

2.2 緒言

深在性真菌症は、真菌が肺、肝臓、脳など、体の深部に入り込んで感染を起こす真菌感染症であり、多くの場合、免疫能が低下した患者に日和見感染症として発症する。深在性真菌症を惹起する主要な原因菌はカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属であり、その他にムコール属、フサリウム属、スケドスポリウム属などがある。深在性真菌症は、診断、治療ともに困難で、特に日和見感染症として発症した場合は難治性となり、死亡率が高い疾患である。病理剖検例における年次別推移によると、2001 年以降、真菌症による死亡例は横ばいで、アスペルギルス症およびカンジダ症が死亡原因第 1 位および第 2 位であり、2009 年の発生頻度は 4.6% (633/13787 例)、アスペルギルス症 47.2% (299/633 例)、カンジダ症 29.1% (184/633 例) であった¹。

『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン (2007 年)』²で推奨されているように、アゾール系抗真菌薬のフルコナゾールやイトラコナゾールならびにキャンディン系のミカファンギンによる予防投与および経験的治療が施されたことにより、カンジダ症の発症率は減少傾向にあるものの、アスペルギルス症は国内発症率の剖検統計上で増加傾向にある。ボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬で、アスペルギルス属およびその他の真菌に対する強力な抗真菌活性を有しており、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の治療薬として 103 カ国で承認され販売されている。また、国内外のガイドラインで、特にアスペルギルス症に対して、ほとんどすべての治療領域において標的治療の第一選択薬として推奨されている^{2, 3, 4}。

小児においては、白血病などに対する抗がん剤治療や骨髄移植、放射線治療、ステロイドや免疫抑制剤による治療などにより原病の予後が改善する一方、原病の治療により易感染性の患者は増加しているため、深在性真菌症は増加してきている。小児領域でのカンジダ症またはアスペルギルス症に対しては、本邦で小児の適応が承認されている抗真菌薬であるアムホテリシン B (リポソーム製剤)、ミカファンギンおよびフルコナゾールによる治療が、『深在性真菌症の診断・治療ガイドライン (2007 年)』²で推奨されている。しかし、原因真菌の薬剤感受性が低い場合や薬剤アレルギー、禁忌など安全性の観点から既承認の 3 薬剤の使用ができない場合には、選択可能な他の抗真菌薬は存在しないため、医療上の必要性が満たされているとはいえない。

ボリコナゾールは、欧州で小児に対する適応も承認されており、国内外の教科書およびガイドラインにおいても小児に対する使用が推奨されている^{5, 6, 7, 8, 9}。また、本邦での抗真菌薬の適応外使用の実態調査では、小児 (15 歳以下) に対する抗真菌薬の使用として審査対象となった小児のうち、ボリコナゾール使用例は最多 (20/51 例) であった¹⁰。

このように小児深在性真菌症に対するボリコナゾールの適応外使用が広がっていることから、ボリコナゾールの小児適応の開発が日本小児感染症学会から要望された。2010 年 4 月開催の第 3 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、ボリコナゾールの小児適応は医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月 21 日にファイザー株式会社に対して開発が要請された。

外国人小児患者、青少年患者および健康成人を対象とした薬物動態試験のデータを用いた母集団薬物動態 (ポピュレーション PK) 解析により、成人に承認用量を投与したときと同等の曝露量が得られると予想された小児および青少年に対する用法・用量を用いた小児に対する薬物動態試験 (A1501096 試験) を 2011 年 9 月より本邦で実施した。この結果、得られた小児の曝露量は、推奨される用法・用量を投与したときの成人の曝露量と類似していた。ボリコナゾールの臨床効果は AUC/MIC (血漿

中濃度 - 時間曲線下面積/最小発育阻止濃度) に依存していると考えられていることから¹¹，ポリコナゾールは，日本人小児に対しても成人と同様の有効性をもたらすと推測された。したがって，本承認事項一部変更承認申請は，効能・効果を成人で既に承認されている適応症および菌種とし，日本人小児で検討した用法・用量を推奨用法・用量として行うものである。

また，国内で承認されている経口用製剤は錠剤のみであるが，小児における用法・用量は体重あたりで調節する必要があること，かつ，低年齢児においては錠剤の服用が困難である場合が想定されることから，外国で販売されている経口用ドライシロップ（経口懸濁液用粉末）を本邦にも導入することとした。経口用ドライシロップは，今回本邦で実施した小児試験でも使用しており，外国において市販の錠剤製剤と生物学的に同等であることが検証されていることから，今回申請するものである。

- ¹ Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol 2013; 51(5):522-6.
- ² 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 第1章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート. In: 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, 2-33.
- ³ Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46(3):327-60.
- ⁴ Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82(Suppl 2):S133-40.
- ⁵ Steinbach WJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Chapter 225. Principles of antifungal therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011: p. 1053.
- ⁶ Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al. Aspergillosis. In: Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: p.4.
- ⁷ 水上 智之. 第11章 感染症, 寄生虫症 深在性真菌感染症. In: 大関 武彦, 古川 漸, 横田 俊一郎, 他編. 今日の小児治療指針 第15版 東京. 医学書院. 2012; 354-7.
- ⁸ 小林 信一, 立澤 幸. 真菌感染症. In: 岡部 信彦 編. 小児感染症学. 東京. 診断と治療社. 2007; 486-92.
- ⁹ 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. 11 小児の深在性真菌症と治療. In: 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. 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. 東京. 日本化学療法学会 2009; 44-8.
- ¹⁰ 豊永 義清. 保険制度委員の立場から. In: 第57回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第55回日本化学療法学会東日本支部総会 2008 合同学会プログラム・抄録集. 2008;p.60.
- ¹¹ Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al. In Vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. Antimicrob. Agents Chemother. 2003;47(10):3165-9.