

## 【原著・臨床】

## 小児深在性真菌症患者における micafungin の有効性、安全性および薬物動態

砂川 慶介<sup>1)</sup>・月本 一郎<sup>2)</sup>・豊永 義清<sup>3)</sup>・恒松由記子<sup>4)</sup>・岩井 直一<sup>5)</sup>・谷川原祐介<sup>6)</sup><sup>1)</sup> 北里大学生命科学研究科感染症学講座\*<sup>2)</sup> 東邦大学医療センター大森病院小児科  
(現 済生会横浜市東部病院小児医療センター)<sup>3)</sup> 石心会狭山病院小児科<sup>4)</sup> 国立成育医療センター特殊診療部小児腫瘍科  
(現 国立成育医療センター小児腫瘍科客員研究員)<sup>5)</sup> 名鉄病院小児科<sup>6)</sup> 慶應義塾大学病院薬剤部

(平成 19 年 11 月 2 日受付・平成 19 年 11 月 27 日受理)

小児の深在性真菌症に対する micafungin (MCFG) の有効性、安全性および薬物動態を検討し、小児の用法用量を推定するために多施設共同非盲検非対照試験を実施した。本試験において集積された 20 例において以下の結果を得た。

1) 総合臨床効果における有効率は疾患全体で 10/14 例 (71.4%)、カンジダ症で 7/11 例 (63.6%)、アスペルギルス症では 3 例全例が有効であった。

2) 副作用発現率 (随伴症状) は 1/20 例 (5%) であり、アナフィラキシー様反応の 1 例だけであった。副作用発現率 (臨床検査値異常) は 5/20 例 (25.0%) であり、主なものとして AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能障害を認めたが、いずれも重篤なものはなく、本薬剤の投与中止や減量を要しなかった。また用量依存性は認められなかった。

3) 本薬剤 1~6 mg/kg/日の薬物動態の検討を行った結果、C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>ともに線形性を示した。半減期は約 13 時間であり、投与量、年齢に関係なくほぼ一定であった。

以上の結果から、本薬剤は、学童、幼児、乳児を含む小児の患者において、成人における承認用量 (50~300 mg/日) を体重当たりに換算した用量 (1~6 mg/kg/日) で、成人とほぼ同様の有効性、安全性、体内動態が得られると考えられ、小児深在性真菌症患者に対しても有用な薬剤になることが期待された。

**Key words:** micafungin, clinical trial, pediatric patient, fungal infection

Micafungin (MCFG) は、1989 年に藤沢薬品工業 (株) (現 アステラス製薬 (株)) において創製された化合物で、真菌の細胞壁合成酵素の一つである 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase を阻害する新規作用機序を有したキャンディン系抗真菌薬である<sup>1)</sup>。

本薬剤は、深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属、アスペルギルス属に対して、幅広い抗真菌スペクトルを示すとともに、Fluconazole (FLCZ) に耐性あるいは低感受性のカンジダ属に対しても優れた活性を示すという特徴をもっている<sup>2)</sup>。

国内では、すでに成人に対する臨床的検討<sup>3)</sup>が実施されており、カンジダ属およびアスペルギルス属による真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症に対して優れた有用性が確認され、2002 年 10 月に承認された。現在では、深在性真菌症の治療に

幅広く使用されており、有効性、安全性において高い評価を得ている。

近年、骨髄移植や抗腫瘍剤をはじめとする白血病等に対する治療、ステロイドや免疫抑制剤による治療等の医療の進歩により原病の予後が改善する一方、易感染性患者における深在性真菌症の増加と重篤化もみられるようになっており、小児においても同様な傾向がみられ<sup>4)</sup>、医療現場では大きな問題になっている。しかしながら、現在、国内で市販されている全身性抗真菌薬において、小児の用法用量が確立されているものはない。このため実際の医療現場では、小児に関する情報が十分ないまま成人での用法用量を参考にして使用されている状況にあり、小児科領域における抗真菌薬の開発が適正使用の観点からも強く求められている。

以上のように国内では、小児科領域においても高い医療

\*東京都港区白金 5-9-1

ニーズがあることから、本薬剤の小児に対する用法・用量の検討を目的とした臨床試験を実施した。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに「医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP)」を遵守して実施された。

## I. 対象と方法

### 1. 参加施設および治験期間

治験は全国 22 施設において、2002 年 2 月から 2004 年 4 月までの期間に実施された。

### 2. 対象

アスペルギルス属、カンジダ属による深在性真菌症と考えられる小児患者で、真菌学的検査、または病理組織学的検査により原因真菌を証明しえた、あるいは、真菌の血清学的検査、画像診断、臨床所見等から深在性真菌症と疑われた患者を対象とした。年齢は、生後 29 日から 16 歳未満の患者とした。なお、年齢区分は抗菌薬臨床評価のガイドライン<sup>5)</sup>に従い、学童 (Gr 1) : 6 歳以上 16 歳未満、幼児 (Gr 2) : 24 カ月以上 6 歳未満、乳児 (Gr 3) : 生後 29 日以上 24 カ月未満とした。MCFG の薬効評価に影響を与えられ、本薬剤投与開始前に他の抗真菌薬が投与され、症状が改善しつつある患者や、カテーテル抜去により症状が消失する患者、ならびに、一度でも本薬剤が投与されたことのある患者等は除外した。また、被験者の安全性確保の観点から、治験開始前 4 週間以内に治験あるいは市販後臨床試験に参加した患者や、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者は除外した。

### 3. 同意取得

本試験の参加にあたっては、代諾者に対して十分な説明を行い、文書により同意を取得することとした。また患者本人に対しても可能な限り説明を行い、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (医薬審第 1334 号平成 12 年 12 月 15 日)」等を参考に、患者が 12 歳以上の場合は文書による同意を取得することとし、12 歳未満の患者においても可能な限り本人からの文書による同意を取得することとした。

### 4. 治験薬剤

被験薬として 1 バイアル中に MCFG 25 mg (力価) および MCFG 50 mg (力価) を有する製剤を用いた。

### 5. 投与量、投与期間および投与方法

#### 1) 投与量

##### (1) 初期投与量

初期投与量は MCFG 1 mg/kg/日を 1 時間以上かけて点滴静脈内投与を行うこととした。ただし、重症の深在性真菌症患者においては、MCFG 2 mg/kg/日または 3 mg/kg/日の投与量から投与開始可能とした。

##### (2) 投与量の変更

被験者の安全性に問題がなく、有効性が不十分と考えられる場合には 1 mg/kg/日ごとに最高 6 mg/kg/日ま

で増量可能とした。増量は原則として同一投与量を 7 日間継続した後とした。ただし、本薬剤の投与量不足による真菌感染症の悪化が懸念される重症の深在性真菌症の場合は、患者の risk/benefit を考慮し、治験責任医師等の判断で適切な時期に 6 mg/kg/日まで増量可能とした。なお、被験者の安全性の観点から減量する場合は、1 mg/kg/日まで減量可能とした。

#### 2) 投与期間

有効性評価を行うため、少なくとも 7 日間以上投与し、最長 56 日間までとした。なお、真菌症が治癒あるいは著しく軽快し、本薬剤による治療継続の必要がなくなった時には速やかに投与を終了することとした。

## 6. 併用禁止薬

### 1) 併用禁止薬

深在性真菌症治療に対する抗真菌薬は併用禁止とした。ただし、消化管カンジダ症以外の患者に対するアムホテリシン B 経口薬の使用は可能とした。また、領域を問わず、すべての治験薬、市販後臨床試験薬の併用を禁止とした。

### 2) 併用制限薬

感染症治療薬およびコロニー刺激因子製剤、免疫グロブリン製剤、およびステロイド薬等は併用可能としたが、本治験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため MCFG 投与開始日と同日からは投与開始しないこととした。

## 7. 観察項目および調査時期

### 1) 患者背景の調査

治験開始前に、基礎疾患・合併症、深在性真菌症に関する診断の根拠および前治療内容等を調査した。

### 2) 臨床症状・所見

治験薬投与開始前、投与中 (可能な限り毎日) および投与終了時または中止時に各深在性真菌症特有の症状・所見について観察した。

### 3) 真菌学的検査

治験薬投与開始前、投与中および投与終了時または中止時に各疾患の状況に応じて採取しえた検体について、直接鏡検、培養、病理組織学的検査を行い、可能な限り、原因真菌の分離・同定を行った。

### 4) 真菌の血清学的検査

治験薬投与開始前、投与中 (1 週間毎) および投与終了時または中止時に、 $\beta$ -D-glucan、真菌抗原、または抗体検査を行った。

### 5) X 線・内視鏡検査等の画像診断

治験薬投与開始前、投与中および投与終了時または中止時に、各疾患の診断に必要なと思われる検査を行った。

### 6) 真菌の遺伝子診断

治験薬投与前に東洋紡ジーンアナリシスおよび帝京大学医真菌研究センターにて PCR (polymerase chain reaction) 法により原因真菌の遺伝子検査を行った。

## 7) 臨床検査

治験薬投与開始前, 投与中(原則1週間ごと)および投与終了時または中止時に, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, AST, ALT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, 血清電解質(Na, K, Cl), 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲンを測定した。また, 必要に応じて直接ビリルビン, CRP, 血液ガス(PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH)を測定した。

## 8) 有害事象

治験期間中に認められたすべての有害事象について調査した。有害事象とは, 治験薬との因果関係の有無にかかわらず, 治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事(随伴症状および臨床検査値の異常変動)とした。

## 9) 血中薬物濃度

小児患者における最高血中濃度, トラフ濃度の測定および消失相の半減期を推定するためにMCFG投与開始後4日目から10日目のいずれかの日の投与終了時, 投与終了1~5時間後および翌日の投与開始前に採血を実施した。なお, 採血時には, MCFGを投与したルートからの逆流採血はしないこととした。

MCFGの血中薬物濃度は, (株)日本医学臨床検査研究所にて, 高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

## 8. 有効性評価

主要評価項目は, 副次的評価項目と規定した, 臨床症状・所見の改善度, 真菌学的効果, 真菌の血清学的検査の改善度, 画像診断の改善度を総合的に評価した総合臨床効果を治験責任医師等が有効, 無効, 判定不能の3段階で判定した。

## 9. 安全性評価

### 1) 随伴症状

発現した随伴症状について, 程度, 重篤度ならびに治験薬との因果関係は, 被験者の状態, 既往歴, 併用療法, 投薬と発症との時間的關係等を勘案して, 治験責任医師等が判定した。因果関係については, 「あり」, 「多分あり」, 「可能性あり」, 「多分なし」, 「なし」の5段階で判定し, 「可能性あり」以上を副作用として取り扱った。

### 2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は, 治験責任医師等が被験者の年齢等を考慮したうえで, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準<sup>6)</sup>」を参考に臨床的な異常変動の有無を判定した。異常変動が認められた場合は, 随伴症状と同様の基準で重篤度ならびに治験薬との因果関係を判定した。

## 10. 効果安全性検討委員会

本治験の実施に際し, 小児感染症および薬物動態の専門家で構成された効果安全性検討委員会により, 統一的な観点から症例の採否, 診断名および治験責任医師等が

評価した有効性, 安全性判定の妥当性を検討した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

本試験では, 20例(Gr1:10例, Gr2:7例, Gr3:3例)が登録され, 全例にMCFGが投与された。安全性解析対象例はMCFGが投与された全20例であり, 有効性解析対象例は15例(Gr1:7例, Gr2:6例, Gr3:2例)であった。有効性解析対象例から除外された5症例の内訳は, 選択基準に合致しなかったものが2例, 投与期間が7日間未満であったものが2例, 併用禁止薬を併用したものが1例であった(Fig.1)。

### 2. 患者背景

有効性解析対象例15例の性別は, 男子8例, 女子7例であり, 年齢区分では, Gr1:7例, Gr2:6例, Gr3:2例, であった。疾患別では, カンジダ症12例, アスペルギルス症3例であり, 診断名別では, 真菌血症8例(含疑診例), 消化管真菌症1例, 呼吸器真菌症6例(含疑診例)であった。疾患の重症度は, 軽症1例, 中等症4例, 重症10例であり, 重症患者が過半数を占めていた。有効性解析対象例15例中, 確定診断された症例数は6例であり, 9例は各疾患が疑われた症例であった(Table1)。

### 3. 投与状況

有効性解析対象例15例のうち, カンジダ症12例での最高投与量は, 1~6 mg/kg/日と低用量から高用量に症例が分布したが, 2 mg/kg/日が6例と多かった。また, アスペルギルス症の3例ではいずれも3 mg/kg/日であった。投与期間の平均値 $\pm$ S.D. は, カンジダ症では20.9 $\pm$ 17.0日, アスペルギルス症では, 30.3 $\pm$ 9.0日であった。投与期間中に投与量を増減した症例についてみると, カンジダ症では1~3 mg/kg/日の固定用量が8例, 増量が3例, 増量後減量が1例であった。アスペルギルス症では, 3 mg/kg/日の固定用量, 増量, 減量がそれぞれ1例であった(Table2)。

### 4. 有効性

#### 1) 総合臨床効果

##### (1) 疾患別および最高投与量別臨床効果

本試験の主用評価項目である総合臨床効果における疾患全体での有効率は10/14例(71.4%)であり, 疾患別および最高投与量別の総合臨床効果では, カンジダ症12例のうち, 有効性判定が不能であった消化管カンジダ症の1例を除く11例での最高投与量は1~3 mg/kg/日であり, 7/11例(63.6%)が有効と判定された。アスペルギルス症3例の最高投与量は3 mg/kg/日であり, 全例が有効と判定された(Table3)。

年齢群別では, Gr1およびGr2におけるカンジダ症での総合臨床効果はそれぞれ3/5例(60.0%)と差はなく, Gr3の1例は有効であった。アスペルギルス症におけるGr1の2例, Gr3の1例はともに有効であった(Table4)。

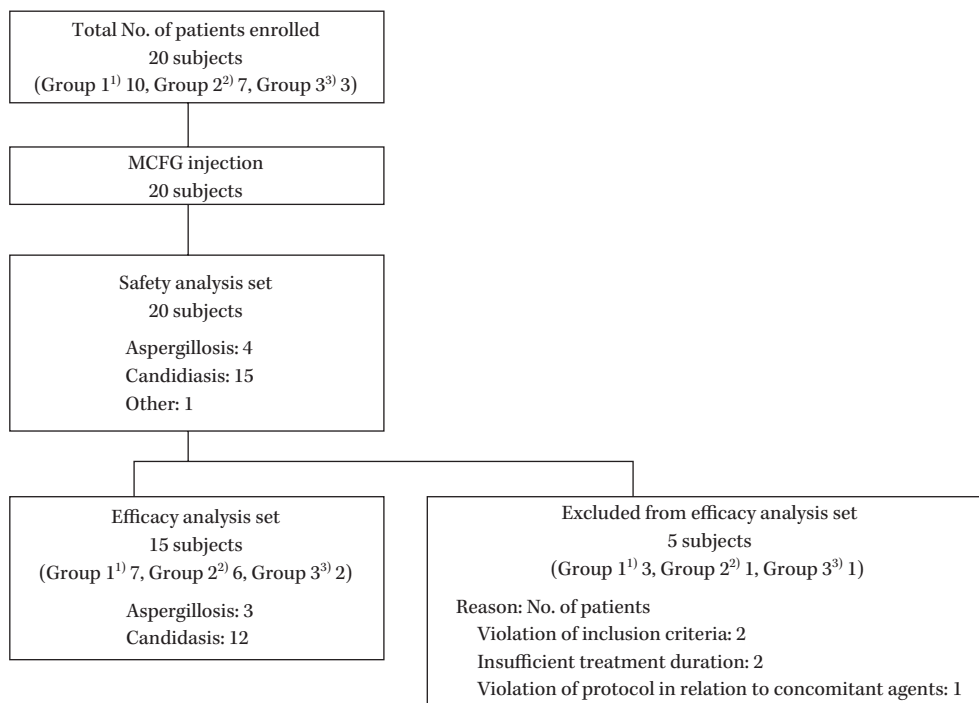


Fig. 1. Analyzed population.

<sup>1)</sup> School-age children: 6 ≤ to < 16 years

<sup>2)</sup> Pre-school age children: 24 months ≤ to < 6 years

<sup>3)</sup> Infants: 29 days ≤ to < 24 months after birth

## (2) 前治療別総合臨床効果

前治療において、他の抗真菌薬を7日間以上投与され、その効果が無効あるいはその中止理由が無効である場合を「他薬剤無効」と定義し、カンジダ症およびアスペルギルス症における本薬剤投与前の抗真菌薬治療状況別にみた総合臨床効果を検討した (Table 5)。

他の抗真菌薬無効例は、有効性解析対象例15例のうち、有効性判定が不能であった1例を除く14例中9例であった。これら症例での本薬剤の有効率は、7/9例 (77.8%) であり、カンジダ症では、5/7例 (71.4%)、アスペルギルス症では2例全例が有効であった。なお、前治療において、他薬剤無効とされた症例では、全例にアゾール系抗真菌剤が投与されていた。

### 2) 自覚症状・他覚所見の改善度

副次的評価項目である臨床症状・所見の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的検査の改善度およびX線・内視鏡検査等の画像診断の改善度を検討した (Table 6)。臨床症状・所見は、カンジダ症では8/11例 (72.7%)、アスペルギルス症3例では全例が改善した。真菌学的効果は、評価可能なカンジダ血症の1例では真菌の消失を確認した。真菌の血清学的検査は、カンジダ症では5/12例 (41.7%)、アスペルギルス症では1/2例が改善し、X線・内視鏡検査等の画像診断はカンジダ症では2/4例、アスペルギルス症は3例全例が改善した。

### 3) 臨床分離株に対するMICおよび有効性

本試験において、得られた臨床分離株はカンジダ属 (*Candida albicans* 2株, *Candida parapsilosis* 1株) の3株のみであった。

分離された3株のうち、診断の原因真菌として同定されたのは2株であった。カンジダ血症から *C. parapsilosis*、消化管カンジダ症から *C. albicans* が分離され、総合臨床効果はそれぞれ有効および判定不能であった (Table 7)。

*C. parapsilosis* が分離された症例は、本薬剤が51日間投与され、投与21日目から真菌の消失が確認された。一方 *C. albicans* が分離された症例は投与開始時のみ検査されており、菌の推移は不明であった。

## 5. 安全性

### 1) 随伴症状

随伴症状は、MCFGが投与された20例のうち、15例 (75.0%) に認められた (Table 8)。発現例数の多い順にみると、一般的全身障害 (8例)、皮膚・皮膚付属器障害 (6例)、消化管障害 (5例)、呼吸器系障害 (5例)、血小板・出血凝固障害 (5例)、抵抗機構障害 (5例) 等であり、その症状は多岐にわたった。

年齢群別の発現状況ではGr3に発現例はなく、Gr1とGr2においても発現した事象に年齢的な相関はみられなかった。

副作用 (因果関係が否定されない随伴症状) は、アナ

Table 1. Patient profiles (efficacy analysis set)

Item		Total		
		Candidiasis	Aspergillosis	Total
n		12	3	15
Gender	Male	6	2	8
	Female	6	1	7
Age (years)	0-1	1	1	2
	2-5	6		6
	6-11	3	2	5
	12-15	2		2
	Mean $\pm$ SD	6.0 $\pm$ 4.9	6.3 $\pm$ 5.7	6.1 $\pm$ 4.9
	Range	1-15	0-11	0-15
Body weight (kg)	< 10	3	1	4
	10 $\leq$ < 20	4	1	5
	20 $\leq$ < 30	2		2
	30 $\leq$ < 40	1		1
	40 $\leq$ < 50	2	1	3
	Mean $\pm$ SD	21.25 $\pm$ 13.55	24.78 $\pm$ 21.00	21.96 $\pm$ 14.47
	Range	9.0-45.6	7.0-48.0	7.0-48.0
Diagnosis	Candidemia	2		2
	Candidemia (suspected)	5		5
	Disseminated candidiasis	1		1
	Gastrointestinal candidiasis	1		1
	Pulmonary candidiasis (suspected)	3		3
	Invasive pulmonary aspergillosis		2	2
	Invasive pulmonary aspergillosis (suspected)		1	1
Severity	Mild	1		1
	Moderate	4		4
	Severe	7	3	10

Table 2. Dosing regimen (efficacy analysis set)

		Candidiasis	Aspergillosis	Total
No. of patients		12	3	15
Maximum dose <sup>1)</sup> (mg/kg/day)	1	3		3
	2	6		6
	3	2	3	5
	6	1		1
	Mean $\pm$ SD	2.252 $\pm$ 1.355	2.860 $\pm$ 0.242	—
	Range	1.00-6.00	2.58-3.00	—
Treatment duration (days)	7-14	6		6
	15-28	4	1	5
	29-42		2	2
	43-56	2		2
	Mean $\pm$ SD	20.9 $\pm$ 17.0	30.3 $\pm$ 9.0	—
	Range	8-56	20-36	—
Dosing pattern (mg/kg/day)	1	3		3
	2	4		4
	3	1	1	2
	1 $\rightarrow$ 2	2		2
	1 $\rightarrow$ 3	1		1
	2 $\rightarrow$ 3		1	1
	3 $\rightarrow$ 1.5 $\rightarrow$ 1		1	1
	3 $\rightarrow$ 6 $\rightarrow$ 3	1		1

<sup>1)</sup> Maximum dose (mg/kg/day): 1; 0.8 < to  $\leq$  1.2 2; 1.6 < to  $\leq$  2.4 3; 2.4 < to  $\leq$  3.5 6; 5.5 <

Table 3. Overall clinical response (by maximum dose)

Diagnosis	Maximum dose (mg/kg/day)	Overall clinical response
Candidiasis		7/11 (63.6)
Candidemia	1	0/1
	2	1/1
	3	2/2
Candidemia (suspected)	1	2/2
	2	2/2
	3	0/1
Disseminated candidiasis	3	0/1
Pulmonary Candidiasis (suspected)	2	2/3
Total	1	2/3
	2	5/6 (83.3)
	3	0/2
Aspergillosis		3/3
Invasive pulmonary aspergillosis	3	2/2
Invasive pulmonary aspergillosis (suspected)	3	1/1

Effective cases/total cases (%)

Table 4. Overall clinical response (by age group)

Diagnosis	Overall clinical response	Age group		
		Group 1 <sup>1)</sup>	Group 2 <sup>2)</sup>	Group 3 <sup>3)</sup>
Candidiasis	7/11 (63.6)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	1/1
Candidemia	1/2	1/1	0/1	
Candidemia (suspected)	4/5 (80.0)	2/3	1/1	1/1
Disseminated candidiasis	0/1	0/1		
Pulmonary candidiasis (suspected)	2/3		2/3	
Aspergillosis	3/3	2/2		1/1
Invasive pulmonary aspergillosis	2/2	1/1		1/1
Invasive pulmonary aspergillosis (suspected)	1/1	1/1		

Effective cases/total cases (%)

<sup>1)</sup> School-age children: 6 ≤ to < 16 years<sup>2)</sup> Pre-school age children: 24 months ≤ to < 6 years<sup>3)</sup> Infants: 29 days ≤ to < 24 months after birth

フィラキシー様反応の1例(5.0%)のみであった。

## 2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は、MCFGが投与された20例のうち、18例(90.0%)に認められた。主なものは、AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、ALP上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少等であった(Table 9)。年齢群別の発現状況は特筆すべき差異を認めなかった。

副作用(因果関係が否定されない臨床検査値異常変動)は、5例(25.0%)に認めた。その内容は、AST上昇、ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇、BUN上昇、カリウム低下、カリウム上昇であった。

## 3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、MCFGが投与された20例のうち、7例(35.0%)に認められた。そのうち、重篤な副作用(本薬剤との因果関係が否定されない重篤な有害事象)

は、アナフィラキシー様反応の1例だけであった。重篤な有害事象を認めた7例のうち、本薬剤投与終了または、中止後2週間以内の死亡例は3例であった。しかし、各症例の死因は、基礎疾患・合併症の悪化によるものであり、いずれも本薬剤との因果関係は否定された(Table 10)。

## 6. 薬物動態

MCFG 1~6 mg/kg/日が反復静脈内投与された20例のうち19例(同一被験者に複数の投与量が投与された重複投与例があるため、延べ26例)について定常状態の2~3時点における血漿中濃度を測定し、本薬剤の体内動態を検討した(Table 11)。

MCFGの投与終了時のC<sub>max</sub>の平均値±S.D.は、1、2および3 mg/kg/日投与群で、それぞれ5.0±2.3  $\mu$ g/mL、10.2±4.4  $\mu$ g/mLおよび14.8±5.5  $\mu$ g/mLとほぼ投与量に比例して増加し、C<sub>min</sub>についても概ね線形で

Table 5. Overall clinical response (by previously used antifungal agents)

Breakdown of previous antifungal agents	Candidiasis	Aspergillosis	Total
Other agents ineffective	5/7 (71.4)	2/2	7/9 (77.8)
Discontinuation due to adverse events	0	0	0
Others	1/3	1/1	2/4
Not treated with other agents	1/1	0	1/1
Total	7/11 (63.6)	3/3	10/14 (71.4)

Effective cases/total cases (%)

Table 6. Secondary endpoints

Diagnosis	Improvement in Clinical Symptoms		Mycological Efficacy		Serological Efficacy		Improvement in Endoscopic and Image Finding	
	IR <sup>1)</sup>	%	ER <sup>2)</sup>	%	IR <sup>3)</sup>	%	IR <sup>4)</sup>	%
Candidiasis	8/11	72.7	1/1	100	5/12	41.7	2/4	50.0
Candidemia	2/2	100	1/1	100	1/2	50.0		
Candidemia (suspected)	4/5	80.0			3/5	60.0		
Disseminated candidiasis	0/1	0			0/1	0	0/1	0
Gastrointestinal candidiasis					0/1	0		
Pulmonary candidiasis (suspected)	2/3	66.7			1/3	33.3	2/3	66.7
Aspergillosis	3/3	100			1/2	50.0	3/3	100
Invasive pulmonary aspergillosis	2/2	100			1/2	50.0	2/2	100
Invasive pulmonary aspergillosis (suspected)	1/1	100					1/1	100

<sup>1)</sup> Improvement rate: Improved case/Subjects evaluated

<sup>2)</sup> Eradication rate: Eradicated case/Subjects evaluated

<sup>3)</sup> Improvement rate: Improved case/Subjects evaluated

<sup>4)</sup> Improvement rate: Improved case/Subjects evaluated

Table 7. Comparison of MICs among clinical isolates

Strain	No. of isolates	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
		MCFG	AMPH-B	MCZ	FLCZ	ITCZ	5-FC
<i>C. albicans</i>	2	0.0156-0.0313	0.125-0.25	0.0625	0.125-0.5	0.0156-0.0313	0.0625-0.125
<i>C. parapsilosis</i>	1	1	0.5	0.5	1	0.0313	0.25

あると考えられた。また、1例ではあるが、3および6 mg/kg/日の2用量を投与された患者においては、6 mg/kg/日のC<sub>max</sub> (21.1  $\mu\text{g/mL}$ ) が3 mg/kg/日 (10.0  $\mu\text{g/mL}$ ) の約2倍に上昇していたことより、MCFGの体内動態は6 mg/kg/日まで線形であると考えられた。

半減期の平均値 $\pm$ S.D. は13.1 $\pm$ 2.4時間であり、投与量および年齢に関係なくほぼ一定であった。

### III. 考 察

現在、国内の深在性真菌症治療薬において、MCFG以外で国内小児深在性真菌症患者を対象に臨床試験を実施し、小児の適応を取得したものはなく、他の抗真菌薬は、成人の用法用量や、海外で実施された小児臨床試験結果等を参考に手探り状態で治療されているのが現状である。しかし、成人と小児においては薬物動態が異なる薬剤も少なくなく、当該疾患のような重篤で、生命を脅

かすような疾患はできる限り早期に小児における適切な用法用量を検討すべきと考えられる。

今回、MCFGの深在性真菌症の小児患者に対する用法用量について検討した結果、MCFGは成人と同程度の用法用量で、小児患者における十分な有効性と安全性が期待されたが、本項では、国内臨床試験で得られた小児患者の成績と、これまでに得られている国内の成人臨床試験成績<sup>3)</sup>を有効性、安全性、薬物動態<sup>7)</sup>の観点から比較し、小児での用法用量の妥当性について考察した。また、国内でMCFG以外で唯一、小児に対して保険適応となっているL-AMB (liposomal amphotericin B) との安全性についても比較した。

これまでに得られているMCFG国内臨床試験での成人の有効率は、疾患全体で35/56例 (62.5%) であり、カンジダ症では11/14例 (78.6%)、アスペルギルス症では

Table 8. Adverse events (accompanying symptoms)

		All events							
Age group							Gr 1 <sup>2)</sup>	Gr 2 <sup>3)</sup>	Gr 3 <sup>4)</sup>
No. of evaluated patients		20					10	7	3
Total No. of events		51					38	13	0
No. of patients with events (incidence)		15 (75.0%)					10 (100%)	5 (71.4%)	0
System organ class	Symptom	No. of patients	Classification of severity			No. of patients			
			Mild	Moderate	Severe				
Skin and appendage disorders	Eczema	2	2			1	1		
	Dermatitis fungal	1	1				1		
	Urticaria	1	1			1			
	Exanthema	1	1			1			
	Eruption	1	1			1			
Central & peripheral nervous system disorders	Speech disorder	1	1			1			
Vision disorders	Corneal erosion	1		1		1			
	Conjunctival follicles	1		1		1			
Gastrointestinal system disorders	Vomiting	2	1	1		1	1		
	Diarrhea	1		1			1		
	Abdominal pain	1		1		1			
	Constipation	1		1		1			
Liver and biliary system disorders	Liver enlargement	1		1			1		
	Cholecystitis	1		1		1			
	Veno occlusive liver disease	1			1	1			
Metabolic and nutritional disorders	Acidosis metabolic	2		2		2			
	Acidosis respiratory	1			1	1			
Cardiovascular disorders, general	Hypertension	1	1			1			
	Heart failure	2		1	1	1	1		
	ST elevated	1	1			1			
Vascular (extracardiac) disorders	Redness	1	1			1			
Respiratory system disorders	Wheezing expiratory	1		1		1			
	Respiratory disorder	1		1		1			
	Respiratory failure	1			1	1			
	Coughing	1		1		1			
	Pneumonia	1		1			1		
Platelet, bleeding & clotting disorders	Petechiae	2	2				2		
	Epistaxis	2	1		1	1	1		
	Hematoma	1	1			1			
Urinary system disorders	Cystitis hemorrhagic	1		1		1			
Body as a whole-generalized disorders	Anaphylactoid reaction <sup>1)</sup>	1			1	1			
	Eyelid oedema	1		1		1			
	Headache	2	2			2			
	Pain legs	1	1			1			
	Oedema	1			1		1		
	Multiple organ failure	1			1		1		
Application site disorders	Graft-Versus-Host Disease [GVHD]	1			1	1			
	Injection site phlebitis	1	1			1			
Resistance mechanism disorders	Injection site redness	1	1			1			
	Infection viral	1		1			1		
	Herpes simplex	1		1		1			
	Sepsis	2		1	1	2			
	Septicemia staphylococcal	1			1	1			

<sup>1)</sup> Side effect: Anaphylactoid reaction<sup>2)</sup> School-age children: 6 ≤ to < 16 years<sup>3)</sup> Pre-school age children: 24 months ≤ to < 6 years<sup>4)</sup> Infants: 29 days ≤ to < 24 months after birth



Table 9. Adverse events (abnormal changes in laboratory test values)

Age group	All events				Treatment related			
	Gr 1 <sup>1)</sup>	Gr 2 <sup>2)</sup>	Gr 3 <sup>3)</sup>	All patients	Gr 1 <sup>1)</sup>	Gr 2 <sup>2)</sup>	Gr 3 <sup>3)</sup>	All patients
No. of evaluated patients	10	7	3	20	10	7	3	20
Total No. of events	52	36	22	110	5	7	1	13
No. of patients with events (incidence)	8 (80.0%)	7 (100%)	3	18 (90.0%)	1 (10.0%)	3 (42.9%)	1	5 (25.0%)
Item	No. of patients				No. of patients			
RBC decreased	2	2	2	6				
Hemoglobin decreased	2	1	2	5				
Hematocrit value decreased	1	2	2	5				
Platelets decreased	1		1	2				
WBC count decreased	1	1		2				
WBC count increased			1	1				
Neutropenia		1		1				
Eosinophilia		1		1				
Monocytopenia		1		1				
Others (differential WBC)* increased		1	1	2				
AST (GOT) increased	3	4	3	10	1	2		3
ALT (GPT) increased	4	4	2	10	1	2		3
LDH increased	3	3	2	8	1			1
Al-P increased	3	2	2	7		1		1
$\gamma$ -GTP increased	3	2	2	7	1	1		2
Total bilirubin increased	2	2		4				
Direct bilirubin increased	2	1		3				
Indirect bilirubin increased	1	1		2				
Total protein decreased	1			1				
Albumin decreased	1			1				
BUN increased	3	1		4	1			1
Creatinine increased	3	1		4				
Sodium decreased	1	1		2				
Sodium increased	1			1				
Potassium decreased	2	1	1	4			1	1
Potassium increased	3	1		4		1		1
Chloride decreased	1	1		2				
Urinary protein positive	1		1	2				
Urine sugar positive	1			1				
Urobilinogen positive	2	1		3				
Urinary occult blood positive	1			1				
Blood sugar decreased	1			1				
CPK increased	1			1				
Ammonia increased	1			1				

\*: Undifferentiable WBC and blast cells

<sup>1)</sup> School-age children: 6 ≤ to < 16 years<sup>2)</sup> Pre-school age children: 24 months ≤ to < 6 years<sup>3)</sup> Infants: 29 days ≤ to < 24 months after birth

24/42例 (57.1%)であった。今回の小児臨床試験で得られた小児の有効率は、疾患全体で10/14例 (71.4%)、カンジダ症で、7/11例 (63.6%)、アスペルギルス症では症

例数が少ないものの3例全例に有効であった。これらのことから有効性については、小児と成人の間で大きな差はなく、ほぼ同程度の成績を認めた。

Table 10. Serious adverse event

No. Sex	Diagnosis	Serious adverse events	Dose	Drug discontinuation	Relation to drug
1 Male	Candidemia (suspected)	Respiratory failure	3 mg/kg	None	Unrelated
		Acidosis respiratory		None	Unrelated
		Sepsis		None	Unrelated
2 Female	Candidemia	Anaphylactoid reaction	1 mg/kg	Discontinuation	Possibly related
		Sepsis		Discontinuation	Unrelated
		Veno occlusive liver disease		Discontinuation	Unrelated
		AST ↑		None	Unlikely
		LDH ↑		None	Unlikely
		CPK ↑		None	Unlikely
3 Female	Gastro intestinal candidiasis	Multiple organ failure	6 mg/kg	Dose reduction	Unlikely
		Pneumonia		None	Unrelated
		Epistaxis		None	Unrelated
		Heart failure		None	Unrelated
		T-bil ↑		Dose reduction	Unlikely
		D-bil ↑		Dose reduction	Unlikely
		I-bil ↑		Dose reduction	Unlikely
		BUN ↑		None	Unlikely
		Cr ↑		None	Unlikely
4 Female	Disseminated candidiasis	Cholecystitis	3 mg/kg	None	Unlikely
		Al-P ↑		None	Unlikely
		γ-GTP ↑		None	Unlikely
5 Male	Candidemia (suspected)	Heart failure	3 mg/kg	None	Unrelated
6 Male	Invasive pulmonary aspergillosis	Graft-Versus-Host Disease [GVHD]	3 mg/kg	None	Unrelated
		Cystitis hemorrhagic		None	Unrelated
		Septicemia staphylococcal		None	Unrelated
		Urinary occult blood ↑		None	Unrelated
7 Male	Invasive pulmonary aspergillosis	WBC ↑	5 mg/kg	None	Unrelated
		Other (WBC differential ↑)		None	Unrelated

Table 11. Pharmacokinetic parameters

	Mean values (S.D) and [minimum - maximum]			
	1 mg/kg (n = 7)	2 mg/kg (n = 9)	3 mg/kg (n = 9)	6 mg/kg (n = 1)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	5.0 (2.3) [3.4 - 10.2]	10.2 (4.4) [3.2 - 16.3]	14.8 (5.5) [7.6 - 24.8]	21.1
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.3 (0.4) [1.0 - 2.0]	2.8 (1.0) [1.7 - 4.7]	5.1 (1.9) [2.3 - 7.4]	5.3
$t_{1/2}$ (h)	13.0 (1.8) [10.9 - 15.4]	12.3 (1.9) [9.9 - 15.5]	14.4 (3.2) [11.2 - 20.1]	11.3

一方、安全性については、成人での副作用発現率（随伴症状＋臨床検査値異常）は21/67例（31.3%）であり、今回の小児試験で得られた小児の副作用発現率は6/20例（30.0%）とほぼ同等の成績であった。

副作用の種類についてみると、小児の随伴症状としての副作用はアナフィラキシー様反応だけであったものの、これは、成人における臨床試験では認めていなかった。しかし、本事象は成人での適応取得後の市販後にて

同様の事象がみられており、現行の添付文書に記載してある既知事象であった。また、小児の臨床検査値異常変動は、いずれも国内成人臨床試験において認められていたものであった。その主な種類は、AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能障害であったが、これらはいずれも重篤なものではなく、また用量依存性や本薬剤の投与中止や減量を要しない程度であった。これらのことから、本薬剤の小児に対する安全性は、検討例数が少ないものの、成人と比較して、その発現率および種類に大きな差異はないと考えられた。

本試験で得られた小児における各投与量 (1 mg/kg/日, 2 mg/kg/日, 3 mg/kg/日) の薬物動態パラメータ値 ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $t_{1/2}$ ) をこれまでに得られている国内成人臨床試験で得られている結果と比較した。成人の各投与量 (50 mg/日, 100 mg/日, 150 mg/日) の  $C_{max}$  はそれぞれ 5.16, 9.37, 12.87  $\mu$ g/mL であり、 $C_{min}$  は 1.41, 2.80, 3.68  $\mu$ g/mL であった。成人の投与量は被験者あたりの用量 (mg/body) であるため、小児と同様の体重あたりの投与量 (mg/kg) に補正して、小児および成人の  $C_{max}$  および  $C_{min}$  を投与量に対してプロットすると、いずれもほぼ同じ直線上にあり、投与量に比例した関係が認められた。半減期についても小児と成人でほぼ同じであった。また、母集団解析により得られた小児のクリアランス (posthoc CL<sub>t</sub>, mL/min) は体重と正の相関が認められたが、体重で補正したクリアランス (mL/min/kg) と年齢の関係をプロットすると小児と成人の間に大差はなかった。

したがって本薬剤は、小児に体重相当量として投与することで、成人と同様の体内動態が得られると考えられた。

L-AMB は前述の如く、MCFG 以外で国内小児深在性真菌症患者に対して、保険適応をもっている薬剤であり、海外の臨床試験等において小児の使用経験があり、海外では小児の使用が承認されている<sup>8)</sup>。しかし、現時点で L-AMB は国内小児患者を対象とした臨床試験成績は報告されていない。海外臨床試験における安全性に関する成績は、添付文書<sup>9)</sup>によると副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現率が 80/91 例 (87.9%) であり、主な副作用は発熱 54 例 (59.3%)、低カリウム血症 24 例 (26.4%) 等であり、臨床検査値の異常変動は、BUN 増加 10 例 (11.0%)、血中クレアチニン増加 6 例 (6.6%) と記載されている。MCFG の国内小児患者との安全性を比較すると、国内と海外臨床試験の違いや、対象疾患、症例数の違い等があり、単純には比較できないが、全体の副作用の発現率は MCFG が低い。臨床検査値の異常変動について、MCFG は L-AMB で主にみられた BUN や血中クレアチニンの増加の副作用はほとんど認めなかったが、肝機能障害に関連する異常変動を主に認めた。

以上のことから、本薬剤は成人の承認用量であるカン

ジダ症 50 mg/日、アスペルギルス症 50~150 mg/日 (ともに重症・難治例には 300 mg/日まで増量可能) を成人患者の平均体重 (50 kg) あたりに換算した 1~6 mg/kg/日の用量幅で成人とほぼ同様の有効性、安全性、体内動態が得られると考えられ、小児深在性真菌症患者に対しても有用な薬剤となることが期待された。

#### 謝 辞

小児科領域での臨床試験の実施は困難なことが多いにもかかわらず、本試験にご協力いただいた下記の先生方および各関係者の方に、深く感謝いたします。

北海道大学病院小児科 小林良二, 東北大学病院小児腫瘍科 土屋滋, 茨城県立こども病院小児科 小池和俊, 東邦大学医学部附属大森病院小児科 小原明, 国立がんセンター中央病院小児科 牧本敦, 国立名古屋病院小児科 堀部敬三, 名古屋第一赤十字病院小児科 松山孝治, 愛知医科大学附属病院小児科 堀壽成, 京都大学医学部附属病院小児科 中畑龍俊, 大阪市立総合医療センター小児内科 迫正廣, 大阪府立母子保健総合医療センター小児内科 河敬世, 国立病院九州がんセンター小児科 岡村純, JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科 坂田宏, 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科 佐藤吉社, 北里大学病院感染症部 野々山勝人, 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院小児科 宮島雄二, 淀川キリスト教病院小児科 玉井善, 山形大学医学部附属病院小児科 三井哲夫, 静岡県立こども病院血液腫瘍科 堀越泰雄, 三重大学医学部附属病院小児科 菅秀, 九州大学病院小児科 楠原浩一, 佐賀大学医学部附属病院小児科 石井榮一。

(治験実施当時の所属で記載)

#### 文 献

- 1) 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 波多野和男, 森下佳彦, 中井 徹, 他: Micafungin の *Candida albicans* および *Aspergillus fumigatus* に対する作用機序の生化学的および形態学的研究。日本化療会誌 2002; 50 (Suppl 1): 20-9
- 2) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 森下佳彦, 牧 克之, 俵 修一, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日本化療会誌 2002; 50 (Suppl 1): 8-19
- 3) Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, et al: A multicenter, open-label clinical study of micafungin in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 372-9
- 4) 森 雅亮: 真菌感染症。小児内科 2002; 34: 1039-43
- 5) 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 小野寺昭一, 花谷勇治, 千葉 寛: 抗菌薬臨床評価のガイドライン。日本化療会誌 1998; 46: 410-37
- 6) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。日本化療会誌 1991; 39: 687-9
- 7) Tabata K, Katashima M, Kawamura A, Tanigawara Y, Sunakawa K: Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolites in Japanese pediat-

ric patients with fungal infections. Biol Pharm Bull  
2006; 29: 1706-11  
8) アムビゾーム点滴静注用 50mg 審査結果報告書 (平成

18年3月6日), 2006  
9) アムビゾーム点滴静注用 50mg 添付文書 (2007年7  
月改訂第2版)

## Efficacy, safety and pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with deep mycoses

Keisuke Sunakawa<sup>1)</sup>, Ichiro Tsukimoto<sup>2)</sup>, Yoshikiyo Toyonaga<sup>3)</sup>,  
Yukiko Tsunematsu<sup>4)</sup>, Naoichi Iwai<sup>5)</sup> and Yusuke Tanigawara<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Infectious Disease, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center  
(Present: Children's Center for Health and Development, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital)

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Sekishinkai Sayama Hospital

<sup>4)</sup> Division of Pediatric Oncology, Department of Strategic Medicine, National Center for Child Medical Health and Development  
(Present: Visiting Researcher, Division of Pediatric Oncology, National Center for Child Medical Health and Development)

<sup>5)</sup> Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

<sup>6)</sup> Department of Pharmacy, Keio University Hospital

We studied the efficacy, safety and pharmacokinetics of micafungin(MCFG) in pediatric patients with deep mycoses, and conducted a multicenter, non-blinded, uncontrolled study to estimate the pediatric dosage and administration schedule. The results in the 20 cases that were enrolled in this study are as follows:

1. In terms of the overall clinical effect, the study drug was "effective" in 10/14 cases (71.4%) overall, 7/11 cases (63.6%) of candidiasis, and all of the 3 cases of aspergillosis.
2. The percent incidence of adverse drug reactions (accompanying symptoms) was 5% (1/20 cases), and an anaphylactoid reaction occurred in 1 case only. The percent incidence of adverse drug reactions (abnormal laboratory test value changes) was 25.0% (5/20 cases), and the most frequently seen events were liver function disorders, such as increased AST, increased ALT, increased ALP, increased  $\gamma$ -GTP, etc. None of these events were serious, and it was not necessary to discontinue or decrease the dose of the study drug in any of the patients. The adverse drug reactions were not dose-dependent either.
3. Both  $C_{max}$  and  $C_{min}$  showed linearity in the dose range of 1.0 to 6.0 mg/kg/day based on the results of the pharmacokinetics study. The half-life was approximately 13 hours and was generally constant, irrespective of the dose level and age.

Based on the abovementioned results, the efficacy, safety and *in vivo* pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients, including school children, infants, and nursing infants, at doses (1.0 to 6.0 mg/kg/day) calculated with body weight adjustment from the approved adult dosage (50 to 300 mg/day), did not differ widely from those in adult patients, and the drug is expected to become a useful drug for pediatric patients with deep mycoses.