

## 【市販後調査】

## 肺アスペルギルス症に対する micafungin の臨床効果

河野 茂<sup>1)</sup>・二木 芳人<sup>2)</sup>・網谷 良一<sup>3)</sup>・小川 賢二<sup>4)</sup>・倉島 篤行<sup>5)</sup>・宮崎 義継<sup>6)</sup>  
ミカファンギン CPA 調査グループ

<sup>1)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座\*

<sup>2)</sup> 昭和大学医学部臨床感染症学

<sup>3)</sup> 大阪赤十字病院呼吸器内科

<sup>4)</sup> 独立行政法人 国立病院機構東名古屋病院臨床研究部

<sup>5)</sup> 財団法人 結核予防会複十字病院呼吸器内科

<sup>6)</sup> 国立感染症研究所生物活性物質部

(平成 21 年 8 月 11 日受付・平成 22 年 1 月 29 日受理)

今回われわれは、呼吸器領域で実施された市販後調査の成績をもとに、慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA) に対する micafungin (MCFG) の有効性および安全性を検討した。

35 施設から収集された 109 例のうち、CPA の診断が確認できなかった症例や併用薬の規定に違反した症例計 18 例を除く 91 例を有効性解析対象例とした。このうち、評価不能であった 11 例を除く 80 例の有効率は 63.8% (51/80 例) であった。診断名ごとの有効率は慢性壊死性肺アスペルギルス症 (chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : CNPA) 62.0% (31/50 例)、アスペルギローマ 66.7% (20/30 例) であった。本薬剤以外の抗真菌薬併用の有無別の有効率は、本薬剤単独治療群 (単独群) は 57.1% (24/42 例)、他の抗真菌薬併用治療群 (併用群) は 71.1% (27/38 例) であった。本薬剤の投与量別有効率は、軽症例は「150 mg 以下」群 69.8% (30/43 例)、「150 mg 超」群 68.4% (13/19 例)、重症例は、「150 mg 以下」群 28.6% (2/7 例)、「150 mg 超」群 54.5% (6/11 例) であった。

安全性については、単独群 61 例のうち 22 例 (36.1%) に 35 件の副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常であったが、これらはいずれも重篤でなく、また本薬剤との因果関係においては確実とされたものはなかった。一方、35 件の副作用のうち、腎機能障害 1 件のみが重篤で、本薬剤との因果関係も確実と判断された。副作用発現に影響を及ぼすと考えられる加齢や投与量の増加についても、副作用発現症例率との間に明らかな関係は認められなかった。

これらの成績から、MCFG は CPA に対する有用な治療薬と考えられた。

**Key words:** micafungin, efficacy, safety, necrotizing pulmonary aspergillosis

近年、深在性真菌症、特にアスペルギルス症は増加の一途をたどっている<sup>1,2)</sup>。さらに問題なのは、国内の病理剖検例も含め、1990 年代以降はカンジダ症に代わってアスペルギルス症が深在性真菌症のなかでも最も高い死亡原因を占めるようになったことである<sup>3,4)</sup>。その理由としてアゾール系抗真菌薬の登場により相対的にカンジダ症死亡例が減少したほか、AIDS、骨髄移植や化学療法施行による免疫不全患者の増加等が考えられている<sup>3,5,6)</sup>。

呼吸器科領域においては、特に、肺アスペルギルス症の発症頻度が高く治療に難渋することも多いため問題視されている。肺アスペルギルス症は、大きくは侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) と慢性肺アスペ

ルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis : CPA、アスペルギローマを含む) に分類される。IPA は確定診断が困難で、造血幹細胞移植や急性白血病等の重症血液疾患に合併することが多く<sup>5-9)</sup>、また症状は一般的に急激な経過をたどるため早急な治療が必要とされている<sup>5,10)</sup>。一方、CPA は陳旧性肺結核等の器質的疾患を有する患者のほか、術後、放射線治療、肺炎球菌による感染症、糖尿病、膠原病、ステロイド治療時に発症し、治療に長期間を有するとされている<sup>11,12)</sup>。

MCFG はアステラス製薬により創製されたキャンディン系の注射用抗真菌薬である。真菌細胞壁の主要構成成分 (1, 3)- $\beta$ -D-glucan の合成酵素を特異的に阻害することにより、深在性真菌症の主要病原菌である *Candida* 属に対しては

\*長崎県長崎市坂本 1-7-1

Table 1. MCFG CPA study group

Investigator (representative)	Institution
Yoshitsugu Miyazaki	Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry (Department of Bioactive Molecules, National Institute of Infectious Diseases)
Naoyuki Miyashita	Division of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School Hospital
Ryoichi Amitani	Department of Pulmonary Medicine, Osaka Red Cross Hospital
Kenji Ogawa	Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital
Atsuyuki Kurashima	Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital (Department of Respiratory Medicine, Double-Barred Cross Hospital)
Toshiro Kiguchi	Department of Respiratory Medicine, Tachikawa Medical Center, Tachikawa General Hospital (Department of Respiratory Medicine, Kiguchi Internal Medicine Clinic)
Michiaki Mishima	Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital
Yuichi Inoue	Internal Medicine, Isahaya Health Insurance General Hospital
Hiroshi Saito	Department of Respiratory Medicine, Aichi Cancer Center, Aichi Hospital
Hiroyuki Taniguchi	Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital
Hirofumi Miyawaki	Department of Internal Medicine, Kagawa Prefectural Central Hospital
Kunihiko Yoshimura	Department of Respiratory Medicine, Toranomon Hospital
Akihiko Kawana	Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, Toyama Hospital (Second Department of Internal Medicine, National Defense Medical College Hospital)
Yosuke Aoki	Department of Laboratory Medicine, Saga University Hospital
Masao Tateyama	First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital, University of the Ryukyus
Yoshiro Mochizuki	Internal Medicine Department, National Hospital Organization, Himeji Medical Center
Yoshihiro Yamamoto	Department of Respiratory Medicine, Sasebo City General Hospital (Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital)
Tadashi Ishida	Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital
Yoshio Taguchi	Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
Takeshi Oguma	Department of Internal Medicine, Saitama Social Insurance Hospital (Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Municipal Hospital)
Hiroki Takahashi	Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University Hospital
Osamu Taguchi	Third Department of Internal Medicine, Mie University Hospital
Jiro Okimoto	Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Hospital (Center of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital)
Michiaki Horiba	Department of Chest Disease, Ogaki Municipal Hospital (General Internal Medicine, Goto Clinic)
Akitaka Iwagaki	First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College Hospital (Internal Medicine, Kinshukai Group, Hanwasumiyoshi Hospital)
Junichi Kadota	Department of Internal Medicine II, Oita University Hospital
Kiyoyasu Fukushima	Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefecture Tarami Hospital (Division of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital)
Yasumasa Dohtsu	Department of Medicine, Nagasaki Municipal Hospital (Department of Internal Medicine, Houseikai Hospital)
Atsushi Nagai	Department of Respiratory Medicine, Tokyo Women's Medical University Hospital
Atsuo Sato	Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital
Takefumi Saito	Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital
Katsuhiro Suzuki	Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center
Yasuhiro Yamazaki	Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Dohoku National Hospital
Masaru Oritsu	Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center
Hideki Nishiyama	Department of Respiratory Diseases, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

( ): Current Affiliation

殺菌的な作用を、また *Aspergillus* 属に対しては菌糸先端部を破裂させ菌糸伸長を強力に阻止する作用を示す<sup>13-20)</sup>。日米欧で開発が進められ、MCFG は *Candida* 属、*Aspergillus* 属による深在性真菌症に対して高い有効性を示し、また安全性にも優れていることが示された<sup>17, 20-31)</sup>。その結果、2002年に本邦において国産初の抗真菌薬として発売され、2005年には米国で、2008年には欧州にて承認されている。

MCFG に関しては、これまでに呼吸器科領域の臨床報告は少なくわれわれの治験成績論文<sup>28)</sup>と泉川らの論文<sup>32)</sup>があるの

みであり、多数例を対象に報告されたものはない。今回われわれは、2003年4月～2005年3月までの間にミカファンギン CPA 調査グループ 35 施設 (Table 1) において実施された市販後調査の成績をもとに呼吸器科領域における CPA に対する本薬剤の臨床効果を検討したのでここに報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象患者

本薬剤投与開始時にアスペルギルス症に起因すると考えられる臨床症状 [咳嗽, 喀痰, 血痰, 咯血, 発熱 (腋

下 37.0°C 以上)のいずれか], および炎症所見(CRP 高値, 白血球数増多, 赤沈亢進のいずれか)があり, かつ診断根拠として以下のいずれかの項目を満たす患者を CPA とし, 本調査の対象とした。

- ①病巣局所の真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌 (*Aspergillus* 属) が証明された患者
- ②胸部 X 線・CT 等により新たな陰影の出現や既存の陰影の増悪が確認され, かつ真菌の血清学的検査あるいは真菌学的検査からアスペルギルス症と疑われた患者
- ③胸部 X 線・CT 等によりアスペルギローマを疑わせる所見が認められた患者

なお本薬剤と, G-CSF 製剤, M-CSF 製剤,  $\gamma$ -グロブリン製剤および副腎皮質ステロイド薬 (全身投与) の同日 (24 時間以内) の投与開始が必要とされた患者は有効性の評価から除外した。

## 2. 調査方法

本調査は GPMSF 省令「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号)」に基づき, 中央登録方式でプロスペクティブに実施された。すなわち, 主治医が調査の対象患者を本薬剤投与開始前 (遅くとも投与開始後 24 時間以内) に症例登録票を用いて登録センターに FAX 又はインターネットにて登録し, 登録したすべての症例の必要な項目を調査票に記載した。

観察期間 (評価期間) は 12 週間とした。本薬剤を 12 週間以内に中止・終了した場合は, 投与終了 (中止) 時点を観察期間終了とした。

本薬剤の用法・用量は肺アスペルギルス症に対し, 通常 50~150 mg を 1 日 1 回点滴静注することとしたが, 重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて 1 日 300 mg まで増量できることとした。

主治医により調査票に記載された項目は, 患者背景 (性, 生年月日, 体重, 基礎疾患等), 治療状況 (本薬剤の投与量, 投与期間, 本薬剤投与 7 日前から使用されたすべての抗真菌薬, 抗細菌薬, 併用療法), 観察項目 (臨床症状・所見, 胸部 X 線・CT 等の画像所見, 真菌学的検査・病理組織学的検査, 真菌の血清学的検査の本薬剤投与開始時から観察期間終了時: 投与開始 12 週間までのデータ), 有害事象, ならびに有効性および安全性の評価であった。

## 3. 主治医による効果判定および安全性の評価の基準

### 1) 効果判定

主治医は, 臨床症状・所見の改善度, 胸部 X 線・CT 等の画像所見の改善度, 真菌学的効果, 真菌の血清学的検査所見の改善度のおおのこの 4 つの項目について以下の基準に従って評価をすることとした。

臨床症状・所見の改善度は, 臨床症状が消失し, かつ炎症所見が著明改善した場合は「著明改善」, 臨床症状・

所見が改善した場合は「改善」, 臨床症状・所見にほとんど改善が認められなかった場合は「不変」, 臨床症状・所見が増悪した場合は「悪化」と評価することとした。

胸部 X 線・CT 等の画像所見の改善度は, 陰影の消失が認められた場合は「消失」, 陰影の縮小が認められた場合は「改善」, 陰影に変化が認められなかった場合は「不変」, 既存の陰影の増悪もしくは新たな陰影の出現が認められた場合は「悪化」と評価することとした。

真菌学的効果は, 投与前の病巣からの検出真菌 (原因真菌) が投与中又は投与終了後 3 日目までに陰性化した場合は「消失 (推定消失を含む)」, 原因真菌が投与中又は投与終了後 3 日目までに定量的培養で減少した場合は「減少」, 原因真菌の菌量に変化がない場合は「不変」, 原因真菌の増加, もしくは投与前に検出されなかった原因真菌が投与開始後に複数回にわたり検出された場合や真菌の菌交代については, 「悪化 (増加)」として評価することとした。

真菌の血清学的検査所見の改善度は, 検査値が正常化 (陰性化) した場合は「陰性化」, 検査値が低下した場合は「改善」, 検査値に変化がない場合は「不変」, 検査値が上昇した場合は「悪化」と評価することとした。(1,3)- $\beta$ -D グルカン (ファンギテック G テスト,  $\beta$  グルカンテストワコー) およびガラクトマンナン抗原のカットオフ値は, それぞれ 20 pg/mL, 11 pg/mL, 1.5 とした。

なお, 以上の 4 項目において, 投与前又は投与後の検査が未実施等の理由により判定できない場合を「判定不能」とすることとした。

### 2) 安全性の評価

本薬剤との因果関係の有無にかかわらず, 本薬剤投与開始後に新たに発現又は悪化した徴候 (臨床検査値の異常変動を含む) は, 主治医によりすべて有害事象として取り上げられ, 可能な限り追跡調査が行われた。有害事象の重篤度は「軽微」, 「中等度 (軽微でなく, 重篤でもない)」および「重篤」の 3 段階, また, 有害事象と本薬剤との因果関係は「確実」, 「可能性大」, 「可能性有」, 「可能性小」, 「なし」および「不明」で評価され, 「なし」以外が副作用とされた。

## 4. 幹事会メンバーによる診断分類, 重症度評価および総合臨床効果判定

深在性真菌症を専門とする医師 6 名から成る幹事会を組織し, 診断分類, 重症度, 本薬剤の有効性を以下のように客観的に評価することとした。

### 1) 診断分類

臨床所見に加え, 胸部 X 線・CT 等により新たな陰影の出現や既存の陰影の増悪が確認され, そのうえ原因真菌が証明されるか, 又は真菌の血清学的検査あるいは真菌学的検査からアスペルギルス症と疑われた患者は CNPA (chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) を含む) とした。一方, 明らかな fungus ball

が認められ、画像に consolidation が認められない患者はアスペルギローマと分類した。幹事会でのこれらの診断結果を主治医にフィードバックし最終決定した。

## 2) 重症度評価

各症例の画像所見については、陰影の広がり1側肺の1/3までの場合を「軽症」、陰影の広がり1側肺の1/3~2/3までの場合を「中等症」、陰影の広がり1側肺の2/3以上の場合を「重症」と分類した。次に、画像所見の重症度が軽症の場合を1点、中等症を2点、重症を3点とスコア化し、さらに年齢が男性70歳以上、女性75歳以上の場合、BUNが21 mg/dL以上または脱水を有する場合、PaO<sub>2</sub>が60 mmHg以下の場合をそれぞれ1点とし、合計点が1~3点を「軽症例」、4~6点を「重症例」と定義した。

## 3) 総合臨床効果判定

主治医による4つの項目の効果判定の妥当性について、症例個々に胸部X線の画像等をもとに再検討が行われた。この結果は、主治医にフィードバックされ、調整のうえ最終評価を決定した。

また、アスペルギルス症の臨床効果判定の初めての試みとして、幹事会メンバーにて、調査開始前に臨床症状・所見の改善度、胸部X線・CT等の画像所見の改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的検査所見の改善度、それぞれの改善度判定の結果をもとに総合臨床効果判定基準を作成し、総合臨床効果判定を行った。これは、臨床症状・所見の改善度を基盤として考案されたもので、臨床症状・所見が改善した場合、残りの画像所見、真菌学的効果、血清学的検査所見の3つの指標のいずれかが改善すれば、総合臨床効果は「有効」とした。但し、3つの指標のうち1つでも悪化がみられる場合は、臨床症状・所見が改善しても病状が改善したとは言えないことから、総合臨床効果は「無効」とした。

臨床症状・所見が「不変」や「判定不能」の場合は、画像所見が改善していなければ総合臨床効果は「無効」とした。また、画像所見が改善しても、真菌学的効果、血清学的検査所見のいずれかが悪化した場合も病状が改善したとは言えないため、総合臨床効果は「無効」とした。

このうち、アスペルギローマと考えられる症例については、ELISA法を用いたガラクトマンナン抗原は陰性を示すことが多く<sup>33)</sup>、またアスペルギルス抗体は治療により変化しないことから、血清学的検査所見は評価指標として用いなかった。したがって、アスペルギローマについては、臨床症状・所見、画像所見、真菌学的効果の3つの指標から総合臨床効果を判定することとし、なかでも画像所見をより重視することとした。

## 5. 統計解析

群間の比較検討は $\chi^2$ 検定またはCochran-Armitage検定を用い、両側検定で5%を有意水準とした。

## II. 結 果

### 1. 患者背景

35施設より109例のデータが収集され、CPAの診断が確認できなかった症例および併用薬投与の規定に違反した症例18例を除く91例を有効性解析対象例とした。

Table 2に有効性解析対象例91例の患者背景の分布を示した。診断名の分布はCNPA 62.6% (57例)、アスペルギローマ 37.4% (34例)であった。性別は男性68.1% (62例)、女性31.9% (29例)で、年齢は「65歳以上79歳以下」が53.8% (49例)と最も多く、最高齢は90歳、平均年齢は68歳であった。体重は平均43.6 kgであった。また、全症例の97.8% (89例)が何らかの基礎疾患を有し、そのなかでは「結核の後遺症」が最も多く30.3% (27例)を占めた。その他の基礎疾患としては、「非結核性抗酸菌症」、「慢性閉塞性肺疾患 (COPD)」、「肺炎 (病原体不明)」が多かった。

なお、治療方法別の有効性、安全性の検討を行うため、本論文ではMCFG単独で治療した群 (単独群) と他の抗真菌薬を併用して治療した群 (併用群) に分類して結果を示した。診断名、性、年齢、体重、基礎疾患それぞれについて、単独群、併用群別の分布を見たところ、両群に差はみられなかった。

投与期間の平均は、単独群32.6日、併用群53.6日であり、併用群では86.0% (37/43例)が4週間を超えて治療がなされていた。平均1日投与量は単独群が169.9 mg/日、併用群が193.3 mg/日であった。併用された抗真菌薬は、itraconazole (ITCZ) が90.7% (39/43例)、amphotericin-B (AMPH-B) が25.6% (11/43例)であった。

画像所見に基づく重症度 (軽症、中等症、重症) の分布は、それぞれ単独群で43.8% (21/48例)、33.3% (16/48例)、22.9% (11/48例)、併用群で25.6% (11/43例)、41.9% (18/43例)、32.6% (14/43例)であった。重症度スコアは、1~3点の軽症例、4~6点の重症例がそれぞれ単独群で75.0% (36/48例)、25.0% (12/48例)、併用群で69.8% (30/43例)、30.2% (13/43例)であった。

### 2. 有効性

#### 1) 総合臨床効果

真菌症以外の感染症による症状もある等、有効性評価が不能であった11例を除く80例の有効率は、63.8% (51/80例)で、診断名ごとの有効率は、CNPA 62.0% (31/50例)、アスペルギローマ66.7% (20/30例)であった。

抗真菌薬併用の有無別有効率は、単独群57.1% (24/42例)、併用群71.1% (27/38例)であった (Table 3)。総合臨床効果判定の指標であるおのおのの症状・所見の改善率を見たところ、単独群では、臨床症状・所見の改善率が63.4% (26/41例)、画像所見の改善率が36.6% (15/41例)、真菌学的効果の改善率が54.5% (6/11例)、真菌

Table 2. Patient profiles in monotherapy versus combination therapy

Variable/category		Number of patients n = 91 (%)	Micafungin monotherapy n = 48 (%)	Antifungal combination therapy n = 43 (%)	Statistical test
Diagnosis	CNPA	57 (62.6)	29 (60.4)	28 (65.1)	N.S.
	Aspergilloma	34 (37.4)	19 (39.6)	15 (34.9)	
Gender	Male	62 (68.1)	30 (62.5)	32 (74.4)	N.S.
	Female	29 (31.9)	18 (37.5)	11 (25.6)	
Age (years)	24 to 64	31 (34.1)	12 (25.0)	19 (44.2)	N.S.
	65 to 79	49 (53.8)	29 (60.4)	20 (46.5)	
	80 to 90	11 (12.1)	7 (14.6)	4 (9.3)	
	Mean ± SD	67.8 ± 11.4	69.7 ± 10.3	65.6 ± 12.3	
Body weight (kg)	Mean ± SD	43.6 ± 9.5	44.2 ± 10.4	43.1 ± 8.6	
Underlying disease *	Absent	2 (2.2)	1 (2.1)	1 (2.3)	N.S.
	Present	89 (97.8)	47 (97.9)	42 (97.7)	
	Main underlying disease				N.S.
	Tuberculosis sequela	27 (30.3)	14 (29.8)	13 (31.0)	
	Non-tuberculous mycobacteriosis	15 (16.9)	10 (21.3)	5 (11.9)	
COPD	12 (13.5)	6 (12.8)	6 (14.3)		
Pneumonia (pathogen unknown)	12 (13.5)	5 (10.6)	7 (16.7)		
Duration of treatment (days)	4 to 14	15 (16.5)	11 (22.9)	4 (9.3)	p = 0.0005
	15 to 28	16 (17.6)	14 (29.2)	2 (4.7)	
	29 to 84	60 (65.9)	23 (47.9)	37 (86.0)	
	Mean ± SD	42.5 ± 24.9	32.6 ± 20.7	53.6 ± 24.6	
Mean daily micafungin dose (mg)	≤ 150	58 (63.7)	35 (72.9)	23 (53.5)	N.S.
	≤ 300	33 (36.3)	13 (27.1)	20 (46.5)	
	Mean ± SD	181.0 ± 58.2	169.9 ± 55.1	193.3 ± 59.6	
Type of concomitant antifungal drug †	Itraconazole §	39 (42.9)	— —	39 (90.7)	
	Amphotericin-B	11 (12.1)	— —	11 (25.6)	
Imaging-based severity	Mild	32 (35.2)	21 (43.8)	11 (25.6)	N.S.
	Moderate	34 (37.4)	16 (33.3)	18 (41.9)	
	Severe	25 (27.5)	11 (22.9)	14 (32.6)	
Severity score ‡	1 to 3	66 (72.5)	36 (75.0)	30 (69.8)	N.S.
	4 to 6	25 (27.5)	12 (25.0)	13 (30.2)	

\*: Some patients had more than 1 underlying disease.

†: Both itraconazole and amphotericin-B were administered to 7 patients.

‡: Total score calculated from imaging, age, BUN, and PaO<sub>2</sub> points; each point is defined as follows:

Imaging: 1 point for mild cases, 2 points for moderate cases, and 3 points for severe cases.

Age: 1 point for males aged 70 years or older and females aged 75 years or older.

BUN: 1 point for patients with BUN of 21 mg/dL or more, or dehydration.

PaO<sub>2</sub>: 1 point for PaO<sub>2</sub> of 60 mmHg or less.

§: Dose range of itraconazole was 50–400 mg/day. (Mean ± SD: 213.2 ± 82.6 mg/day)

||: Chi-square test for monotherapy vs. combination therapy.

の血清学的検査所見の改善率が40.0% (6/15例)であった。画像所見は22例が「不変」であったが、このうち9例は臨床症状・所見が改善しており [9例中1例は他の2所見 (真菌学的効果, 血清学的検査所見) も「消失又は陰性化」, 別の1例は血清学的検査所見も「改善」], 総合臨床効果は有効と判断された。

一方併用群では, 臨床症状・所見の改善率が65.8% (25/38例), 画像所見の改善率が39.5% (15/38例), 真菌学的効果の改善率が55.6% (10/18例), 真菌の血清学的

検査所見の改善率が36.4% (4/11例)であった。画像所見は20例が「不変」であったが、このうち12例は臨床症状・所見が改善しており (12例中4例は真菌学的効果も「消失」, 別の6例は血清学的検査所見も「改善」), 総合臨床効果は有効と判断された。

2) 本薬剤投与期間別, 抗真菌薬の併用開始時期別の総合臨床効果

本薬剤の投与期間別の有効率は, 単独群では「14日以下」の群で42.9% (3/7例), 「15~28日以下」の群で78.6%

Table 3. Overall efficacy rate and improvement in clinical symptoms/findings, imaging findings, mycological efficacy, or serological fungal findings

Variable/category		Number of patients	Responders		Non-responders		Overall efficacy	
			Marked improvement	Improvement	No change	Aggravation		
All		80	51		29		63.8%	(51/80)
CNPA		50	31		19		62.0%	(31/50)
Aspergilloma		30	20		10		66.7%	(20/30)
Micafungin monotherapy	Overall clinical efficacy	42	24		18		57.1%	(24/42)
	Clinical symptoms/findings	41	2	24	9	6	63.4%	†
	Imaging findings	41	0	15	22	4	36.6%	†
	Mycological efficacy	11	6*	0	4	1	54.5%	†
	Serological fungal findings	15	3	3	7	2	40.0%	†
Antifungal combination therapy	Overall clinical efficacy	38	27		11		71.1%	(27/38)
	Clinical symptoms/findings	38	0	25	12	1	65.8%	†
	Imaging findings	38	0	15	20	3	39.5%	†
	Mycological efficacy	18	10	0	7	1	55.6%	†
	Serological fungal findings	11	0	4	5	2	36.4%	†

\*: Fungal eradication or negative conversion.

†: Improvement in clinical symptoms/findings, imaging findings, mycological efficacy, or serological fungal findings.

Table 4. Overall efficacy by micafungin duration

Variable/category		All patients (n = 80) (%)	Micafungin monotherapy (n = 42) (%)	Antifungal combination therapy (n = 38) (%)
Duration of treatment (days)	≤ 14	3/9 (33.3)	3/7 (42.9)	0/2 (0.0)
	15 to 28	11/15 (73.3)	11/14 (78.6)	0/1 (0.0)
	≥ 29	37/56 (66.1)	10/21 (47.6)	27/35 (77.1)

Numbers in parentheses represent response.

Table 5. Overall efficacy by concomitant antifungal therapy timing

Timing of concomitant antifungal		Responders	Non-responders	Overall efficacy (%)
	Before micafungin use (n = 20)	15	5	75.0
	Concurrently with micafungin use (n = 4)	3	1	75.0
	After micafungin use (n = 14)	9	5	64.3
All (n = 38)		27	11	71.1

(11/14 例), 28 日を超えて使用された群で 47.6% (10/21 例)であった。一方, 併用群は 38 例中 35 例が 28 日を超えて本薬剤が投与されており, これらの群における有効率は 77.1% (27/35 例)であった (Table 4)。

併用薬の併用開始時期について見たところ, 38 例中 20 例 (いずれも ITCZ 経口)が本薬剤投与開始前から使用, 4 例 (ITCZ 経口 3 例, AMPH-B 注射 1 例)が本薬剤と同時に投与開始, 14 例 (ITCZ 経口 8 例, AMPH-B 注射 4 例, AMPH-B 吸入 2 例)が本薬剤投与開始 7 日後以降から併用開始されており, それぞれ有効率は 75.0%, 75.0%, 64.3%であった (Table 5)。

### 3) 重症度スコア, 投与量別の有効率

病態の重症度によって投与量が異なると考えられたた

め, 重症度スコアを平均 1 日投与量別に分類し, おおのの有効率を検討した。

重症度スコア別に本薬剤の平均 1 日投与量を「150 mg 以下」群と「150 mg 超」群に分けそれぞれの有効率を Table 6 に示した。スコアが 1~3 点の軽症例では, 「150 mg 以下」群の有効率は 69.8% (30/43 例), 「150 mg 超」群の有効率は 68.4% (13/19 例)と差はなく, 単独群, 併用群別に見た場合, 単独「150 mg 以下」群が 65.4% (17/26 例), 単独「150 mg 超」群が 71.4% (5/7 例), 併用「150 mg 以下」群が 76.5% (13/17 例), 併用「150 mg 超」群が 66.7% (8/12 例)であった。スコアが 4~6 点の重症例は, 全例では「150 mg 以下」群が 28.6% (2/7 例), 「150 mg 超」群が 54.5% (6/11 例)と「150 mg 超」群の有効



Table 6. Overall efficacy by severity score

Variable/category		All patients (n = 80) (%)	Micafungin monotherapy (n = 42) (%)	Antifungal combination therapy (n = 38) (%)
Severity score	Mean daily dose of micafungin (mg/day)			
1 to 3 (mild illness)	≤ 150	30/43 (69.8)	17/26 (65.4)	13/17 (76.5)
	> 150	13/19 (68.4)	5/7 (71.4)	8/12 (66.7)
4 to 6 (severe illness)	≤ 150	2/7 (28.6)	1/5 (20.0)	1/2 (50.0)
	> 150	6/11 (54.5)	1/4 (25.0)	5/7 (71.4)

Numbers in parentheses represent response.

Table 7. Adverse drug reaction profile (safety analysis set)

Type of adverse drug reaction*		Number of patients	Severity of illness		
			Serious	Moderate	Mild
Micafungin monotherapy n = 61	Abnormal hepatic function (AST, ALT, $\gamma$ -GTP, or Bil increased)	13 (20)	(0)	(8)	(12)
	Renal impairment	2 (2)	(1)	(1)	(0)
	Lymphocyte count decreased	2 (2)	(0)	(0)	(2)
	Others <sup>1)</sup>	8 (11)	(0)	(4)	(7)
	Total	22 † (35)	(1)	(13)	(21)
Incidence of adverse drug reactions		36.1%			
Antifungal combination therapy n = 48	Abnormal hepatic function (ALP increased, etc.)	5 (5)	(0)	(0)	(5)
	Rash	3 (3)	(0)	(0)	(3)
	Nausea	2 (2)	(0)	(1)	(1)
	Others <sup>2)</sup>	7 (12)	(2)	(2)	(8)
	Total	14 † (22)	(2)	(3)	(17)
Incidence of adverse drug reactions		29.2%			

Numbers in parentheses represent the number of reported adverse drug reactions.

\*: This table lists adverse drug reactions in 2 or more cases.

†: Including some patients with two or more adverse drug reactions.

Breakdown of 1): The following event was observed: thrombocytopenia, vertigo, angiopathy, rash, injection site extravasation, oedema peripheral, blood potassium increased, eosinophil count increased, protein total decreased, platelet count increased, and eosinophil percentage increased.

Breakdown of 2): The following event was observed: pseudomembranous colitis, hemolytic anemia, vomiting, injection site erythema, injection site pain, injection site warmth, pyrexia, blood chloride decreased, blood sodium decreased, lymphocyte count decreased, white blood cell count decreased, and platelet count increased.

率が高く ( $p = 0.2796$ ), 単独群, 併用群別の有効率は, 単独「150 mg 以下」群が 20.0% (1/5 例), 単独「150 mg 超」群が 25.0% (1/4 例), 併用「150 mg 以下」群が 50.0% (1/2 例), 併用「150 mg 超」群が 71.4% (5/7 例)であった。

### 3. 安全性

#### 1) 副作用発現頻度

単独群 61 例のうち 22 例 (36.1%) に 35 件の副作用が認められた (Table 7)。

2 件以上認められた副作用として, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, Bil の各増加を含む肝機能異常関連 20 件が 13 例に, 腎

Table 8. Profile of adverse drug reactions by age and mean daily micafungin dose (safety analysis set)

Variable/category		Micafungin monotherapy				Antifungal combination therapy			
		Number of patients	Number of patients with any adverse drug reaction	Incidence (%)	Statistical test	Number of patients	Number of patients with any adverse drug reaction	Incidence (%)	Statistical test
Number of patients (n = 109)		61	22	36.1	—	48	14	29.2	—
Age (years)	24 to 64	17	6	35.3	N.S.*	21	6	28.6	N.S.*
	65 to 79	36	12	33.3		23	8	34.8	
	80 to 90	8	4	50.0		4	0	0.0	
Mean daily dose of micafungin (mg/day)	≤ 150	48	18	37.5	N.S.†	29	10	34.5	N.S.†
	> 150	13	4	30.8		19	4	21.1	

\*: Cochran-Armitage test

†: Chi-square test

N.S.: No significant difference

機能障害, リンパ球数減少各2件が各2例に認められた。重篤度別では重篤が1件(腎機能障害), 中等度が13件, 軽微が21件であり, 本薬剤との因果関係は確実が4件(腎機能障害, 血管障害, 注射部位血管外漏出, 末梢性浮腫), 可能性大が6件, 可能性有が6件, 可能性小・不明が19件であった。重篤であった腎機能障害は, 投与前に0.73 mg/dLであった血清クレアチニンが投与開始8日目に2.02 mg/dLに上昇したが, 投与中止後3日目に0.81 mg/dLまで回復した症例であり, 本薬剤との因果関係は確実であった。

一方, 併用群では対象症例48例中14例(29.2%)に22件の副作用が認められた。重篤度別では, 重篤が2件(偽膜性大腸炎, 溶血性貧血), 中等度が3件, 軽微が17件であり, 本薬剤との因果関係は確実が5件(悪心, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注射部位熱感, 発熱), 可能性大が2件, 可能性有が4件, 可能性小・不明が11件であった。

## 2) 年齢, 用量別副作用発現頻度の検討

副作用発現頻度を年齢別, 平均1日投与量別に検討した(Table 8)。単独群において, 年齢別では, 「65歳未満」が35.3% (6/17例), 「65歳以上79歳以下」が33.3% (12/36例), 「80歳以上」が50.0% (4/8例)と, 例数は少ないものの80歳以上の高齢者で副作用発現症例率が最も高かったが, 年齢と副作用発現症例率との間に関連性は認められなかった。なお, 80歳以上の4例にみられた副作用は肝機能異常2件, リンパ球数減少1件, 前述した腎機能障害1件であったが, 腎機能障害以外はいずれも軽微で, また肝機能異常1件とリンパ球数減少1件は主治医より本薬剤との因果関係は「不明」と判断されていた。残りの肝機能異常1件は本薬剤との因果関係も「可能性大」と判断されていた。

併用群においては, 「65歳未満」が28.6% (6/21例), 「65歳以上79歳以下」が34.8% (8/23例), 「80歳以上」が0.0% (0/4例)であり, 一定の傾向はみられなかった。

副作用発現までの平均1日投与量「150 mg/日以下」と「150 mg/日超」別の副作用発現症例率は単独群でそれぞれ37.5% (18/48例), 30.8% (4/13例), 併用群でそれぞれ34.5% (10/29例), 21.1% (4/19例)であり, 投与量と副作用発現率との間に関連性は認められなかった。なお, 単独群で「150 mg/日超」が投与された13例のうち4例に認められた副作用は, AST増加, ALT増加, 血中ALP増加を含む肝機能異常6件のほか, リンパ球数減少1件, 好酸球百分率増加1件, 血小板数増加1件, 総蛋白減少1件であった。中等度の肝機能異常2件を除き, いずれも軽微な副作用と判断された。中等度の肝機能異常2件(AST増加, ALT増加)は, 同一症例に発現しており, 投与前に40 U/L, 36 U/LであったAST, ALTが投与開始4日目に199 U/L, 175 U/Lとなり投与が中止されていた。本薬剤との因果関係は「可能性有」で, 併用薬による影響も考えられるとの判断がされていた。

## III. 考 察

MCFGはこれまでの *in vitro*, *in vivo* 試験において, *Candida* 属のみならず, *Aspergillus* 属への有用性が確認されている<sup>14, 18, 34-39</sup>)。今回, われわれはMCFGの市販後調査においてCPAの症例を109例収集することができた。このような多数例でのMCFGの臨床効果の検討は初めての報告である。有効性評価が不能であった11例を除くCPA 80例に対するMCFGの有効率は63.8%であり, 単独群42例においても57.1%の治療効果が得られた。Hopeらの報告に示されるように<sup>12)</sup>, 一般的にCPAのなかでも病理学的には菌糸が空洞周囲に進展しないものがアスペルギローマと定義されているが, 実際の臨床例ではアスペルギローマとCNPAとの境界が明確でない症例も多く, これらは連続性のある一連の過程として捉えるべきとの考えもある。これらのことから, 本調査では幹事会メンバーが画像所見をもとにCNPAとアスペルギローマの診断分類を統一的にを行い, またそれぞれに対するMCFGの有効性を評価したところ, CNPAで



62.0% (31/50 例), アスペルギローマで 66.7% (20/30 例)であった。治験時の臨床試験では, CNPA で 75.0% (6/8 例), アスペルギローマで 62.5% (10/16 例)の臨床効果が得られており<sup>28)</sup>, 本調査と治験時の臨床試験成績では差は認められなかった。また, 本調査において CNPA の有効例 31 例, アスペルギローマの有効例 20 例のうち, 画像所見の改善がそれぞれ 77.4% (24/31 例), 30.0% (6/20 例)に認められていた。治験時の臨床試験と, 方法や患者背景, 用量設定, 検討時期などが異なり厳密な比較はできないものの, 各疾患に対する本薬剤の有効性が確認できた成績と考えられた。

本薬剤の添付文書では, アスペルギルス症に対する用法・用量は 50~150 mg (重症又は難治性アスペルギルス症には 300 mg まで増量可能)とされている。CPA 80 例に対する本薬剤の投与状況と有効率の関係について検討したところ, 軽症例では投与量別の有効率に差はみられなかった。一方, 重症例では「150 mg 以下」群, 「150 mg 超」群の有効率がそれぞれ 28.6% (2/7 例), 54.5% (6/11 例)であり, 有意差は認められないものが高投与量での治療が有用である可能性が考えられた。但し, 重症例は全体の 22.5% (18/80 例)と少なく, 今回十分な検討ができなかったため, 症状の重症度と投与量, 治療方法 (単独治療又は他の抗真菌薬との併用治療)と有効性との関係については, 今後さらに多数例による臨床検討が望まれる。

投与期間別の有効率を見ると, 単独群では「14 日以下」投与群では 42.9%, 「15~28 日以下」投与群では 78.6% の有効率であった。本調査では主治医により MCFG の投与継続又は中止が判断されていたため, 投与期間と有効率の関係について論じることは難しいが, 初期効果を見るうえで 14 日以上は必要と考えられた。但し, 28 日を超える症例においては, 単独群では 47.6% (10/21 例)であったことから, ある一定の期間において回復がみられない場合は, 他の抗真菌薬の併用等を考慮する必要がある可能性を示唆する結果と考えられた。

MCFG に代表されるキャンディン系抗真菌薬は, アゾール系抗真菌薬や AMPH-B とは作用機序が異なるため, その併用効果が期待される。これまで *in vitro* や *in vivo* におけるキャンディン系抗真菌薬とアゾール系抗真菌薬や AMPH-B との併用効果は幾つか報告されており<sup>40-44)</sup>, また近年, 臨床においても併用による有用性も報告されてきている<sup>32, 45, 46)</sup>。今回の調査では併用群における有効率は 71.1% (27/38 例)と高く, 上記の報告を支持する成績が得られた。さらに, 併用薬剤の開始時期を見たところ, 38 例中 20 例 (52.6%) (いずれも ITCZ 経口薬)が本薬剤投与前から使用されており, これらの群における MCFG の有効率は 75.0% (15/20 例)であった。一方, MCFG 先行投与で ITCZ や AMPH-B を追加併用した場合は 64.3% (9/14 例), 他の抗真菌薬と同時に投与した場

合は 75.0% (3/4 例)の有効率が得られた。アスペルギルス症に対する IDSA のガイドラインでは, CNPA やアスペルギローマに対する primary therapy もしくは肺切除術に対する alternative therapy として, ITCZ のようなトリアゾール系薬剤の使用が推奨されている<sup>47)</sup>。本調査でも, MCFG 投与前の半数以上の患者において ITCZ が経口投与されていた。われわれの今回の成績は ITCZ 単独投与では効果が不十分でも, 本薬剤との併用治療を行うレジメンに変更することにより, 高い有効率が得られる可能性を示しているものと思われる。

MCFG の安全性については, 単独群 61 例に認められた 22 例 35 件の副作用のうち (副作用発現率 36.1%), 主なものは肝機能異常であった。肝機能異常の副作用は, いずれも重篤でなく本薬剤との因果関係が「確実」と判定されたものはなかった。深在性真菌症患者 70 例を対象とした治験時には, 21 例に 33 件の副作用が発現し (副作用発現率 30.0%), 主なものは肝逸脱酵素増加,  $\gamma$ -GTP 増加, 血中 ALP 増加, BUN 増加, 血中クレアチニン増加であり, いずれも重篤なものではなかったことが報告されている<sup>28)</sup>。今回, 治験時よりもさまざまな患者背景を有する CPA を対象としたが, 副作用の種類, 程度に治験時の状況と大きな差異は認められなかった。

副作用発現に影響を及ぼすと考えられる年齢や投与量の観点から副作用発現率をみたが, 単独群, 併用群ともに, 副作用発現症例率と加齢, 投与量の増加との間に明らかな関係は認められなかった。さらに本調査では, 単独群のうち, 治験では検討されなかった 80 歳以上の高齢者 8 例中 4 例, また「150 mg/日超」用量が使用された 13 例中 4 例に発現した副作用の内容も検討したが, 80 歳以上の高齢者に認められた腎機能障害 1 件を除き, 特に問題となる副作用は認められなかった。

以上, 今回の調査結果より, 肺アスペルギルス症に対して MCFG 単独で有効, また特に重症例ではアゾール系抗真菌薬や AMPH-B との併用治療による有用性が示された。安全性に関しても, 加齢や用量依存的な副作用発現症例率の上昇はみられず, 80 歳を超える高齢者や 150 mg/日を超える用量でも重篤な副作用は 1 件のみであった。

これらの成績から, MCFG は CPA に対する有用な治療薬と考えられた。

#### 謝 辞

長崎大学病院 第二内科の掛屋弘先生, 泉川公一先生には, 本成績を纏めるにあたって多大なるご支援をいただきましたことに厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Clark T A, Hajjeh R A: Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569-74
- 2) Marr K A, Carter R A, Crippa F, Wald A, Corey L:

- Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17
- 3) Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I: Epidemiology of visceral mycoses in patients with leukemia and MDS—Analysis of the data in annual of pathological autopsy cases in Japan in 1989, 1993, 1997 and 2001—. *Nippon Ishinkin Gakai Zasshi* 2006; 47: 15-24
  - 4) Koch S, Hohne F M, Tietz H J: Incidence of systemic mycoses in autopsy material. *Mycoses* 2004; 47: 40-6
  - 5) Denning D W: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803
  - 6) Lin S J, Schranz J, Teutsch S M: Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66
  - 7) Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukila-kahkola P, et al: Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 801-8
  - 8) Chamilo G, Luna M, Lewis R E, Bodey G P, Chemaly R, Tarrand J J, et al: Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9
  - 9) Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vazquez L, Sanz G F, et al: Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002; 116: 475-82
  - 10) Kristan S S, Kern I, Music E: Invasive pulmonary aspergillosis. *Respiration* 2002; 69: 521-5
  - 11) Denning D W, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): S265-80
  - 12) Hope W W, Walsh T J, Denning D W: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl 1): S207-38
  - 13) Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Takasugi H, Maki K, Tawara S, et al: FK463, a novel water-soluble echinocandin lipopeptide: synthesis and antifungal activity. *J Antibiot* 1999; 52: 674-6
  - 14) Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, et al: In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 57-62
  - 15) Hatano K, Morishita Y, Nakai T, Ikeda F: Antifungal mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot* 2002; 55: 219-22
  - 16) Chandrasekar P H, Sobel J D: Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-8
  - 17) 河野 茂, 掛屋 弘, 宮崎義継: 新規キャンディン系抗真菌薬。日治療会誌 2002; 50: 839-47
  - 18) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 森下佳彦, 牧 克之, 俵 修一, 他: キャンディン系真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日治療会誌 2002; 50: 8-19
  - 19) 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。日治療会誌 2002; 50: 20-9
  - 20) 池田文昭: キャンディン系抗真菌薬ミカファンギン。日本医真菌学会雑誌 2005; 46: 217-22
  - 21) Ikeda F, Tanaka S, Ohki H, Matsumoto S, Maki K, Katashima M, et al: Role of micafungin in the antifungal armamentarium. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1263-75
  - 22) Kuse E R, Chetchotisakd P, da Cunha C A, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27
  - 23) Pappas P G, Rotstein C M, Betts R F, Nucci M, Talwar D, De Waele J J, et al: Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-93
  - 24) Sirohi B, Powles R L, Chopra R, Russell N, Byrne JL, Prentice H G, et al: A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 47-51
  - 25) de Wet N T E, Bester A J, Viljoen J J, Filho F, Suleiman J M, Ticona E, et al: A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899-907
  - 26) Seibel N L, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al: Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3317-24
  - 27) Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullan K M, Vazques J, Anaissie E J, et al: International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 654-61
  - 28) Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, et al: A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 372-9
  - 29) de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz E F, Della Negra M, et al: A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 842-9
  - 30) van Burik J A, Ratanatharathorn V, Stepan D E, Miller C B, Lipton J H, Vesole D H, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group: 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

- 31) Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D; FK463 South African Study Group: Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 475-81
- 32) Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, et al: Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Medical Mycology* 2007; 45: 273-8
- 33) Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S: Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000; 39: 209-12
- 34) 小林寅喆, 鈴木真言, 雑賀 威, 池田文昭, 堀 康宏, 松本 哲, 他: 臨床分離 *Candida* 属および *Aspergillus* 属真菌の micafungin 感受性。日化療会誌 2008; 56: 344-52
- 35) 小林寅喆, 若杉昌宏, 池田文昭, 長谷川美幸, 鈴木真言, 堀田久範, 他: 臨床分離 *Candida* 属および *Aspergillus* 属真菌の micafungin 感受性。日化療会誌 2006; 54: 308-14
- 36) 池田文昭, 中井 徹, 若杉昌宏, 堀田久範, 樋口貞夫, 小林寅喆: 新鮮臨床分離 *Candida* 属, *Aspergillus* 属株の micafungin に対する感受性。日化療会誌 2003; 51: 485-9
- 37) Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, Maki K, Watanabe E, Tawara S, et al: Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 614-8
- 38) Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, Hatano K, Ushitani T, Ikeda F, et al: Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 619-21
- 39) Maesaki S, Hossain M A, Miyazaki Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S: Efficacy of FK463, a (1, 3)- $\beta$ -D-glucan synthase inhibitor, in disseminated azole-resistant *Candida albicans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1728-30
- 40) Marr K: Combination antifungal therapy: where are we now, and where are we going? *Oncology* 2004; 18: 24-9
- 41) Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi A A, Kelaher A M, Lyman C A, Casler H E, et al: Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003; 187: 1834-43
- 42) Luque J C, Clemons K V, Stevens D A: Efficacy of micafungin alone or in combination against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1452-5
- 43) Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex J H: In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against aspergillus and fusarium spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245-7
- 44) 二木芳人, 吉田耕一郎, 松島敏春, 中島正光, 中井徹, 大友寿美, 他: Micafungin と amphotericin B, itraconazole および fluconazole との併用効果。日化療会誌 2002; 50: 58-67
- 45) Maertens J, Glasmcher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal B H, et al: Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888-97
- 46) Marr K A, Boeckh M, Carter R A, Kim H W, Corey L: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802
- 47) Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyiannis D P, Kieren A, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60

## Clinical efficacy and safety of micafungin, a novel echinocandin antifungal drug, in pulmonary aspergillosis in a postmarketing setting

Shigeru Kohno<sup>1)</sup>, Yoshihito Niki<sup>2)</sup>, Ryoichi Amitani<sup>3)</sup>, Kenji Ogawa<sup>4)</sup>,  
Atsuyuki Kurashima<sup>5)</sup> and Yoshitsugu Miyazaki<sup>6)</sup>

Micafungin CPA Study Group

<sup>1)</sup> Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Medical Science, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine, Osaka Red Cross Hospital

<sup>4)</sup> Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Higashi Nagoya National Hospital

<sup>5)</sup> Department of Respiratory Medicine, Fukujūji Hospital

<sup>6)</sup> Department of Bioactive Molecules, National Institute of Infectious Diseases

Clinical efficacy and safety of micafungin(MCFG) in chronic pulmonary aspergillosis(CPA) were evaluated based on postmarketing survey data on 109 subjects from 35 medical institutions.

Of these, 18 not diagnosed with CPA or violating specifications on concomitant drugs were excluded from clinical efficacy evaluation. Apart from 11 nonevaluable subjects, the overall efficacy in 80 was 63.8% (51/80). Overall efficacy by diagnosis was 62.0% (31/50) with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) and 66.7% (20/30) with aspergilloma. Overall efficacy was 57.1% (24/42) in the MCFG monotherapy group and 71.1% (27/38) in the antifungal combination therapy group. No apparent differences were seen in overall efficacy by dose among those mildly ill, i.e., 69.8% (30/43) for doses of  $\leq 150$  mg vs. 68.4% (13/19) for doses of  $> 150$  mg. Observed overall efficacy for doses of  $\leq 150$  mg was moderately lower than that for doses of  $> 150$  mg among those who were very ill, i.e., 28.6% (2/7) vs. 54.5% (6/11).

Total of 35 adverse drug reactions(ADRs) were observed in 22 of 61 subjects (36.1%) in the MCFG monotherapy group. The most common ADR was abnormal hepatic function, although none of the cases were serious or considered to have a definite causal relationship to MCFG. Of the 35 adverse drug reactions, only 1 case of renal impairment was serious and considered to have a definite causal relationship to MCFG. Aging and higher dosage did not affect ADR incidence.

These results indicate that MCFG has favorable efficacy and safety profiles in the treatment of CPA in a postmarketing setting.