにくいと考える。よって、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、海外公表論文、海外教科書やガイドライン等の記載状況から本剤の囊胞線維症患者に対する有用性が確認でき、海外の承認状況から実医療での相当数の使用実績があり、また国内の「肺囊胞線維症の診療の手引き」や要望者からの要望内容を総合的に勘案し、公知申請を希望する。</p> <p>囊胞線維症は、本邦では平成16年までの過去10年間の患者数が推定38名と極めて稀な疾患であり、大半が死に至る重篤性の高い難病である。よって、投与対象となるすべての患者がその使用を待ち望んでいると推察され、一日も早い医療現場への製品供給こそが製薬企業としての責務と考える。</p>	<p>当該医薬品は「新有効成分含有医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要がある。公知申請に該当すると判断することは困難である。しかし、本疾病の重篤性や、患者数が極端に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床試験データを用いて承認申請資料をとりまとめることを検討すべきである。また、国内の使用症例について、その有効性・安全性の情報を可能な限り収集し活用するべきである。</p>

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
318	日本未熟児新生児学会	メナテレン	ケイソー・シロップ 0.2%	サンノーバ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	循環器WG(循環器器器官用薬分野)	欧米4カ国において、新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、標準的教科書、日本を含めた各国のガイドラインでも、VKの注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児VK欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。国内でも、広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。以上より、公知申請を希望する。	日本未熟児新生児学会から要望された用法・用量は、「出生後、数回の哺乳により、その確立したことを確かめてから2mgを経口投与、ついで2回目として生後1週又は産科退院時のいずれか早い時期に2mgを経口投与する。その後、生後3か月まで1回2mgを週1回経口投与する。ただし、1か月健診の時点で人工栄養の場合は、それ以降の投与を中止してよい。」である。現在、生後1ヶ月までに計3回の投与が広く実施されていると考えられるが、当該投与方法が生後3か月までの週1回投与と有効性及び安全性が異なることを明確に示すエビデンスはないと考える。また、生後3か月までの週1回投与については、本邦における承認申請のためのエビデンスは得られていないため、臨床試験の実施が必要と考えられることから、本邦における使用実態を踏まえ、今後の方針を検討すべきと考える。 なお、新生児・乳児が複数の医療機関や診療科に跨って受診することも想定されるため、医療機関等の間での情報共有の在り方など、適正使用のための方策について検討される必要があると考える。
195	肺炎球菌髄膜炎の治療環境を実現する会 特定非営利活動法人 神戸市難病団体連絡協議会	トブラマイシン	TOBI	ノバルティスファーマ	吸入用製剤の剤形追加 肺炎球菌髄膜炎患者の緑膿菌気道感染症の治療	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	本剤の国内の使用実態としては、個人輸入している患者一名に限定されるが、過去の記録から使用経路を論述することは可能である。国内での患者数が極端に少ないこと、患者のほとんどは他の治療に参加していたり、多剤併用が必須であることから治療を行うことは難しいと考える。 また、本剤は海外にて臨床試験を実施し、既に欧米にて承認を取得済みであり、また、種々の診療ガイドラインにも記載されていることから、国外のエビデンスに不足はないと考えるため、公知申請を希望する。	当該医薬品は「新投与経路医薬品」に該当し、承認申請時において日本人における当該医薬品の有効性及び安全性をより慎重に評価する必要がある。公知申請に該当すると判断することは困難である。しかし、本疾病の重篤性や、患者数が極端に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床試験データを用いて承認申請資料をとりまとめることを検討すべきである。また、国内の使用症例について、その有効性・安全性の情報を可能な限り収集し活用すべきである。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
264.2	日本小児血液学会/日本小児がん学会	フルコナゾール	DIFLUCAN Oral Suspension ジフルカン静注液・カプセル	ファイザー	①小児の用法・用量の追加 ②小児用経口混濁液の剤形追加	抗菌・抗炎症WG(抗菌薬分野)	①について、本剤は、成人においては、カンジダ及びクリプトコッカス感染症の治療薬として、国内外でその位置付けは確立されている。また、小児に対する総合的な評価としては、外国でのランダム化比較試験において、小児に対する有効性・安全性は確認されている。さらに教科書等への小児の真菌症治療薬としての記載もあり、世界中で広く使用されている。そのため、小児においても成人と同等の有効性と安全性を有すると考えて問題ないと判断したため、公知申請を希望する。 ②について、①に対する承認申請後、速やかに承認申請予定。	①について、小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への妥当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。