

原著

小児科領域の深在性真菌症における ボリコナゾール使用実態調査*

森 雅 亮¹⁾ 福 島 啓 太 郎²⁾ 気 賀 沢 寿 人³⁾ 三 春 晶 嗣⁴⁾
後 藤 裕 明⁵⁾ 横 田 俊 平⁵⁾ 佐 藤 吉 壮⁶⁾

要旨 小児の深在性真菌症に対するボリコナゾール投与時の、投与量、有効性、安全性などを後方視的に調査した。32症例について解析したところ、投与量は症例ごとの差異が大きいものの、低年齢、低体重の児ほど高用量となる傾向が認められた。有効性判定では、有効19例、無効1例で、複数の抗真菌薬を投与されているなどの理由によりボリコナゾール単剤の効果判定不能であった症例が12例みられた。有効性判定可能症例に占める有効症例の割合は95.0%、全症例に占める有効症例の割合は59.4%であった。主な有害事象は視覚異常、幻覚、頭痛、肝機能検査値異常など成人と同様であり、いずれも一過性で、多くは経過観察のみで対処可能であり、忍容性は良好と考えられた。

はじめに

ボリコナゾール（ブイフェンド®）は、真菌細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することで薬効を発揮する、アゾール系抗真菌薬である。日本では2005年に発売され、成人ではアスペルギルス症など糸状菌感染症をはじめとする深在性真菌症の治療に幅広く使われている。わが国では小児に対する用法用量は設定されていないものの、最近の適応外使用に関する調査によれば、小児に適応外で使用されている抗真菌薬としてはボリコナゾールが最多であったと報告されて

いる¹⁾。その背景には、わが国で小児適応をもつ抗真菌薬は、ポリエン系のリポソーム化アムホテリシンBと、キャンディン系のミカファンギンの2剤に限られるものの、ボリコナゾールは小児の抗真菌療法に関する内外のガイドライン^{2,3)}・教科書^{4,5)}で糸状菌感染症の治療に推奨されており、これが処方動機になっている可能性がある。海外の状況を見ると、欧州諸国では小児を対象とした薬物動態試験の結果⁶⁾を基に小児適応が承認され、成人とは異なる用法用量が設定されている⁷⁾。米国では小児適応は未承認であるが、全米約60,000例の小児科入院患者を対象に行われた抗

* Use fact-finding surveillance of voriconazole in pediatric deep-seated mycoses in Japan

Key words : 深在性真菌症, ボリコナゾール, 投与量, 有効性, 安全性

- 1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター Masaaki Mori
〔〒232-0024 横浜市南区浦舟4-57〕
- 2) 獨協医科大学医学部小児科 Keitaro Fukushima
- 3) 神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科 Hisato Kigasawa
- 4) 慶應義塾大学医学部小児科 Masashi Mihar
- 5) 横浜市立大学医学部小児科 Hiroaki Goto, Shumpei Yokota
- 6) 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科 Yoshitaka Sato

真菌薬使用実態調査では、2005～2006年の間にアスペルギルス症と診断された患児の78%にポリコナゾールが投与されていた⁸⁾。

わが国の小児を対象にした真菌感染症の発症動向にかかわるまとまった疫学調査はないが、小児白血病研究会の検討では好中球減少時の重症感染症で、起病菌が同定された49例のうち4例(8.2%)が真菌によると報告されている⁹⁾。強力な化学療法や造血幹細胞移植が一般化するに従って、免疫抑制状態にさらされる機会が増すために、深在性真菌症の頻度は増加していると考えられる。しかし標準的な抗真菌薬というものは存在しないのが現状であり、小児においても個々の症例のリスクを考慮した個別の薬剤選択が必要である¹⁰⁾。そのためには抗真菌薬の選択肢を成人並みに充実させることが必要であり、ポリコナゾールを off-label drug のまま放置しておくことは好ましくない。日本小児感染症学会では、小児適応のない抗感染症薬について、厚生労働省の小児薬物療法根拠情報収集事業を通じて承認取得を図るためのプライオリティリストを作成している。上述のような医療上の必要性に鑑み、ポリコナゾール経口剤および注射剤は、2007年に更新されたリストに含まれており¹¹⁾、早期の小児適応取得が望まれている。しかしわが国の小児におけるポリコナゾールの標準的投与量は確立されておらず、有効性・安全性についての臨床的評価も定まっていないのが現状である。そこで日本小児感染症学会薬事委員会では、小児薬物療法根拠情報収集事業の一環として、わが国の小児におけるポリコナゾールの使用状況および、有効性、安全性を明らかにするため、使用実態調査を実施したのでこれを報告する。

I. 対象と方法

2009年4～5月にかけて、獨協医科大学病院小児科、神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科、慶應義塾大学病院小児科、横浜市立大学附属病院小児科に「ポリコナゾール使用実態調査症例報告書」を配布し、過去にポリコナゾールを投与されたか、現在投与されている患児を対象として、後方視的な調査を依頼した。調査項目は、

年齢、性別、体重、基礎疾患名、真菌感染症名、投与日数、剤形、体重当たり投与量、真菌感染症の転帰、ポリコナゾールの臨床効果、ポリコナゾールと同時に併用された抗真菌薬とその日数、有害事象の発生状況とそれへの対処法であった。深在性真菌症の診断については、実態調査であるため特に共通の診断基準は設けず、担当医の臨床的判断に従った。また有効性の判定についても、共通の基準はなく、担当医の判断を記入した。同一症例で複数回の真菌感染症のエピソードがある場合は、エピソードごとの回答を依頼した。なお、この調査については横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床試験審査委員会において、倫理審査を受けてその実施が承認されている(承認番号21010)。

II. 結果

1. 患児および症例の背景

延べ32症例について回答が寄せられ、男児が21例(65.6%)、女児が11例(34.4%)であった。複数回の感染エピソードによる重複を除くと、患者の実数は男児が18例、女児が10例の計28例であったが、本稿では表および本文の記述はすべて延べ症例数を基に算出したものを提示することにした。年齢構成は1～17歳に及び、平均年齢は8.7歳、15歳以下の症例は28例(87.5%)であった。体重は8.4～63.5kgにわたり、平均体重は30.2kg、10～20kg未満の症例が11例(34.4%)と最も多くみられた(表1)。

2. 対象疾患

ポリコナゾール投与の対象となった真菌感染症の診断名をみると、深在性真菌症が9例(28.1%)と最も多かった。起病真菌が病名に含まれているものでは、カンジダ症が8例(25.0%)と最多で、アスペルギルス症がそれに次いで6例(18.8%)であった。深在性真菌症、発熱性好中球減少症、肺炎など起病真菌名が含まれない診断名は、18例(56.3%)と過半数を占めていた。免疫能低下をきたす原疾患についてみると、急性白血病が、骨髄性とリンパ性を併せて22例(68.8%)と約2/3を占め、神経芽細胞腫、慢性肉芽腫症がそれに次いでいた。悪性腫瘍の治療中に真菌感染症を発症し

表 1 患者背景

	患者数	%
性別		
男性	21	65.6
女性	11	34.4
年齢		
0~2 歳未満	2	6.3
2~6 歳未満	10	31.3
6~12 歳未満	5	15.6
12~15 歳以下	11	34.4
16 歳以上	4	12.5
平均年齢±標準偏差	8.7±5.8 歳	
体重		
10 kg 未満	4	12.5
10~20 kg 未満	11	34.4
20~40 kg 未満	7	21.9
40 kg 以上	10	31.3
平均体重±標準偏差	30.2±19.5 kg	

た例が大多数を占めており、そのなかでも造血器疾患の割合が高い傾向が認められた (表 2)。

3. 投与された剤形, 投与量, および投与期間

投与された剤形をみると、錠剤のみが 5 例, 注射剤のみが 16 例, 錠剤および注射剤の両方が 11 例であった。体重当たりの 1 回投与量をみると、錠剤では 4~20 mg/kg と広範囲にわたっており、10 mg/kg 以上が 7 例 (43.8%) と最も多かった。注射剤では 1 回当たり 2.7~14.5 mg/kg とやはり症例ごとのばらつきが大きく、3~4 mg/kg 未満と 7~10 mg/kg 未満がそれぞれ 8 例ずつ (29.6%) と最も多かった (表 3)。投与期間は、両剤形あわせて最短で 2 日, 最長で 597 日であったが、30~90 日未満の投与を受けた患児が 16 例 (50.0%) と最多であった (表 3)。

4. 抗真菌薬の併用療法

男児 11 例, 女児 7 例の計 18 例でポリコナゾールと同時に他の抗真菌薬が併用されていた。ここでは複数の真菌感染エピソードによる重複集計がないため、患者実数を示している。したがって、併用療法を受けた患児の割合は 56.3% と半数以上を占めていた。そのうち計 3 剤を併用されたのが 3 例, 計 2 剤を併用されたのが 15 例であった (併用薬剤数はポリコナゾールを含む総計)。3 剤

表 2 診断名

	患者数	%
真菌感染症の診断名		
深在性真菌症	9	28.1
カンジダ敗血症	6	18.8
肺アスペルギルス症	4	12.5
発熱性好中球減少症	4	12.5
肺炎	4	12.5
カンジダ肺炎	2	6.3
侵襲性アスペルギルス症	2	6.3
真菌性肺炎	1	3.1
基礎疾患名		
急性骨髄性白血病	11	34.4
急性リンパ性白血病	11	34.4
神経芽細胞腫	4	12.5
慢性肉芽腫症	3	9.3
再生不良性貧血	1	3.1
悪性リンパ腫	1	3.1
高 IgE 症候群	1	3.1

表 3 剤形別にみた体重当たりの 1 回投与量と投与期間

	n	%
錠剤の投与量 (体重当たり)		
0~3 mg/kg 未満	0	0.0
3~4 mg/kg 未満	2	12.5
4~7 mg/kg 未満	4	25.0
7~10 mg/kg 未満	3	18.8
10 mg/kg 以上	7	43.8
注射剤の投与量 (体重当たり)		
0~3 mg/kg 未満	1	3.7
3~4 mg/kg 未満	8	29.6
4~7 mg/kg 未満	7	25.9
7~10 mg/kg 未満	8	29.6
10 mg/kg 以上	3	11.1
投与期間 (錠剤と注射剤の合計)		
30 日未満	7	21.9
30~90 日未満	16	50.0
90~180 日未満	7	21.9
180 日以上	2	6.3

併用例はポリコナゾールの他に、リポソーム化アムホテリシン B とイトラコナゾール内用液を併用された 3 歳男児, リポソーム化アムホテリシン B とミカファンギンを併用された 2 歳女児, リポソーム化アムホテリシン B とミカファンギンを

表 4 ポリコナゾール投与中の有害事象発現状況

性別	年齢	有害事象	発現日	消失日	重症度	有害事象への対応	VRCZへの対応	転帰	因果関係
男	15	頭重感, ふらふらする	8	12	軽度	経過観察	投与中止	治癒	あり
男	14	視覚異常 頭痛, 活気がない	4 10	6 18	軽度 中等度	経過観察 点滴補液	減量 投与中止	治癒 治癒	あり あり
男	14	幻視・幻聴(せん妄状態)	3	3	軽度	経過観察	投与中止	治癒	あり
男	6	幻視(虫がみえる)	105	106	軽度	経過観察	継続	治癒	不明
男	2	低アルブミン血症	9	23	軽度	経過観察	継続	軽快	なし
男	11	視覚異常	不明	不明	軽度	不明	投与中止	不明*	あり
女	1	γ GTP 上昇	不明	不明	軽度	不明	継続	軽快	不明
男	12	羞明	不明	不明	軽度	不明	継続	軽快	あり

*原疾患悪化のため評価不能

併用された3歳男児で、3例とも真菌感染症の転帰は軽快であった。併用された抗真菌薬はミカファンギン10例、リボソーム化アムホテリシンB5例、イトリコナゾール内服液2例、アムホテリシンBシロップ2例、アムホテリシンB注2例で、キャンディン系のミカファンギンが最多であった。併用投与日数は最短で1日、最長で71日、平均は26.4日であった。

5. 転帰および臨床効果

真菌感染症の転帰は、ポリコナゾールの投与を終了した時点において、治癒、軽快、不変、悪化、死亡のいずれにあてはまるかで判定されたが、前述のように併用療法を受けている患児も多数含まれるため、これはポリコナゾール単剤の効果を示したものとはいえない。結果は治癒7例、軽快12例、不変10例、悪化0例、死亡3例で、治癒あるいは軽快例が6割近くを占めていた。2剤以上の抗真菌剤を投与された例数はそれぞれ2例、10例、5例、0例、1例であった。ポリコナゾールの臨床効果については、投与を終了した時点において転帰とは独立して、有効、無効、判定不能のいずれにあてはまるかで評価された。延べ32症例のうち、有効が19例、無効が1例で、複数の抗真菌薬を投与されているなどの理由によりポリコナゾール単剤の効果判定不能であった症例が12例みられた。有効性判定可能症例延べ20例に占める有効症例の割合は95.0%、全症例に占める有

効症例の割合は59.4%であった。ポリコナゾールが無効と判定された1例は肺アスペルギルス症の3歳男児であり、リボソーム化アムホテリシンBおよびイトリコナゾール内服液の併用により治療され、真菌感染症の転帰としては軽快であった。

6. 安全性

延べ32症例中、ポリコナゾールとの因果関係を問わない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、8例(25.0%)で9件が認められた(表4)。臨床症状としては視覚に関するものが3件、幻覚と思われるもの2件、頭痛・頭重感が2件で、その多くはポリコナゾール投与開始後10日以内と、比較的早い時期に発現していたが、100日を超えてから発現したものも1件あった。重症度が重度のものはなく、有害事象への対応も1件で点滴補液を要した他は経過観察のみで対処が可能であった。有害事象発生後のポリコナゾールの投与については、中止に至ったものが4件、減量が1件、投与を継続できたものが4件であった。有害事象の転帰としては原疾患悪化のため評価不能であった1例を除いていずれも軽快または治癒しており、忍容性はおおむね良好であったと考えられる。

III. 考 察

今回集計されたのは4施設から延べ32症例と比較的少数ではあるが、乳児から高校生まで幅広い年齢層の症例が集積された。しかし、真菌感染

表 5 ポリコナゾール用法用量～成人と小児，日本と欧州の添付文書比較～

剤形	地域	成人の用法用量 (1日当たり)		小児の用法用量* (1日当たり)
		負荷投与時	維持投与時	
注射剤	日本	6 mg/kg×2	3 or 4 mg/kg×2	未承認
	欧州	6 mg/kg×2	4 mg/kg×2	7 mg/kg×2
錠剤 (体重 40 kg 以上)	日本	300 mg×2	150 or 200 mg×2	未承認
	欧州	400 mg×2	200 mg×2	200 mg×2
錠剤 (体重 40 kg 未満)	日本	150 mg×2	100 mg×2	未承認
	欧州	200 mg×2	100 mg×2	200 mg×2

*欧州における小児の用法用量に関する特記事項

- 1) 小児では初日に高用量を投与する負荷投与法は行わない。
- 2) 小児の用法用量は体重を問わず 2 歳以上 12 歳未満を対象に設定されている。思春期 (12～16 歳) の児では、体重区分が適用され、成人の用法用量に従い投与する。
- 3) 2 歳未満の小児に対するポリコナゾールの投与は推奨されない (使用経験が少ない)。

症の診断名をみると、やや偏りがあり、感染部位が特定されているのは肺炎と敗血症のみで、中枢神経系、副鼻腔などの感染症は含まれない。また、起因真菌名が記載されていたものは、カンジダとアスペルギルスのみで、その他の真菌による感染と診断された症例はなかった。これは症例数が少ないために比較的可成りな病像や真菌が含まれなかったことと、深在性真菌症の確定診断をつけるのが容易ではないことを反映していると考えられる。また基礎疾患にも偏りがあり、多くの症例が造血器腫瘍をはじめとする悪性腫瘍に続発する深在性真菌症であった。これは今回の調査の対象を、確実に対象症例があると見込まれる血液・腫瘍領域の医師に限定したためのバイアスと考えられ、海外の報告では⁸⁾、基礎疾患は先天性免疫不全や非腫瘍性疾患も多数含まれることに留意する必要がある。

今回の調査を通じて収集された情報のなかで、わが国の使用実態として特に興味をもたれたのは投与量である。小児では体重当たりのポリコナゾールの代謝能は成人よりも高いため¹²⁾、欧州の添付文書⁷⁾では、小児の体重当たり投与量は成人より高く設定されている (表 5)。わが国でも、血中濃度モニタリングを行いつつ小児にポリコナゾールを投与した症例報告では、体重当たりの投与量は成人より高用量を要し、1～2 歳程度の児で

特に高用量を要することが報告されている^{13～15)}。しかしポリコナゾールの主要代謝酵素である CYP2C19 には遺伝子多型があり、poor metaboliser (PM) では、血中濃度が高くなり血中からの消失も遅延する¹⁶⁾。PM の比率には人種差があり、白人では 1～5% であるのに比して、アジア人では 15～20% 程度存在する¹⁷⁾。欧州での小児用法用量設定根拠になった薬物動態試験の被験者は大部分が白人であり⁶⁾、欧州の用法用量が日本人に適用するか否かについてはエビデンスがない。今回の調査への回答を依頼した 4 施設は、このような状況を把握しており、ほとんどの症例で血中濃度モニタリングを行いながら投与量を調節している。したがって、今回の調査で集計された投与量のほとんどは、血中濃度測定の結果に基づいて設定されたものである。

投与量と患児の年齢の関係を、図 1 に示す。a が注射剤、b は錠剤のプロットであるが、いずれにおいてもばらつきは大きいものの、年齢が低いほど投与量が多くなる傾向が認められた。注射剤では 27 例中 11 例 (40.7%) が欧州の小児用量 (7 mg/kg) を超える量を投与されており、特に 1～2 歳児で 10 mg/kg を超える大量投与を受けている例が目立った。また、欧州では 12 歳以上は成人と同じ用量が設定されているものの、わが国の注射剤の成人用量 3～4 mg/kg (網掛け部分) を投

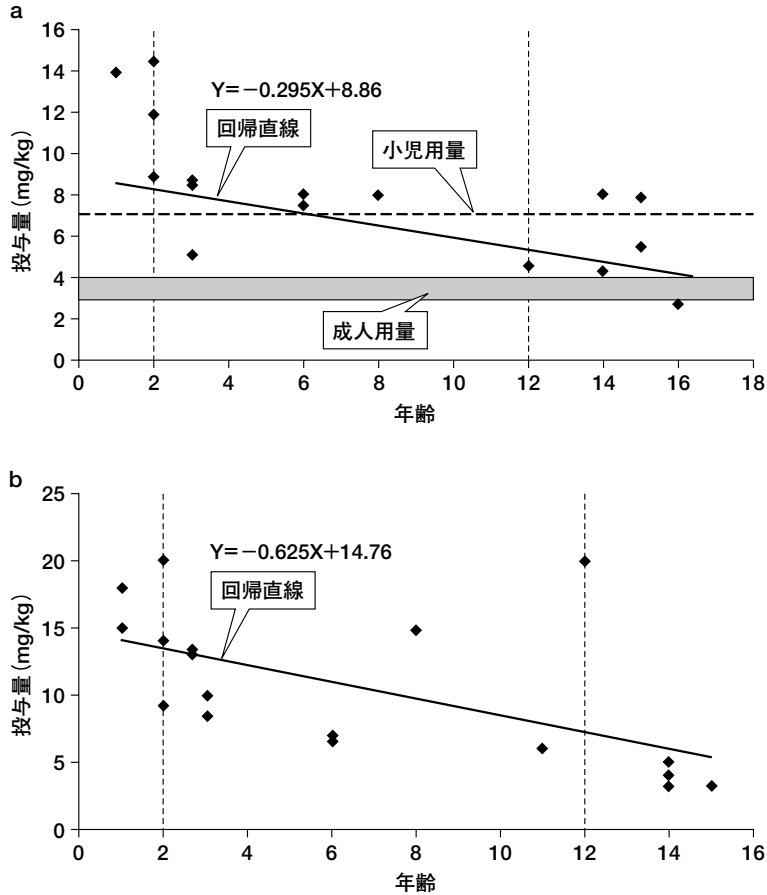


図 1 ポリコナゾールの投与量 (mg/kg) と年齢の関係

a: 注射剤 b: 錠剤

各患児のデータを座標上にプロットして回帰直線を描いた。欧州の小児用量は2歳以上12歳未満を対象に設定されているので、その目安に点線を引いた。aでは欧州の小児用量である7mg/kgを点線で、わが国の成人用量である3~4mg/kgを網かけで示した。

与されている例と、成人量を超えて投与されている例がほぼ同数であった。また逆に、欧州で小児用量の対象とされる2~12歳未満の児であっても、投与量が7mg/kgに満たない症例が4例あった。以上より、欧州の用量をそのままわが国にあってはめるのは困難であり、血中濃度測定の結果に応じて適宜増減できる余地を残すことが望ましいと考えられた。錠剤では用量が単位体重当たりで設定されていないため、注射剤と同様の分析はできないものの、注射剤と同様に年齢が低いほど投与量が多くなる傾向が認められた。次に投与量と

患児の体重の関係を、図2に示す。aが注射剤、bは錠剤のプロットであるが、体重が低いほど投与量が多くなる傾向を認めた。注射剤のデータを見ると、20kg未満の児では12例中8例(66.7%)で欧州の小児用量を超えている一方で、他の4例は3~4mg/kgという小児としては低用量を投与されており、これらの児はpoor metabolizerである可能性もある。錠剤のグラフでは、欧州の小児用量である一律200mgをプロットしたが、これを超える量を投与されているのは15例中4例(26.7%)のみで、それ以外はすべて

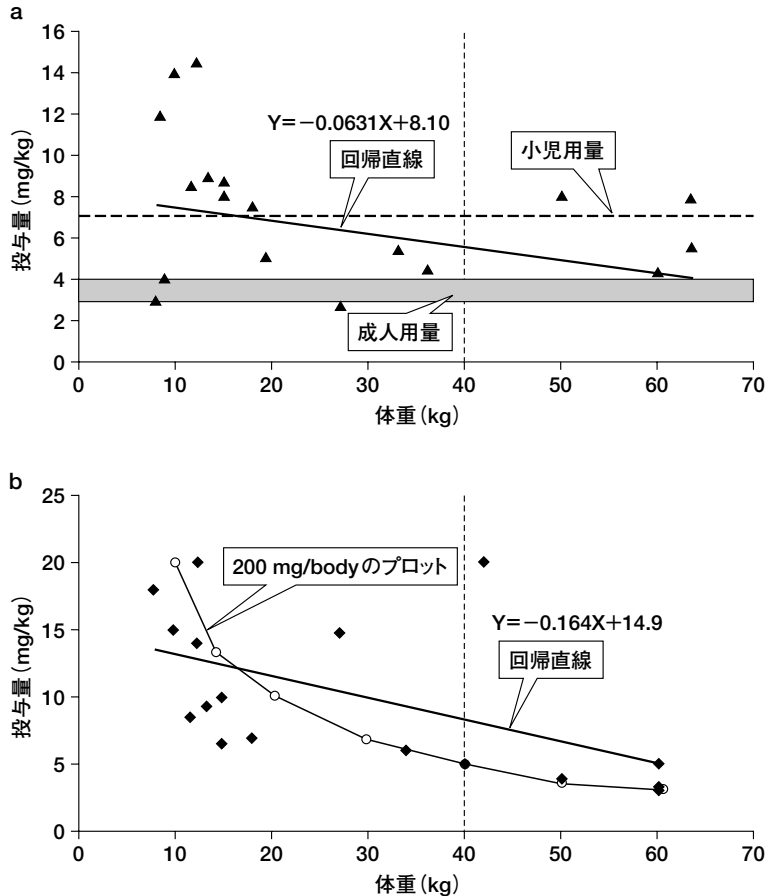


図 2 ポリコナゾールの投与量 (mg/kg) と体重の関係

a: 注射剤 b: 錠剤

各患児のデータを座標上にプロットして回帰直線を描いた。成人では体重 40 kg で投与量が変わるため、その目安に点線を引いた。a では欧州の小児用量である 7 mg/kg を点線で、わが国の成人用量である 3~4 mg/kg を網かけで示した。b の○で結ばれた実線は 200 mg/body の投与量を表す。

200 mg/body 以下の投与量で、特に体重 20 kg 未満の児で大きく 200 mg を下回っていた。人種によるポリコナゾールの経口バイオアベイラビリティ (投与された製剤中の有効成分が体循環血液中に到達する割合) の相違は知られていないので、投与量が低めであったのは、体重当たりで投与量を設定すると体重の少ない小児では総投与量が少なくなることを反映している可能性がある。また、注射剤では体重当たりの用量設定がなされている一方で、経口剤では一律に 1 回 200 mg という欧州の用量設定になじみが薄いことも一因と考えら

れた。実際に海外の小児薬物動態試験では、経口剤でも体重当たりの用量設定を検討したものの、固定用量のほうが曝露量を適切に調節できると予測されたため、一律 200 mg の経口用量に落ち着いた経緯がある⁶⁾。なお、成人では体重 40 kg を境界に異なる用量が設定されているが、小児の使用実態では体重 40 kg 未満の児とそれ以上の児を比較しても用量が大きく異なる傾向は認められなかった。

年齢、体重ともに低いほど体重当たり投与量が多くなる傾向を認めたが、その理由として海外小

児薬物動態試験の考察で Karlsson らはいくつかの理由をあげている⁶⁾。すなわち、成人と比較して年齢・体重が低い小児ほど、ポリコナゾールの初回通過代謝が大きく経口バイオアベイラビリティが低いこと、次に肝臓のポリコナゾール代謝余力が成人より小児のほうが大きい（成人の肝代謝能力は小児より低い血漿中ポリコナゾール濃度で飽和する）ことである。このことから、「小児」という年齢も体重も幅のある集団を対象に単一の投与量を設定することは容易ではないことが理解される。ただし、経口バイオアベイラビリティは年長児で高く、年少児では低いため、経口剤では一律 200 mg の投与量とすることで、バイオアベイラビリティの差が補正できるため、一律の用量設定が欧州でなされたものと考えられる。しかしわが国では CYP2C19 の PM の比率が高いことも考慮し、剤形にかかわらず投与に際しては固定用量を漫然と継続することは慎むべきで、血中濃度モニタリングの結果に基づいて、症例ごとに投与量を加減する必要があることを特に強調したい。

抗真菌薬の併用療法についてみると、ポリコナゾールを含めて計 2 剤を併用しているものが 32 例中 15 例 (46.9%)、3 剤を併用しているものが 3 例 (9.3%) で、過半数を超えていた。作用機序の異なる薬剤を組み合わせた併用療法は有効であるという報告もあり¹⁸⁾、深在性真菌症は致命的な疾患であることから、難治例・重症例には積極的に併用療法を試みて、患児を救済しようという方針で治療する小児科医が多いことを反映したものと考えられる。また併用薬も作用機序の異なる薬剤を併用するという原則に沿って、キャンディン系、ポリエン系薬剤の併用がほとんどであったが、ポリコナゾールと同じトリアゾール系のイトラコナゾールを併用している例が 2 例あった。

今回の調査におけるポリコナゾールの有効率であるが、判定不能症例を除いた有効性判定可能症例延べ 20 例中 19 例 (95.0%)、全症例延べ 32 例中 19 例 (59.4%) と良好な成績であった。参考までに国内の成人対象臨床第 3 相試験の結果をみると、アスペルギルス症 69.2%、カンジダ症 91.7%、その他を含めた全体で 76.7% であった¹⁶⁾。海外で小児 (9 カ月～15 歳) を対象に行われたコ

ンパッシュネートユース試験における有効率は、アスペルギルス症 43%、カンジダ血症 50%、スケドスポリウム症 63% と報告されているが¹⁹⁾、この試験では他剤による治療に不応性・不耐容の症例のみを対象にしていること、成人と同一の用法用量でポリコナゾールの投与が行われていることに注意を要する。また、今回の調査結果は共通のプロトコルに従った症例選択や有効性判定を経て得られたものではなく、対象症例数も少ないため、他の臨床試験の結果との比較は慎重に行うべきと考える。したがって、今回の調査の有効率が、海外の小児臨床試験成績やわが国の成人の臨床試験成績より良好であったと判断するのは拙速であるが、わが国の小児における使用実態下で有効性が確認されたことは評価すべきであろう。安全性については、今回の調査で観察された有害事象は、わが国の成人対象の臨床第 3 相試験でも認められたものであり¹⁶⁾、小児に特有の有害事象は認められなかった。海外でも同様に、小児特有の有害事象の発現は知られていない。また今回観察された有害事象は中等度が 1 例あった他はいずれも軽度で、点滴補液を要した 1 例以外は、すべて経過観察のみで対処できている。限られた症例数のなかでの観察ではあるが、今回の調査結果からは、ポリコナゾールはわが国の小児においても安全に投与を行えると考えられる。ただし、安全性に関する最終的な判断は、さらに多数例での使用経験を経てから下すことが必要である。

おわりに

しばしば致命的な経過をとる深在性真菌症の重症度を認識している小児科医は、種々のリスクを負う覚悟でやむにやまれず適応外の薬剤を処方しているのが医療現場の実情である。現場の小児科医をこれらのリスクから解放し、躊躇なく最適な治療法を選択できる医療環境を整えることは急務である。そのためにもポリコナゾールの小児適応が速やかに承認されるよう、行政機関および製薬企業と連携しながら今回の調査結果を活用していきたい。

文 献

- 1) 豊永義清：小児における適応外使用の現状（6）
保険制度委員の立場から．日本感染症学会・日本
化学療法学会東日本地区合同学会抄録集，2008，
60
- 2) Walsh TJ, et al : Treatment of aspergillosis : clinical
practice guidelines of the Infectious Diseases
Society of America. Clin Infect Dis 46 : 327-360,
2008
- 3) 小児の深在性真菌症と治療．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，2009，44-48
- 4) Kliegman RM : Nelson Textbook of Pediatrics,
18th ed. Saunders, Philadelphia, 2007
- 5) 岡部信彦：小児感染症学．診断と治療社，東京，
2007
- 6) Karlsson MO, et al : Population pharmacokinetic
analysis of voriconazole plasma concentration data
from pediatric studies. Antimicrob Agents Chemo-
ther 53 : 935-944, 2009
- 7) European Medicines Agency : Summary of Prod-
uct Characteristics, Vfend 50 mg tablet ; 200 mg
tablet ; 200 mg powder for injection ; 40 mg/ml
powder for oral suspension, 2008
- 8) Prasad PA, et al : Pediatric antifungal utilization :
new drugs, new trends. Pediatr Infect Dis J 27 :
1083-1088, 2008
- 9) 西村真一郎：血液疾患における感染症—真菌感
染症を中心に—．小児感染免疫 20 : 163-168,
2008
- 10) 森口直彦，他：小児急性リンパ性白血病治療中の
重症感染症の検討．日本小児血液学会雑誌 21 :
19-24, 2007
- 11) 佐藤吉壮：小児科各分科会での off-label drug 承
認への戦略 小児薬物療法検討会検討候補薬の
選出と報告書作成進捗状況（感染症領域）．日本
小児臨床薬理学会雑誌 20 : 33-36, 2007
- 12) Walsh TJ, et al : Pharmacokinetics and safety of
intravenous voriconazole in children after single-
or multiple-dose administration. Antimicrob
Agents Chemother 48 : 2166-2172, 2004
- 13) 幸加木ゆかり：ボリコナゾールの TDM が実施
された小児症例の考察．日本医療薬学会年会講演
要旨集 18 : 454, 2008
- 14) 三春晶嗣，他：真菌感染予防を目的としたボリコ
ナゾール（Vrcz）の至適投薬量の検討．小児がん
45 : 250, 2008
- 15) 福島啓太郎，他：小児白血病化学療法時の深在性
真菌症に対する voriconazole による治療 投与
量と血中濃度の検討．臨床血液 48 : 402-406,
2007
- 16) 井上和也：ボリコナゾール．化学療法の領域 21 :
97-104, 2005
- 17) Shimizu T, et al : Bioinformatics research on
inter-racial difference in drug metabolism I. Analy-
sis on frequencies of mutant alleles and poor
metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. Drug
Metab Pharmacokinet 18 : 48-70, 2003
- 18) Marr KA, et al : Combination antifungal therapy
for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 39 : 797-
802, 2004
- 19) Walsh TJ, et al : Voriconazole in the treatment of
aspergillosis, scedosporiosis and other invasive
fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J
21 : 240-248, 2002

（受付：2009年8月26日，受理：2009年10月7日）

* * *