

# 乳幼児（新生児を含む）に対する fluconazole の有効性と安全性 —特定使用成績調査—

村田 孔一<sup>1)</sup>・大島 純一<sup>2)</sup>・杉山 典子<sup>3)</sup>・朴沢 博之<sup>4)</sup>・渡辺 幸栄<sup>5)</sup>・杉本奈扶美<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> ファイザー株式会社エスタブリッシュ医薬品事業部門メディカルアフェアーズ統括部

(現：同 エssenシャルヘルス事業部門病院専任統括部\*)

<sup>2)</sup> 同 市販後調査企画マネジメント部

<sup>3)</sup> 同 臨床統計部

<sup>4)</sup> 同 スタティスティカル・プログラミング&アナリシス部

<sup>5)</sup> 同 データ・モニタリング&マネジメント部

<sup>6)</sup> 同 エスタブリッシュ医薬品事業部門メディカルアフェアーズ統括部

(現：同 市販後調査企画マネジメント部)

受付日：2017年11月29日 受理日：2018年4月3日

Fluconazole（ジフルカン<sup>®</sup>、以下、本剤）注射剤およびカプセル剤は、2011年11月、公知申請により「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果および小児に対する用法・用量について追加承認を取得した。また、2012年2月には新剤形としてドライシロップ剤の承認を取得した。本邦では、新生児および乳幼児に対する本剤の使用経験の報告が乏しいことから、今回、7歳未満の乳幼児（新生児を含む）を対象として、使用実態下における安全性および有効性に関する情報収集を目的とした特定使用成績調査を実施した。安全性解析対象症例27例中、副作用は肝障害が1例認められ、副作用発現症例率は3.7%（1/27例）であった。重篤な副作用および未知の副作用は認められなかった。有効性解析対象症例27例のうち、治療目的で本剤が使用された症例は2例で、「有効」が1例、「判定不能」が1例、であった。真菌学的効果有効と判定された1例において、菌消失はみられなかった。また予防目的で本剤が使用された症例は25例で、深在性真菌症を発症した症例はなかった。以上より、本剤の乳幼児（新生児を含む）における安全性および有効性について、新たな注意喚起を要する特記すべき事項はないと考えられた。

**Key words:** fluconazole, child, fungal infection, postmarketing surveillance, adverse reaction

## はじめに

Fluconazole (FLCZ) は、1978年にファイザー社（英国、サンドウィッチ研究所）で開発されたトリアゾール系の抗真菌薬で、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。本邦では1989年3月に真菌感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路

真菌症および真菌髄膜炎）治療薬「ジフルカン<sup>®</sup>静注液」、 「ジフルカン<sup>®</sup>カプセル」として承認された。その後、2011年11月に公知申請により「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果および小児に対する用法・用量について追加承認を取得した。

FLCZは長い間、*Candida* 属および *Cryptococcus* 属による深在性真菌症の治療における標準薬として

\*東京都渋谷区代々木3-22-7

位置づけられている。海外では、本邦で適応追加される以前から小児の真菌感染症の治療や、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防薬として、臨床の場で用いられてきた。また、小児を含めた真菌感染症の治療および予防薬として、国内外の各種深在性真菌症診療ガイドラインや国際的に評価された教科書等に掲載され<sup>1-4)</sup>、さらには公表論文によってもその使用実績は国内外で数多く発表されてきた。

一方本邦では、FLCZ で追加適応が承認される以前は、小児に適応を有する抗真菌薬は内服剤の amphotericin B (AMPH-B) と点滴静注剤の micafungin (MCFG) の 2 剤であり、造血幹細胞移植患者の真菌感染症予防にも同時に適応のある抗真菌薬は MCFG のみであった。しかも、AMPH-B は経口投与でほとんど吸収されないため消化管カンジダ症以外には有効性を期待できず、MCFG は *Cryptococcus* 属による真菌感染症には適応がなく、経口剤が存在しないことから長期使用や外来治療が困難で、これらの疾患に対する治療には大きな制限があった。それに対して、FLCZ は上記 2 剤とは異なるアゾール系薬剤であること、静注剤に加えて経口剤が存在すること、また消化管真菌症以外の真菌感染症にも有効性を示すことから、小児の真菌感染症に対する治療および予防における医療上の有用性が高いと考えられてきた。

以上の背景から、各学会より「造血幹細胞移植を施行する患者の真菌感染症予防」(日本小児血液学会、日本小児がん学会) および「小児」(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) に対する FLCZ の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討されたうえで事前評価を受け、公知申請を行うことが妥当とされた。これを受けて公知申請を行った結果、2011 年 11 月に「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果および小児に対する用法・用量について追加承認の取得にいたった。また、同時に開発要請のあった経口懸濁液についても、「ジフルカン®ドライシロップ」として 2012 年 2 月に承認を取得した。

過去に「ジフルカン®静注液」および「ジフルカン®カプセル」の使用成績調査(2,370 例、1998 年 3 月に再審査終了)が実施されたものの、小児に関しては情報が十分とはいえず、また新生児を含む乳幼

児での使用経験の報告は多くはない。そのため、日常診療における乳幼児(新生児を含む)患者に対するジフルカン®注射剤、カプセル剤およびドライシロップ剤(以下、本剤)の有効性および安全性に関する情報収集を目的として、「ジフルカン®特定使用成績調査—乳幼児(新生児を含む)に対する調査—」を実施したので報告する。

## 1. 対象と方法

### 1. 調査対象および目標症例数

本剤投与開始時の年齢が 7 歳未満の患者を調査対象として実施した。目標症例数は可能な限り 60 例とした。剤形別には、静注剤を 30 例以上、経口剤(カプセル剤およびドライシロップ剤)を少なくとも 10~15 例を目標とした。調査期間は 2012 年 6 月~2014 年 6 月とした。

### 2. 調査方法および調査項目

本調査は中央登録方式にて実施し、本剤投与開始日を 1 日目として投与開始 14 日目以内に、登録票を登録センターに FAX することとした。観察期間は本剤投与開始日から投与終了日までとし、投与期間が長期に及ぶ場合は投与開始 13 週目まで(本剤投与開始日を 1 日目として 91 日目まで)とした。データ収集は所定の調査票を用いて行い、調査項目は、患者背景(性別、年齢、既往歴、合併症、前治療薬の有無など)、投与目的、投与状況(投与開始時の年齢、投与期間、1 回投与量、投回数、剤型)、中止・脱落状況、併用薬剤、有効性判定(臨床効果、真菌学的効果、深在性真菌症の発症率)、臨床検査、有害事象とした。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)を遵守して実施した。

### 3. 解析方法

安全性解析対象は、登録条件を満たし、本剤の服用が確認された症例を基本としたが、契約不備、契約違反、登録違反、安全性情報の報告なし等に該当する症例を除外した。安全性解析対象症例における副作用の発現状況を評価し、副作用発現割合(因果関係が否定されない有害事象発現症例の割合)と重篤な副作用を算出することとした。

有効性解析対象集団は、安全性解析対象症例集団を対象として投与目的別に設定した。

治療目的の場合は、臨床効果が評価されている症

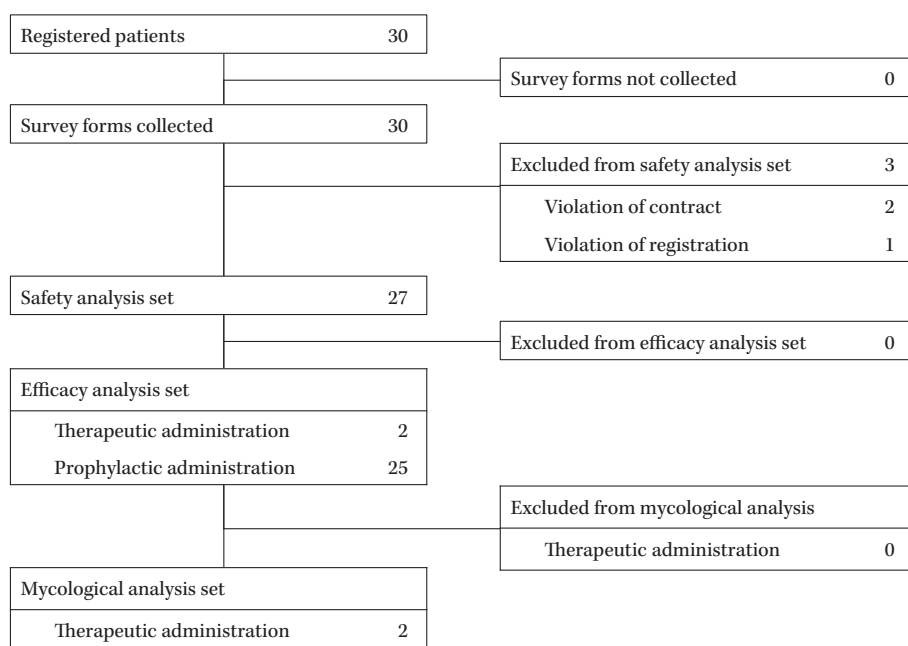


Fig. 1. Patient disposition

例を有効性解析対象集団（治療投与）とした。さらに、最終診断名が深在性真菌症で真菌学的効果が評価されている症例を真菌学的解析対象集団とした。治療目的の臨床効果は、真菌学的効果を除いた臨床経過に基づいて、「有効」、「無効」、「判定不能」の2段階3区分で調査担当医師が総合的に評価した。臨床効果では「判定不能」を除く有効性解析対象集団（治療投与）のうちの「有効」と判断された症例数の割合を有効率（%）とした。真菌学的効果は、調査担当医師が真菌学的検査、血清学的検査、臨床検査結果から、「消失」、「推定消失」、「減少」、「不変」、「増加」、および「判定不能」の6区分で評価した。「判定不能」を除く真菌学的解析対象集団のうち「消失」および「推定消失」の症例数の割合を消失率（%）とした。

予防目的の場合は、深在性真菌症の発症の有無が評価されている症例を有効性解析対象集団（予防投与）とした。深在性真菌症の発症の有無を調査担当医師が評価し、有効性解析対象集団（予防投与）のうち深在性真菌症の発症ありと評価された症例数の割合を発症率（%）とした。

有効性に関しては、有効率、消失率、発症率の算出とともに95%信頼区間を算出した。

## II. 結果

### 1. 解析対象症例

本調査は契約を締結した17施設において実施し、調査期間中に症例登録された30例全例の調査票を回収した。調査を完了した30例から、契約違反2例および登録違反1例の計3例を除外した27例を安全性および有効性解析対象症例とし、その内訳は治療投与2例および予防投与25例であった（Fig. 1）。

安全性および有効性解析対象症例の患者背景をTable 1に、性別、年齢、身長、体重、合併症および本剤の投与目的の一覧をTable 2に示した。解析対象症例27例の内訳は、男性9例および女性18例で、年齢別では1歳以上7歳未満が22例と最も多かった。投与目的別では、治療投与が2例、予防投与が25例であった。予防投与25例の使用目的は、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」が3例および「その他」が22例で、その他の理由はいずれも「化学療法等の治療に伴う感染予防」であった。既往歴は3例において4疾患報告されており、その内訳は脳症、肝障害、急性腎不全、低出生体重児が各1例であった。また、合併症を有する症例は26例で、急性リンパ性白血病が12例（44.4%）と最も多く、次いで神経芽腫（神経芽細胞腫）6例（22.2%）、急性骨髄性白血病3例（11.1%）、悪性腫

Table 1. Patient characteristics in safety and efficacy analysis set

Item		Safety analysis set (n = 27)	Efficacy analysis set	
Number of patients included in the analysis			Therapeutic use (n = 2)	Prophylactic use (n = 25)
Gender	Male	9 (33.3)	2 (100.0)	7 (28.0)
	Female	18 (66.7)	0 (0.0)	18 (72.0)
Age*	< 4 weeks	1 (3.7)	1 (50.0)	0 (0.0)
	≥ 4 weeks to < 1 year	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (16.0)
	≥ 1 year to < 7 years	22 (81.5)	1 (50.0)	21 (84.0)
	Mean ± SD (years)	2.4 ± 1.8	0.5 ± 0.7	2.5 ± 1.8
	Median, Min-Max (years)	2.0, 0-5	0.5, 0-1	3.0, 0-5
	Mean ± SD (months)	33.2 ± 21.0	9.2 ± 13.0	35.1 ± 20.5
	Median, Min-Max (months)	25.4, 0-68	9.2, 0-18	38.0, 7-68
Reason for FLCZ administration (at start)	Treatment	2 (7.4)	2 (100.0)	0 (0.0)
	Prophylaxis	25 (92.6)	0 (0.0)	25 (100.0)
Severity (cases of therapeutic FLCZ administration)	Mild	—	1 (50.0)	—
	Moderate	—	0 (0.0)	—
	Severe	—	1 (50.0)	—
Reason for prophylactic FLCZ ad- ministration	Prophylaxis of IFI in HSCT	—	—	3 (12.0)
	Others	—	—	22 (88.0)
	Birth weight < 1,000 g Prophylaxis of infection	—	—	0 (0.0) 22 (88.0)
Hospitalization status	Inpatients	27 (100.0)	2 (100.0)	25 (100.0)
	Outpatients	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fever unresponsive to antibacte- rial agents	No	27 (100.0)	2 (100.0)	25 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic dysfunction	No	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (16.0)
	Yes	23 (85.2)	2 (100.0)	21 (84.0)
Renal dysfunction	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Yes	27 (100.0)	2 (100.0)	25 (100.0)
Medical history	No	24 (88.9)	1 (50.0)	23 (92.0)
	Yes	3 (11.1)	1 (50.0)	2 (8.0)
Complication	No	1 (3.7)	1 (50.0)	0 (0.0)
	Yes	26 (96.3)	1 (50.0)	25 (100.0)
Previous antifungal treatment	No	—	2 (100.0)	—
	Yes	—	0 (0.0)	—
Concomitant use of interacting drugs	No	8 (29.6)	1 (50.0)	7 (28.0)
	Yes	19 (70.4)	1 (50.0)	18 (72.0)

Figures indicate the number of patients (%), excluding age of mean, minimum (Min) to maximum (Max), and median.

\*Age was calculated by Western-style of counting fully completed years.

FLCZ, fluconazole; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IFI, invasive fungal infection.

瘍に伴う貧血 2 例 (7.4%), 血小板減少 2 例 (7.4%) 等であった。

なお、治療目的で本剤を使用した 2 例 (いずれもカンジダ血症の治療) では、本剤の前に、カンジダ血症の治療を目的とした前治療薬を使用していなかった。

安全性解析対象症例 27 例中、中止・脱落した症例は 14 例で、その理由は「深在性真菌症発症の可能性がなくなったため」が 11 例と最も多く、いずれも予防目的で本剤が使用された症例であった。他

は、「途中から来院せず」、「転院・転科」および「*Candida glabrata* であったため」が各 1 例であった。

安全性解析対象症例における本剤の投与状況を年齢区分別に Table 3 に示した。本剤が実際に投与された期間 (平均日数 ± 標準偏差) は、生後 4 週未満の症例 (1 例) では 1.0 日、生後 4 週以上 1 歳未満 (4 例) では 40.8 ± 29.0 日、1 歳以上 7 歳未満 (22 例) では 77.8 ± 75.4 日であった。生後 4 週未満の 1 例は、出生当日に本剤が投与され、投与期間はその 1 日のみであった。剤形別には、静注剤は生後 4 週

Table 2. Patients characteristics and reasons for FLCZ administration

Gender	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Complications	Reason for FLCZ administration
Female	2 yr 0 mo	79.5	10.5	AML	Prophylaxis of IFI in HSCT
Male	0 yr 0 mo*	28.8	0.585	None	Treatment of candidemia
Female	5 yr 0 mo	106.5	17	ALL	Prophylaxis of fungal infection during chemotherapy
Male	0 yr 6 mo	67.5	7.828	AML	Prophylaxis of IFI in HSCT
Male	0 yr 9 mo	71	7.4	Wilms' tumor	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	5 yr 8 mo	103.6	13.6	Neuroblastoma	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Male	4 yr 11 mo	108.2	18.45	ALL, Febrile neutropenia	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	2 yr 1 mo	90.5	12.5	ALL	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	1 yr 3 mo	76.1	9	Sacroccygeal yolk sac tumor	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	3 yr 1 mo	93.1	13.2	Neuroblastoma	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Male	4 yr 3 mo	104.7	15.7	Neuroblastoma	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Male	5 yr 3 mo	109	16	ALL	Prophylaxis of IFI in neutropenia
Female	3 yr 4 mo	92.6	12.2	ALL	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Male	1 yr 6 mo	79	10	Neuroblastoma	Treatment of candidemia
Female	1 yr 0 mo	69	8.3	Neuroblastoma	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	4 yr 8 mo	99	12.3	ALL, Anemia associated with malignancy, Thrombocytopenia	Prophylaxis of IFI in leucopenia
Female	0 yr 8 mo	65	7	AML	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	3 yr 3 mo	97	15	ALL	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Male	3 yr 8 mo	91	10.8	Rhabdomyosarcoma, Translocation trisomy 13, Anemia associated with malignancy, Complicated urinary tract infection, Neutropenia, Epilepsy, Liver disorder (transient)	Prophylaxis of IFI in leucopenia
Male	4 yr 1 mo	100	10	Neuroblastoma	Prophylaxis of IFI during chemotherapy
Female	1 yr 0 mo	76	9.4	Aplastic anemia	Prophylaxis of fungal infection
Female	2 yr 1 mo	85	11.7	ALL	Prophylaxis of IFI on intensification therapy
Female	5 yr 1 mo	106	17.5	ALL	Prophylaxis of fungal infection during chemotherapy
Female	0 yr 9 mo	70	8.91	ALL	Prophylaxis of IFI in HSCT
Female	1 yr 8 mo	79	11.1	ALL	Prophylaxis of IFI on remission induction therapy
Female	4 yr 3 mo	99.6	15	ALL	Prophylaxis of IFI in neutropenia
Female	1 yr 10 m	78.5	11.2	Hepatoblastoma, Anemia, Thrombocytopenia	Prophylaxis of IFI in neutropenia

\* < 28 days after birth at the start of FLCZ administration.

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphatic leukemia; FLCZ, fluconazole; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IFI, invasive fungal infection.

未満の1例と1歳以上7歳未満の1例の計2例で使用され、その他の症例では全例ドライシロップ剤が使用されていた。カプセル剤の使用例はなかった。

初回1回投与量は、生後4週未満および生後4週以上1歳未満の全例（計5例）においては6 mg/kg超12 mg/kg未満であり、平均10.3 mg/kgであった。ただし、生後4週未満の1例は1日2回投与であったが、生後4週以上1歳未満では全例が1日1

回投与であった。1歳以上7歳未満でも59.1%（13/22例）が6 mg/kg超12 mg/kg未満と最も多く、平均初回投与量は9.6 mg/kgであり、全例が1日1回投与であった。

本剤使用中に他の薬剤を併用していた症例は27例（安全性解析対象症例全例）で、このうち本剤の添付文書の「相互作用」欄に「併用注意」として挙げられている薬剤を併用した症例は19例で、「併用

Table 3. Condition of FLCZ administration by age groups (safety analysis set)

		Age		
		< 4 wks (n = 1)	≥ 4 wks to < 1 yr (n = 4)	≥ 1 yr to < 7 yrs (n = 22)
Actual administration period	≤ 6 days	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7 to 20 days	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
	21 to 34 days	0 (0.0)	3 (75.0)	5 (22.7)
	35 to 48 days	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	49 to 62 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	63 to 76 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	77 to 90 days	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.5)
	≥ 91 days	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (40.9)
Mean ± SD (days)		1.0 ± --	40.8 ± 29.0	77.8 ± 75.4
Min-Max, Median (days)		1-1, 1.0	23-84, 28.0	9-239, 34.5
Administration period (including suspending period)	≤ 6 days	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7 to 20 days	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)
	21 to 34 days	0 (0.0)	3 (75.0)	5 (22.7)
	35 to 48 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	49 to 62 days	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	63 to 76 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	77 to 90 days	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.5)
	≥ 91 days	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (40.9)
Mean ± SD (days)		1.0 ± --	40.8 ± 29.0	78.5 ± 75.1
Min-Max, Median (days)		1-1, 1.0	23-84, 28.0	9-239, 43.0
Initial dosage	< 3 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	> 3 mg/kg to < 6 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
	6 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	> 6 mg/kg to < 12 mg/kg	1 (100.0)	4 (100.0)	13 (59.1)
	12 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	> 12 mg/kg	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)
	Mean ± SD (mg/kg)		10.3 ± --	10.3 ± 0.8
Min-Max, Median (mg/kg)		10-10, 10.3	10-11, 10.1	3-13, 9.9
Initial number of doses	Once daily	0 (0.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
	Twice daily	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Formulation	Intravenous solution	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
	Capsules	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dry Syrup	0 (0.0)	4 (100.0)	21 (95.5)

Figures indicate the number of patients (%), excluding mean ± SD, minimum (Min) to maximum (Max), and median. FLCZ, fluconazole.

Table 4. Concomitant use of drugs with FLCZ\* (safety analysis set)

Drugs	Formulation	n (%)
midazolam	Injection	2 (7.4)
amlodipine besylate	Oral medicine	1 (3.7)
cyclosporine	Oral medicine	1 (3.7)
cyclosporine	Injection	1 (3.7)
tacrolimus hydrate	Injection	2 (7.4)
cyclophosphamide hydrate	Injection	9 (33.3)
vincristine sulfate	Injection	12 (44.4)

\*Drugs with precautions for coadministration, listed in the package insert of Diflucan®.

Figures indicate the number of patients (%). FLCZ, fluconazole.

禁忌」の薬剤を併用した症例はなかった (Table 4)。また、本剤使用中に薬物療法以外の治療が行われた症例は、経腸栄養が 1 例 (3.7%)、臍帯血移植療法が 3 例 (11.1%) であった。

## 2. 安全性

安全性解析対象症例 27 例中、副作用として 1 例 1 件に肝障害が認められ、副作用発現症例率は 3.7% (1/27 例) であった (Table 5)。重篤な副作用および未知の副作用は認められなかった。

副作用が認められた症例の肝機能に関連する臨床検査値の推移を Table 6 に示す。当該症例は 2 歳 1 カ月の女児の入院患者で、急性リンパ性白血病を罹

患しており、前治療薬として AMPH-B シロップが使用されていた。その後、急性リンパ性白血病の強化療法時の深在性真菌症予防を目的として、本剤のドライシロップ剤 50 mg (4.3 mg/kg) が 1 回投与された。投与 4 日後に肝障害を発現したが、処置等を行われず、投与 16 日後に回復した。主治医は、肝障害と本剤との因果関係は否定できないものの、本

剤と併用していた cytarabine に起因する可能性が高いと考えた。

なお、安全性解析対象から除外した 3 例において副作用は認められなかった。

患者背景因子別の副作用発現状況については、安全性解析対象症例数が 27 例と少数であり、また副作用発現例数が 1 例であったことから検討しなかった。

### 3. 有効性

有効性解析対象症例 27 例のうち、治療目的で本剤を使用した症例は 2 例であり、使用目的はいずれも「カンジダによる真菌血症」であった (Table 7)。

臨床効果は、「判定不能」の 1 例を除いた 1 例において有効率 100% (1/1 例, 95% 信頼区間: 2.5~100.0) であった。真菌学的効果が判定された 1 例における菌消失率は 0% (0/1 例, 95% 信頼区間: 0.0~97.5) であった。

臨床効果が「判定不能」とされた症例は、身長 28.8 cm, 体重 585 g の超低体重出生児であり、合併症

Table 5. Incidence of adverse drug reactions (safety analysis set)

Safety analysis set	27
No. of patients with ADRs	1 (3.7)
No. of occurrences of ADRs	1
Hepatobiliary disorders	1 (3.7)
Liver disorder	1 (3.7)

Figures indicate the number of patients (%), excluding the no. of occurrences of ADRs. Preferred terms in Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, Ver.18.0 were used.

ADR, adverse drug reaction.

Table 6. Transition of laboratory values of hepatic function\*

Item	Unit	Before FLCZ administration	After FLCZ administration			
			4 days	6 days	11 days	16 days
AST	IU/L	41	75	429	86	18
ALT	IU/L	44	89	492	408	43
LDH	IU/L	234	226	343	213	169
γ-GTP	IU/L	19	29	76	83	43
Total bilirubin	mg/dL	0.9	0.7	0.8	1.1	0.2

\*Data of the patient with liver disorder.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; FLCZ, fluconazole; LDH, lactate dehydrogenase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase.

Table 7. Patients with therapeutic FLCZ administration in efficacy analysis set

Age	Height Weight	Diagnosis	Severity	Causative organism	Complication	Concomitant drugs	Mycological efficacy	Clinical efficacy
0 yr 0 mo	28.8 cm 585 g	Candidemia	Severe	<i>Candida glabrata</i>	None	amikacin sulfate ampicillin sodium indomethacin sodium dopamine hydrochloride dobutamine hydrochloride phenobarbital sodium menatetrenone pulmonary surfactant	Unchanged	Not assessable
1 yr 6 mo	79 cm 10 kg	Candidemia	Mild	—	Neuroblastoma	cyclophosphamide hydrate cisplatin sulfamethoxazole pirarubicin hydrochloride vincristine sulfate	Not assessable	Effective

はなかった (Table 7)。出生当日に重度の真菌血症に対して本剤 (静注液) 6 mg を 1 回投与したが、原因菌に変化がみられなかったことから真菌学的効果は「不変」と判断された。その後、原因菌が *C. glabrata* と判明したことから本剤の投与を中止し、MCFG に切り替えた。

予防目的で本剤が使用された症例は 25 例で、深在性真菌症を発症した症例はなく、発症率は 0% (0/25 例, 95% 信頼区間: 0.0~13.7) であった。

有効性解析対象症例数が 27 例と少数であったことから、患者背景因子別の有効性については検討しなかった。

### III. 考察

本剤は公知申請により「小児」に対する適応を取得した。本邦においても小児への投与例は報告されていたものの<sup>5-8)</sup>、新生児および乳幼児への使用経験の情報が乏しいことから、ドライシロップ剤も含めて使用実態下における安全性情報の収集を中心とした製造販売後調査を実施した。

本調査における副作用は、安全性解析対象症例 27 例中、1 例に肝障害が認められ、副作用発現症例率は 3.7% (1/27 例) であった。重篤な副作用および未知の副作用は認められなかった。有効性の検討では、有効性解析対象症例 27 例のうち、本剤を治療目的で使用した症例は 2 例で、「判定不能」1 例を除いた 1 例において有効であった。また、真菌学的効果が判定された症例は 1 例のみで、菌消失はみられなかった。予防目的で本剤が使用された症例 25 例では、深在性真菌症を発症した症例はなかった。

新生児期の深在性真菌症の 90% 以上は *Candida* 属によるもので、*Aspergillus* 属や *Mucor* 属が原因菌になることは非常に少ないことが報告されている<sup>9)</sup>。また国内のガイドラインでは、FLCZ は新生児の深在性カンジダ症に対する予防および治療の第一選択薬として推奨されている<sup>1,10)</sup>。本調査では、生後 4 週未満の新生児は 1 例のみが登録され、重度の真菌血症に本剤が投与された。真菌血症の原因菌が *C. glabrata* であることが判明したため、本剤の投与期間は 1 日のみで中止され、MCFG へ切り替えられた。本例の効果判定は、有効性は「判定不能」、真菌学的効果は原因菌に変化がみられなかったとして「不変」と判断された。

これまでに、国内で新生児を対象に FLCZ が投

与された症例は、少数ながら報告されている。深在性真菌症と診断された免疫不全状態にある小児患者 47 例を対象とした藤井らの報告<sup>5)</sup>では、新生児としては *Candida albicans* に対して 2 例および *Candida parapsilosis* に対して 1 例に FLCZ が投与され、いずれの症例も臨床効果が得られている。なお、投与された FLCZ の投与量は 3.3 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6.0 mg/kg であった。一方で、在胎 27 週未満の超早産児を対象とした大城らの報告<sup>6)</sup>では *C. albicans* に対して 2 例、*C. glabrata* に対して 1 例、*Candida* sp. に対して 1 例に FLCZ が投与されたが、*C. albicans* の 1 例と *C. glabrata* の 1 例の予後は死亡であった。

*Candida* 属の菌種によって FLCZ に対する薬剤感受性は異なり、*C. glabrata* のように用量依存性感性が報告<sup>11,12)</sup>されているものや *Candida krusei* などのアゾール低感受性菌種には効果が乏しく、また酵母様真菌以外に対する抗真菌活性は低いため、ガイドラインではこれらの菌種に対する標的治療は他剤を選択するように推奨している<sup>1,10)</sup>。

また、小児の血液・腫瘍性疾患に伴う深在性真菌症においても、*Candida* 属は重要な位置づけにある。森口らの報告<sup>13)</sup>では、2003 年 6 月から 1 年間に急性リンパ性白血病治療中の好中球減少期に重症感染症を来した 49 例中、真菌症の発症率は 4 例 (8.2%) で、そのうち 2 例が *Candida* 属であった。カンジダ症のリスクファクターとして、抗腫瘍化学療法による消化管粘膜障害、中心静脈カテーテル留置、広域抗菌薬の投与などが挙げられており、高リスク患者では抗真菌薬による予防を考慮することが有効とされている<sup>1)</sup>。国内のガイドラインにおいて、FLCZ は小児血液・腫瘍性疾患における深在性真菌症の予防および治療に対しても第一選択薬として推奨されている<sup>1)</sup>。なお、国内で承認されているのは「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」のみである。

本調査において、造血幹細胞移植患者または化学療法患者における深在性真菌症の予防目的で本剤が使用された症例は 25 例 (Table 2) で、そのうち深在性真菌症を発症した症例はなかった。澤田ら<sup>7)</sup>は、化学療法および造血幹細胞移植による好中球数減少 (500/ $\mu$ L 未満) 期間中の患児に MCFG または FLCZ のプロドラッグである fosfluconazole (F-FLCZ) を点滴静注したところ、予防投与の成功率は MCFG



群で 94.4%, F-FLCZ 群で 94.3% と両群とも高い有効性を示したと報告している。また、海外では化学療法後もしくは基礎疾患により好中球が減少した小児患者を対象とした Döring らのレトロスペクティブ調査<sup>14)</sup>で、FLCZ が予防投与された 31 例のうち、2 例に *Aspergillus* 属による真菌症が発症したが、*Candida* 属による発症はなかったと報告されている。今回の調査における 25 例の予防投与例でも、これまでの報告と同様の結果が得られたと考えられる。

本調査の治療投与例において、神経芽腫を合併した 1 例で *Candida* 属 (菌種不明) による真菌血症に対して本剤ドライシロップ 3 mg/kg/day が投与され、本例の深在性真菌症に対する効果は「有効」と判定された。赤塚ら<sup>8)</sup>は、固形腫瘍、再生不良性貧血を含む造血器腫瘍等の小児患者 44 例を対象に、empiric therapy として FLCZ を 3 mg/kg/day (増量可、最低 7 日間) 投与した結果、深在性真菌症確診例 19 例における有効率は 63.2%、疑診例 12 例では 66.7% であったと報告している。また、藤井ら<sup>7)</sup>が報告した多施設共同研究では、深在性真菌症と診断された免疫不全状態にある小児患者 47 例に FLCZ を 2.9~14.4 mg/kg/day 投与した結果、カンジダ症に対する臨床効果は 79.5% (35/44 例) であった。

本調査において、本剤の 1 回投与量 (中央値) は生後 4 週未満の患児で 10.3 mg/kg/day、生後 4 週以上 1 歳未満で 10.1 mg/kg/day、1 歳以上 7 歳未満で 9.9 mg/kg/day とこれまでの国内の報告よりも高用量であったが、副作用は肝障害が 1 例に発現したのみであった。深在性真菌症と診断された免疫不全状態にある小児患者を対象とした藤井らの報告<sup>5)</sup>では臨床検査値異常が 9.7% (6/62 例) にみられたが、すべて一過性の変化であったとされている。また、赤塚ら<sup>8)</sup>も小児血液疾患患者における FLCZ による副作用は、下痢、GPT の軽度上昇、GOT の軽度上昇がわずかにみられた程度で、小児に対する安全性が確認されたと報告している。さらに、小児血液疾患を対象とした澤田らの報告<sup>7)</sup>においても、抗真菌薬の副作用と判断された症例はなかったとされている。本調査における安全性の結果も、これまでの報告と同様であり、乳幼児 (新生児を含む) に対する FLCZ 投与の安全性に大きな問題はないと判断された。

以上、7 歳未満の患者を対象とした本剤の特定使用成績調査により収集された 27 例の安全性および有効性を検討した結果、本剤の乳幼児 (新生児を含む) における安全性および有効性について、新たな注意喚起を要する特記すべき事項はないと考えられた。

#### 謝 辞

ジフルカン<sup>®</sup>静注液、カプセルおよびドライシロップの特定使用成績調査の実施に際してご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告：村田孔一、大島純一、杉山典子、朴沢博之、渡辺幸栄、杉本奈扶美は、ファイザー株式会社の社員である。

#### 文献

- 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 2014, 協和企画, 東京, 2014
- 2) Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, 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
- 3) Kliegman R M, Behrman R E, Jenson H B, Stanton B F: Nelson textbook of pediatrics. 18<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia, PA. 2007
- 4) American Academy of Pediatrics: In Pickering L K, Baker C J, Kimberlin D W, Long S S (ed.), RED BOOK<sup>®</sup>. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28<sup>th</sup> ed., American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. 2009
- 5) 藤井良知, 松本修三, 崎山幸雄, 石川順一, 武田武夫, 畑江芳郎, 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. Jpn J Antibiot 1993; 46: 654-85
- 6) 大城 誠, 山本ひかる, 早川昌弘, 竹本康二, 林 誠司, 加藤有一: 超早産児に対するフルコナゾールを用いた真菌感染予防対策. 日未熟児新生児会誌 2008; 20: 287-94
- 7) 澤田明久, 坂田尚己, 樋口万緑, 竹下泰史, 石原 卓, 坂田顕文, 他: 小児の化学療法および造血幹細胞移植での好中球減少期間におけるミカファンギンとホスフルコナゾールによる侵襲性真菌感染症予防の無作為割り付け試験成績. 臨血 2009; 50: 1692-9
- 8) 赤塚順一, 廣津卓夫, 星 順隆, 藤沢康司, 中澤真平, 木下明俊, 他: 小児血液・腫瘍疾患患児の深在性真菌症に対する fluconazole の有用性に関する検討. 化療の領域 1995; 11: 775-86
- 9) Clerihew L, Lamagni T L, Brocklehurst P, McGuire W: Invasive fungal infection in very

- low birthweight infants: national prospective surveillance study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F188-92
- 10) 日本医真菌学会 編：侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン 2013, 春恒社, 東京, 2013
- 11) 濱本隆明, 古桑美香, 結城 篤, 直井健治, 坂場幸治：防衛医科大学校病院における過去 5 年間の *Candida* 属の薬剤感受性検査について。埼臨技会誌 2013; 60: 1-5
- 12) 田村昌代, 河口 豊, 濱野政弘, 石松昌己, 村上悦子, 高木理恵子, 他：血液, 血管カテーテル培養における酵母様真菌の分離状況と薬剤感受性について。岡山医検査 2011; 48: 7-11
- 13) 森口直彦, 石田也寸志, 加藤剛二, 鬼頭敏幸, 篠田邦大, 水江伸夫, 他：小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討。日小児血液会誌 2007; 21: 19-24
- 14) Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi K M, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze C P, et al: Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34: 1189-200

## Efficacy and safety of fluconazole in infants including neonates a special drug use-results survey

Koichi Murata<sup>1)</sup>, Junichi Oshima<sup>2)</sup>, Noriko Sugiyama<sup>3)</sup>,  
Hiroyuki Houzawa<sup>4)</sup>, Yukie Watanabe<sup>5)</sup> and Naomi Sugimoto<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Medical Affairs, Global Established Pharma Business Unit, Pfizer Japan Inc., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

(Present: Hospital Division, Essential Health, Pfizer Japan Inc.)

<sup>2)</sup> Post-Marketing Surveillance Planning and Management, Pfizer Japan Inc.

<sup>3)</sup> Clinical Statistics, Pfizer Japan Inc.

<sup>4)</sup> Statistical Programming and Analysis, Pfizer Japan Inc.

<sup>5)</sup> Data Monitoring and Management, Pfizer Japan Inc.

<sup>6)</sup> Medical Affairs, Global Established Pharma Business Unit, Pfizer Japan Inc.

(Present: Post-Marketing Surveillance Planning and Management, Pfizer Japan Inc.)

In November 2011, fluconazole injection (Diflucan<sup>®</sup> intravenous solution 50 mg/100 mg/200 mg) and fluconazole capsules (Diflucan<sup>®</sup> capsules 50 mg/100 mg) were approved additionally for prevention of invasive fungal infections in patients with hematopoietic stem cell transplantation and for children through public knowledge-based application in Japan. Additionally, fluconazole dry syrup (Diflucan<sup>®</sup> dry syrup 350 mg/1,400 mg) was approved as a new formulation in February 2012. However, few reports describe the clinical use experience of fluconazole in infants and newborns in Japan. In order to evaluate the safety and efficacy of fluconazole in children including neonates in clinical practice in Japan, a special drug use-results survey was carried out. As far as adverse drug reactions were concerned, one patient developed a liver disorder among 27 patients in the safety analysis set, thus the proportion of adverse drug reaction was 3.7% (1/27 cases). No serious or unanticipated adverse drug reactions were observed. As for efficacy, two patients were treated with fluconazole among 27 patients in the efficacy analysis set. Of the two patients, fluconazole was efficacious in one patient and the efficacy in the other patient was indeterminable. The mycological efficacy was determined for one patient, and the fungal eradication was not observed. No patients developed an invasive fungal infection among 25 patients in whom fluconazole for was administered prophylaxis. Therefore, as for the safety and efficacy of fluconazole in infants and neonates, it was considered that no remarkable findings should require additional precautions.