

# *Candida* 属および *Aspergillus* 属に対する caspofungin の感受性調査（追加報告）

## —特定使用成績調査—

上野 理恵<sup>1)</sup>・池田 秀敏<sup>2)</sup>・小川 真実<sup>3)</sup>・東辻 雄平<sup>1)</sup>  
服部 純子<sup>1)</sup>・吉成 智子<sup>4)</sup>・前川慎一郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> MSD 株式会社メディカルアフェアーズ\*

<sup>2)</sup> 同 ファーマコビジランス

<sup>3)</sup> 同 非臨床開発部

<sup>4)</sup> 同 臨床開発部

受付日：2018年12月25日 受理日：2019年5月21日

Caspofungin (CPF) における市販後調査の一環として、2012年から2014年まで3年間のCPFに対する感受性調査結果を報告した(日化療会誌 2017; 65: 17-26)。その後2015年から2016年の2年間に日本国内で真菌感染症が疑われた患者より分離された *Candida* 属6菌種および *Aspergillus* 属4菌種のCPFに対する感受性を測定し、2012年から5年間の結果として集計した。感受性測定は Clinical and Laboratory Standards Institute の微量液体希釈法 M27-A3 および M38-A2 に従って実施し、*Candida* 属の感受性クライテリアは M27-S3 に従った。

2015年および2016年における分離株の感受性結果では、*Candida albicans* (50株/年)、*Candida parapsilosis* (30株/年)、*Candida glabrata* (30株/年) および *Aspergillus fumigatus* (50株/年) に対するCPFのMIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>) はいずれの年も、それぞれ0.25, 2, 0.5, 0.25 μg/mLであった。また、2012年から2014年の3年間を加えた、5年間の集計では、上記以外の菌種 (*Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* および *Aspergillus terreus*) も含めて、各菌種に対するCPFのMIC<sub>50</sub> (MEC<sub>50</sub>) およびMIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>) の経年変化は2倍以内で、MICが耐性基準である2 μg/mLを超える菌株はなかった。これらの結果から、*Candida* 属および *Aspergillus* 属のCPFに対する感受性の低下および耐性化の傾向はないと判断された。

**Key words:** caspofungin, *Candida*, *Aspergillus*, drug susceptibility

### はじめに

抗菌薬に対する耐性菌の出現およびその蔓延は、治療の予後に大きな影響を及ぼし、抗菌薬治療の選択肢が限定されてしまう可能性を含んでおり、近年世界的に取り組まなければならない重要な課題である。抗真菌薬に対する耐性菌も例外ではなく、アゾール系薬耐性の *Candida albicans*, *Candida glabrata*

および *Aspergillus fumigatus* の増加や、さらにはキャンディン系薬耐性の *C. glabrata* の出現も、真菌症治療薬においては作用機序にもとづく薬剤のクラスが乏しいことも相まって、特に欧米で問題となっている<sup>1,2)</sup>。アゾール系薬耐性菌の増加は同様の作用機序を有する農薬の過剰使用や、慢性真菌症に対する長期投与による真菌のERG11 (CYP51A) 遺伝子変異や、薬剤排出ポンプの活性化が要因とされ

\*東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

ている<sup>1)</sup>。また、キャンディン系薬耐性も長期治療による真菌の FKS 遺伝子変異に起因し、院内感染による耐性菌の拡散も懸念されている<sup>1)</sup>。耐性菌対策は、WHO や先進諸国での取り組みが進められており、抗菌薬適正使用の推進、創薬研究推進、国際協力、診断・検出技術の向上などととも定期的に感受性調査も重要である<sup>3,4)</sup>。

われわれは、2012 年から 2014 年までの日本国内で真菌感染症が疑われた患者より分離された *Candida* 属 6 菌種 (計 170 株/年) および *Aspergillus* 属 4 菌種 (計 100 株/年) の caspofungin (CPFPG; カンサイダス<sup>®</sup>) に対する感受性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法により調査した<sup>5)</sup>。いずれの菌種に対しても 3 年間における CPFPG の抗菌活性に経年的な変動はなく、米国添付文書が準拠していた CLSI M27-S3<sup>6,7)</sup> の感受性クライテリアをもとにした MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超える *Candida* 属の耐性菌は検出されなかった結果を報告した。また、血清蛋白に結合していない非結合形薬剤の活性が生体内での薬剤の治療効果に反映されると考えられることから、ヒト血清アルブミン中での感受性を測定し、CPFPG が血清蛋白による影響を受けにくいことも報告した<sup>5)</sup>。今回、2015 年および 2016 年の分離株に対する CPFPG の抗菌活性を CLSI の微量液体希釈法により測定したので 2012 年から 2014 年の結果に加えて報告する。合わせて、2014 年 12 月に CPFPG の小児適応が追加承認されたことから、小児患者由来真菌の部分集計についても報告する。

## 1. 材料と方法

### 1. 使用菌株

2015 年 3 月から 2016 年 12 月に日本国内 (主に関東地方) の医療機関において真菌感染症が疑われた患者の検体より、LSI メディエンスで菌株を分離同定した。前回の測定と同様に各年ごとに同じ菌株数である *Candida* 属 6 菌種 (計 340 株) および *Aspergillus* 属 4 菌種 (計 200 株) の各種抗真菌薬に対する感受性を測定した。分離材料については、*Candida* 属は主に血液と喀痰を含む呼吸器関連材料、*A. fumigatus* は主に喀痰を含む呼吸器関連材料と耳漏、*A. fumigatus* 以外の *Aspergillus* 属は主に耳漏と喀痰から分離された菌株を試験に使用した。菌株収集は、北海道地区、東北地区、関東地区、北陸地区、

甲信越地区、中部地区、近畿地区、四国地区、中国地区、九州・沖縄地区から *Candida* 属でそれぞれ 1, 43, 198, 3, 7, 16, 19, 39, 12, 2 株、*Aspergillus* 属で 0, 6, 120, 2, 0, 25, 7, 33, 6, 1 株を収集した。

これらの試験菌株の収集は、文部科学省および厚生労働省の“疫学研究に関する倫理指針”および日本臨床微生物学会の通知を遵守、患者のプライバシーには抵触しないことを厳守し、菌株のみを試験に使用した<sup>8)</sup>。

### 2. 使用薬剤

CPFPG (MSD, ロット番号 003M041), micafungin (MCFG; ファンガード<sup>®</sup>, アステラス製薬), amphotericin-B (AMPH-B; Sigma-Aldrich), voriconazole (VRCZ; ブイフェンド<sup>®</sup>, ファイザー), fluconazole (FLCZ; Sigma-Aldrich), itraconazole (ITCZ; Sigma-Aldrich) および flucytosine (5-FC; Sigma-Aldrich) を使用した。

### 3. 感受性測定

感受性は前回と同様に<sup>5)</sup>、CLSI M27-A3<sup>9)</sup> および M38-A2<sup>10)</sup> に準じた微量液体希釈法で測定した。

CPFPG と MCFG についてはさらに 5% human serum albumin (HSA; 和光純薬) を添加した RPMI-1640 を用いた微量液体希釈法により、蛋白結合による抗菌活性の変化を検討した。

### 4. 感受性の集計

*Candida* 属の各薬剤に対する感受性については、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> および各 MIC の幾何平均を算出し、2012 年の本調査の開始から終了時に CPFPG の米国添付文書で参照していた CLSI M27-S3<sup>7)</sup> の感受性クライテリアに基づき判定した。CPFPG の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の株を感受性 (susceptible: S), 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超える株を非感受性 (non-susceptible: NS) とした。

*Aspergillus* 属の各薬剤に対する感受性については、MEC<sub>50</sub>, MEC<sub>90</sub> および各 MEC の幾何平均を算出したが、CLSI でクライテリアが設定されていないため、感受性の判定は実施しなかった。

また、CPFPG における抗真菌作用の経年変化を前回の 3 年間の結果 (2012 年から 2014 年)<sup>5)</sup> と合わせて確認した。さらに、2012 年から 2016 年に分離された菌株のうち、15 歳未満の患者より分離された菌を小児分離株として別途集計した。

Table 1. Caspofungin susceptibility of clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* species in Japan isolated in 2015 and 2016

| Organism                      | n  | Isolation year | MIC or MEC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |      | Geometric mean |
|-------------------------------|----|----------------|---------------------------------|------|------|----------------|
|                               |    |                | range                           | 50%  | 90%  |                |
| <i>Candida albicans</i>       | 50 | 2015           | 0.12 - 0.5                      | 0.25 | 0.25 | 0.22           |
|                               | 50 | 2016           | 0.25 - 0.5                      | 0.25 | 0.25 | 0.26           |
| <i>Candida parapsilosis</i>   | 30 | 2015           | 1 - 2                           | 1    | 2    | 1.1            |
|                               | 30 | 2016           | 0.5 - 2                         | 1    | 2    | 1.1            |
| <i>Candida glabrata</i>       | 30 | 2015           | 0.25 - 0.5                      | 0.5  | 0.5  | 0.39           |
|                               | 30 | 2016           | 0.25 - 0.5                      | 0.5  | 0.5  | 0.45           |
| <i>Candida tropicalis</i>     | 30 | 2015           | 0.12 - 0.5                      | 0.25 | 0.5  | 0.27           |
|                               | 30 | 2016           | 0.12 - 0.5                      | 0.25 | 0.5  | 0.30           |
| <i>Candida krusei</i>         | 20 | 2015           | 0.5 - 1                         | 1    | 1    | 0.84           |
|                               | 20 | 2016           | 0.5 - 1                         | 1    | 1    | 0.93           |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 10 | 2015           | 0.25 - 1                        | 0.5  | 1    | 0.62           |
|                               | 10 | 2016           | 0.5                             | 0.5  | 0.5  | 0.50           |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>  | 50 | 2015           | 0.12 - 0.5                      | 0.25 | 0.25 | 0.24           |
|                               | 50 | 2016           | 0.12 - 0.5                      | 0.25 | 0.25 | 0.26           |
| <i>Aspergillus flavus</i>     | 20 | 2015           | 0.12 - 0.25                     | 0.25 | 0.25 | 0.18           |
|                               | 20 | 2016           | 0.12 - 0.25                     | 0.12 | 0.25 | 0.18           |
| <i>Aspergillus niger</i>      | 20 | 2015           | 0.06 - 0.25                     | 0.12 | 0.25 | 0.13           |
|                               | 20 | 2016           | 0.12 - 0.25                     | 0.12 | 0.25 | 0.14           |
| <i>Aspergillus terreus</i>    | 10 | 2015           | 0.06 - 0.25                     | 0.12 | 0.25 | 0.13           |
|                               | 10 | 2016           | 0.12 - 0.25                     | 0.12 | 0.25 | 0.16           |

精度管理株は *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258 および *Paecilomyces variotii* ATCC MYA-3630 を用い、各測定時における精度管理株の MIC は各薬剤の許容範囲であることを確認した。

## II. 結果

### 1. 感受性

2015 年および 2016 年に日本国内で分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属に対する CPFPG の抗菌活性を Table 1 に示す。CPFPG の *C. albicans*, *C. glabrata* および *Candida tropicalis* に対する MIC<sub>90</sub> は 0.25~0.5  $\mu\text{g/mL}$ , *C. parapsilosis*, *C. krusei* および *Candida guilliermondii* に対する MIC<sub>90</sub> は 0.5~2  $\mu\text{g/mL}$  であり、CPFPG に耐性の株は認められなかった。*Aspergillus* 属に対してはいずれの菌種でも MEC<sub>90</sub> は 0.25  $\mu\text{g/mL}$  であり、感受性が低下した菌株は同様にみられなかった。また、いずれの菌種においても 2015 年および 2016 年における CPFPG の MIC<sub>50</sub> (MEC<sub>50</sub>), MIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>) および幾何平均 MIC (MEC) の変動は、2 倍以内の範囲で、分離年における差はなかった。

報告済の 2012 年から 2014 年の感受性調査結果<sup>5)</sup> も加え、2012 年から 2016 年の *Candida* 属および

*Aspergillus* 属に対する CPFPG の分離年ごとにおける MIC<sub>50</sub> (MEC<sub>50</sub>) および MIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>) を Fig. 1 に示す。いずれの菌種においても、各分離年間の MIC<sub>50</sub> (MEC<sub>50</sub>) および MIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>) の差は 2 倍以内であり、2012 年から 2016 年の 5 年間に CPFPG に対する感受性の変化は観察されなかった。

2012 年から 2014 年の調査結果<sup>5)</sup> に 2015 年から 2016 年の結果を加えた、日本国内で使用されている抗真菌薬に対する *Candida* 属および *Aspergillus* 属の感受性を Table 2 に示す。2012 年に分離された *C. krusei* 2 株は FLCZ に、*C. glabrata* 4 株は ITCZ に耐性 (CLSI M27-S3 に基づく) を示していた<sup>5)</sup>。今回の 2 年間の調査でも 2015 年に分離された *C. glabrata* 2 株が ITCZ 耐性を示した。それ以外の *Candida* 属には AMPH-B, アゾール系薬およびキャンディン系薬に対する耐性株は検出されなかった。また、アゾール系薬 (VRCZ, ITCZ) に対して感受性が低下した *Aspergillus* 属の菌株 (MIC $\geq$  4  $\mu\text{g/mL}$ ) が、2012 年および 2013 年にそれぞれ *A. fumigatus* 1 株と *Aspergillus niger* 1 株に認められたが<sup>5)</sup>、2015 年および 2016 年には検出されなかった。

また、5% HSA 添加時の CPFPG と MCFG の抗菌

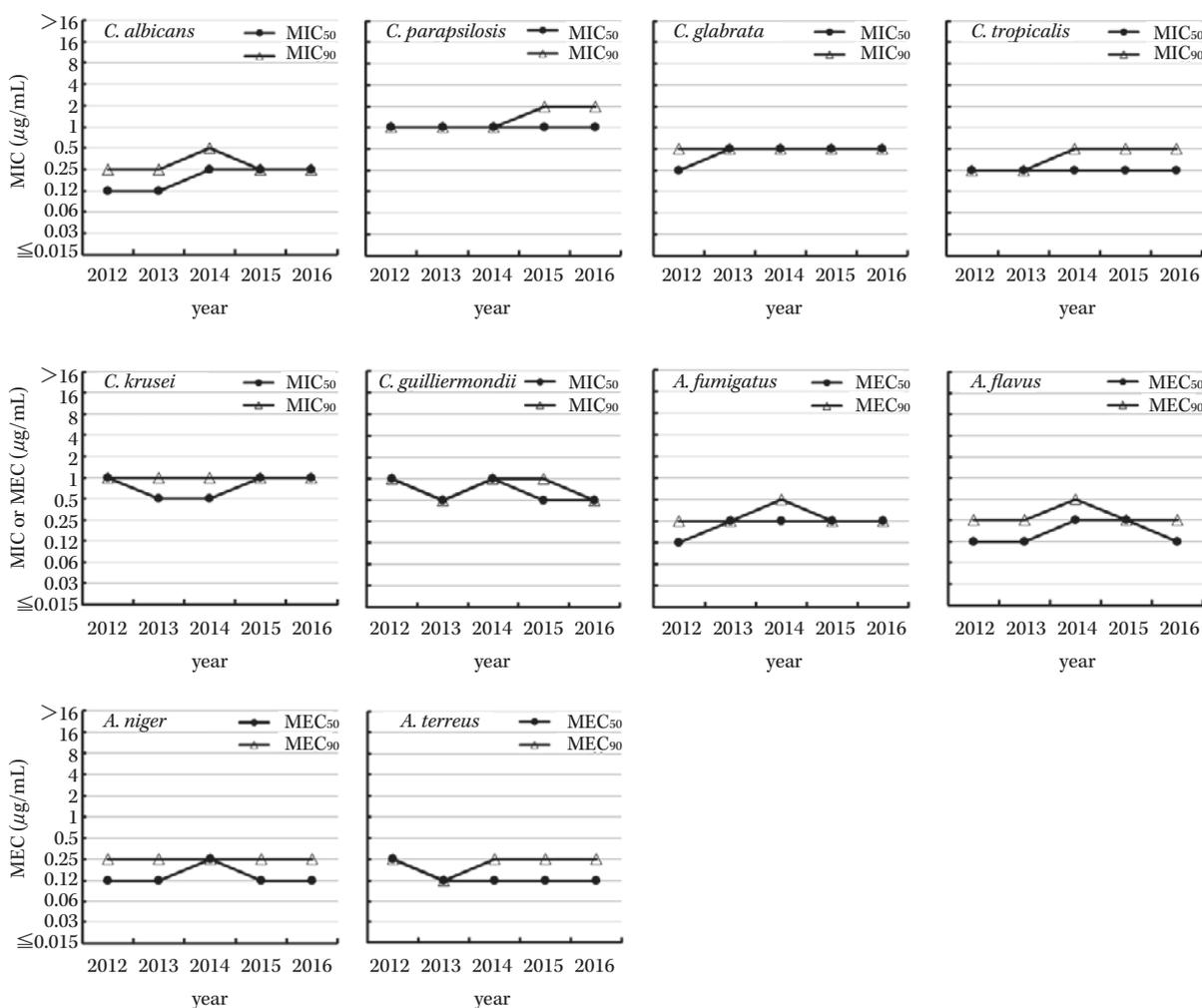


Fig. 1. *In vitro* activities of caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species isolated in Japan between 2012 and 2016.

活性を Table 2 に示す。CPFG の各菌種に対する幾何平均の MIC は、HSA 添加時では非添加時に比べ 1.5~5.3 倍高値であった。一方、MCFG では 22~204 倍となり、ほとんどの菌種で 100 倍以上高値となった。MCFG と比較して、CPFG は血清アルブミンの影響を受けにくかった。

## 2. 小児分離株の感受性

小児由来の分離株である *C. albicans* (4 株), *C. tropicalis* (3 株), *C. guilliermondii* (1 株), *A. fumigatus* (1 株), *A. niger* (2 株) および *Aspergillus terreus* (6 株) を対象に集計した各種抗真菌薬に対する感受性を Table 3 に示す。CPFG における MIC (MEC) の幾何平均は、全分離株における MIC (MEC) の幾何平均 (Table 2) とほぼ同等となり、小児分離株と全分離株との間の CPFG 感受性に偏りはなかった。また、参照薬については、*A. niger*

2 株の VRCZ と ITCZ に対する感受性が全分離株の範囲において最高値を示したことを除いて、全分離株との偏りはなかった。

## III. 考察

2015 年および 2016 年に日本国内で分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の CPFG に対する感受性を CLSI の微量液体希釈法に従い測定し、既報告の 2012 年から 2014 年の分離株における感受性の結果と合わせて集計した。2012 年から 2016 年の各分離年での *Candida* 属および *Aspergillus* 属の主要起因菌種に対する CPFG の抗菌活性の値 [MIC<sub>50</sub> (MEC<sub>50</sub>) および MIC<sub>90</sub> (MEC<sub>90</sub>)] は、2 倍以内に収まっており (Fig. 1), 5 年間の調査期間中での経年的な抗菌活性の変化はなかったと考えられた。さらに、2008 年から 2011 年に実施された CPFG の日本での第 III 相試験で分離された菌株に対する

Table 2. Antifungal susceptibility of *Candida* and *Aspergillus* species in Japan isolated between 2012 and 2016

| Organism                      | n   | Drugs        | MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |              |             | Geometric mean |
|-------------------------------|-----|--------------|---------------------------------|--------------|-------------|----------------|
|                               |     |              | range                           | 50%          | 90%         |                |
| <i>Candida albicans</i>       | 250 | CPFG         | 0.06 - 0.5                      | 0.25         | 0.25        | 0.19           |
|                               |     | MCFG         | $\leq 0.002$ - 0.015            | 0.008        | 0.008       | 0.0062         |
|                               |     | AMPH-B       | 0.12 - 1                        | 0.5          | 1           | 0.52           |
|                               |     | VRCZ         | 0.004 - 0.03                    | 0.008        | 0.015       | 0.0060         |
|                               |     | FLCZ         | $\leq 0.12$ - 0.5               | $\leq 0.12$  | 0.25        | 0.18           |
|                               |     | ITCZ         | $\leq 0.015$ - 0.06             | $\leq 0.015$ | 0.03        | 0.018          |
|                               |     | 5-FC         | $\leq 0.12$ - $>64$             | $\leq 0.12$  | $\leq 0.12$ | 0.14           |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 0.12 - 1                        | 0.25         | 0.5         | 0.31           |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 0.25 - 2                        | 1            | 1           | 0.81           |
| <i>Candida parapsilosis</i>   | 150 | CPFG         | 0.5 - 2                         | 1            | 2           | 1.0            |
|                               |     | MCFG         | 0.06 - 2                        | 0.5          | 0.5         | 0.48           |
|                               |     | AMPH-B       | 0.5 - 2                         | 1            | 2           | 1.3            |
|                               |     | VRCZ         | 0.004 - 0.03                    | 0.015        | 0.03        | 0.015          |
|                               |     | FLCZ         | $\leq 0.12$ - 2                 | 0.5          | 1           | 0.43           |
|                               |     | ITCZ         | $\leq 0.015$ - 0.12             | 0.03         | 0.06        | 0.033          |
|                               |     | 5-FC         | $\leq 0.12$ - 0.5               | 0.25         | 0.25        | 0.20           |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 1 - 16                          | 4            | 8           | 5.3            |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 4 - $>16$                       | $>16$        | $>16$       | $>16$          |
| <i>Candida glabrata</i>       | 150 | CPFG         | 0.12 - 1                        | 0.5          | 0.5         | 0.42           |
|                               |     | MCFG         | 0.004 - 0.015                   | 0.008        | 0.008       | 0.0075         |
|                               |     | AMPH-B       | 0.25 - 1                        | 1            | 1           | 0.72           |
|                               |     | VRCZ         | 0.03 - 1                        | 0.12         | 0.25        | 0.097          |
|                               |     | FLCZ         | 1 - 32                          | 4            | 8           | 3.6            |
|                               |     | ITCZ         | 0.06 - 8                        | 0.25         | 0.5         | 0.26           |
|                               |     | 5-FC         | $\leq 0.12$ - 8                 | $\leq 0.12$  | $\leq 0.12$ | 0.13           |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 0.25 - 4                        | 0.5          | 1           | 0.62           |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 0.5 - 2                         | 1            | 2           | 1.2            |
| <i>Candida tropicalis</i>     | 150 | CPFG         | 0.12 - 0.5                      | 0.25         | 0.5         | 0.25           |
|                               |     | MCFG         | 0.004 - 0.03                    | 0.015        | 0.015       | 0.012          |
|                               |     | AMPH-B       | 0.5 - 1                         | 1            | 1           | 0.77           |
|                               |     | VRCZ         | 0.008 - 0.12                    | 0.03         | 0.03        | 0.024          |
|                               |     | FLCZ         | 0.25 - 2                        | 0.5          | 1           | 0.44           |
|                               |     | ITCZ         | $\leq 0.015$ - 0.25             | 0.06         | 0.12        | 0.056          |
|                               |     | 5-FC         | $\leq 0.12$ - 32                | $\leq 0.12$  | 0.25        | 0.16           |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 0.25 - 1                        | 0.5          | 0.5         | 0.43           |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 0.5 - 4                         | 1            | 2           | 1.4            |
| <i>Candida krusei</i>         | 100 | CPFG         | 0.25 - 2                        | 1            | 1           | 0.79           |
|                               |     | MCFG         | 0.03 - 0.12                     | 0.06         | 0.06        | 0.061          |
|                               |     | AMPH-B       | 0.5 - 2                         | 1            | 2           | 1.2            |
|                               |     | VRCZ         | 0.06 - 0.5                      | 0.25         | 0.25        | 0.18           |
|                               |     | FLCZ         | 8 - 64                          | 16           | 32          | 20             |
|                               |     | ITCZ         | 0.06 - 0.5                      | 0.25         | 0.25        | 0.22           |
|                               |     | 5-FC         | 2 - 16                          | 8            | 8           | 7.6            |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 1 - 4                           | 2            | 2           | 1.9            |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 4 - 16                          | 8            | 16          | 7.5            |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 50  | CPFG         | 0.25 - 2                        | 0.5          | 1           | 0.63           |
|                               |     | MCFG         | 0.06 - 1                        | 0.12         | 0.25        | 0.18           |
|                               |     | AMPH-B       | 0.25 - 1                        | 0.5          | 1           | 0.49           |
|                               |     | VRCZ         | 0.03 - 0.25                     | 0.12         | 0.25        | 0.13           |
|                               |     | FLCZ         | 2 - 16                          | 4            | 8           | 4.2            |
|                               |     | ITCZ         | 0.12 - 0.5                      | 0.25         | 0.5         | 0.33           |
|                               |     | 5-FC         | $\leq 0.12$ - 0.25              | $\leq 0.12$  | 0.25        | 0.14           |
|                               |     | CPFG (+ HSA) | 0.5 - 4                         | 1            | 2           | 1.2            |
|                               |     | MCFG (+ HSA) | 1 - $>16$                       | 4            | 8           | 3.9            |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Organism                     | n   | Drugs        | MEC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |              |       | Geometric mean |
|------------------------------|-----|--------------|--------------------------|--------------|-------|----------------|
|                              |     |              | range                    | 50%          | 90%   |                |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 250 | CPFG         | 0.06 - 0.5               | 0.25         | 0.25  | 0.22           |
|                              |     | MCFG         | $\leq 0.002$ - 0.015     | 0.004        | 0.008 | 0.0047         |
|                              |     | AMPH-B       | 0.25 - 2                 | 1            | 1     | 0.84           |
|                              |     | VRCZ         | 0.25 - 4                 | 0.5          | 0.5   | 0.41           |
|                              |     | FLCZ         | 64 - >64                 | >64          | >64   | >64            |
|                              |     | ITCZ         | 0.06 - 4                 | 0.25         | 0.25  | 0.19           |
|                              |     | CPFG (+ HSA) | 0.12 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.51           |
|                              |     | MCFG (+ HSA) | 0.25 - 2                 | 0.5          | 1     | 0.64           |
| <i>Aspergillus flavus</i>    | 100 | CPFG         | 0.12 - 0.5               | 0.25         | 0.25  | 0.18           |
|                              |     | MCFG         | 0.004 - 0.015            | 0.008        | 0.015 | 0.0079         |
|                              |     | AMPH-B       | 0.5 - 2                  | 2            | 2     | 1.5            |
|                              |     | VRCZ         | 0.25 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.53           |
|                              |     | FLCZ         | 32 - >64                 | >64          | >64   | >64            |
|                              |     | ITCZ         | 0.12 - 0.5               | 0.25         | 0.5   | 0.27           |
|                              |     | CPFG (+ HSA) | 0.25 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.57           |
|                              |     | MCFG (+ HSA) | 0.25 - 2                 | 1            | 2     | 0.78           |
| <i>Aspergillus niger</i>     | 100 | CPFG         | 0.06 - 0.25              | 0.12         | 0.25  | 0.15           |
|                              |     | MCFG         | $\leq 0.002$ - 0.008     | $\leq 0.002$ | 0.004 | 0.0027         |
|                              |     | AMPH-B       | 0.25 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.56           |
|                              |     | VRCZ         | 0.12 - 2                 | 0.5          | 1     | 0.62           |
|                              |     | FLCZ         | 64 - >64                 | >64          | >64   | >64            |
|                              |     | ITCZ         | 0.12 - 4                 | 1            | 2     | 0.80           |
|                              |     | CPFG (+ HSA) | 0.12 - 0.5               | 0.25         | 0.5   | 0.33           |
|                              |     | MCFG (+ HSA) | 0.25 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.55           |
| <i>Aspergillus terreus</i>   | 50  | CPFG         | 0.06 - 0.25              | 0.12         | 0.25  | 0.15           |
|                              |     | MCFG         | 0.004 - 0.008            | 0.004        | 0.004 | 0.0042         |
|                              |     | AMPH-B       | 0.5 - 2                  | 1            | 2     | 1.3            |
|                              |     | VRCZ         | 0.12 - 0.5               | 0.25         | 0.5   | 0.32           |
|                              |     | FLCZ         | 16 - >64                 | >64          | >64   | >64            |
|                              |     | ITCZ         | 0.06 - 0.5               | 0.25         | 0.25  | 0.19           |
|                              |     | CPFG (+ HSA) | 0.12 - 0.5               | 0.25         | 0.5   | 0.25           |
|                              |     | MCFG (+ HSA) | 0.25 - 1                 | 0.5          | 1     | 0.44           |

CPFG, caspofungin; MCFG, micafungin; AMPH-B, amphotericin-B; VRCZ, voriconazole; FLCZ, fluconazole; ITCZ, itraconazole; 5-FC, flucytosine; HSA, human serum albumin

CPFG の MIC とほぼ同等であった<sup>11)</sup>。今回の調査では、調査開始時の米国添付文書で参照していた CLSI M27-S3 の感受性クライテリアに基づき判定した。なお、2018 年 3 月に改定した米国添付文書<sup>12)</sup>では、CLSI M60, 1st ed.<sup>13)</sup>に準拠することとなった。M60, 1st ed.の注釈では、CPFG の感受性試験成績には施設間で大きな変動が認められることから、感受性結果の中間耐性および耐性の判断に関しては、他のカンディン系薬の判定を参照にすること、耐性に関与する遺伝子検査の実施等を推奨している。

今回の 2 年間での調査でも前回の調査と同様に CPFG に対する *Candida* 属の耐性菌は検出されなかった。CPFG は 2001 年に米国で発売が開始され、特に *C. glabrata* のカンディン系薬に対する耐性

は欧米を中心に懸念されている<sup>14,15)</sup>。また、本邦においては、MCFG 耐性の *C. glabrata* による血流感染例の報告がある<sup>16)</sup>。最近のグローバルサーベイでは、全体で 2.5% が CPFG に耐性化しており、さらに、カンディン系薬に対する *C. glabrata* の感受性率は北米、EU、アジア、中南米でそれぞれ 90.7~93.0%、98.1~99.6%、98.3~100%、100% となり、耐性化には地域差があることが報告されている<sup>17)</sup>。

CPFG は本邦において 2014 年に成人と同様に小児の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、*Candida* 属又は *Aspergillus* 属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症およびアスペルギルス症に対して追加承認を取得した。今回の調査において収集した小児由来の 17 株の CPFG に対する感受性 (Table

Table 3. Antifungal susceptibility of *Candida* and *Aspergillus* species isolated from children

| Organism                      | n          | Drugs                    | MIC or MEC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |                |
|-------------------------------|------------|--------------------------|--|----------------|
|                               |            |                          | range                                  | Geometric mean |
| <i>Candida albicans</i>       | 4          | CPFG                     | 0.12 - 0.25                            | 0.15           |
|                               |            | MCFG                     | 0.004 - 0.008                          | 0.0055         |
|                               |            | AMPH-B                   | 0.5                                    | 0.50           |
|                               |            | VRCZ                     | 0.004 - 0.008                          | 0.0055         |
|                               |            | FLCZ                     | $\leq 0.12$ - 0.25                     | 0.21           |
|                               |            | ITCZ                     | $\leq 0.015$ - 0.03                    | 0.019          |
|                               |            | 5-FC                     | $\leq 0.12$ - 0.25                     | 0.15           |
|                               |            | CPFG (+ HSA)             | 0.12 - 0.5                             | 0.35           |
|                               |            | MCFG (+ HSA)             | 0.5 - 1                                | 0.84           |
| <i>Candida tropicalis</i>     | 3          | CPFG                     | 0.12 - 0.25                            | 0.20           |
|                               |            | MCFG                     | 0.008 - 0.015                          | 0.012          |
|                               |            | AMPH-B                   | 0.5                                    | 0.50           |
|                               |            | VRCZ                     | 0.008 - 0.03                           | 0.020          |
|                               |            | FLCZ                     | 0.25 - 0.5                             | 0.40           |
|                               |            | ITCZ                     | 0.03 - 0.06                            | 0.050          |
|                               |            | 5-FC                     | $\leq 0.12$                            | $\leq 0.12$    |
|                               |            | CPFG (+ HSA)             | 0.5                                    | 0.50           |
|                               |            | MCFG (+ HSA)             | 2                                      | 2.0            |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 1          | CPFG                     | 0.5                                    | -              |
|                               |            | MCFG                     | 0.12                                   | -              |
|                               |            | AMPH-B                   | 0.5                                    | -              |
|                               |            | VRCZ                     | 0.25                                   | -              |
|                               |            | FLCZ                     | 4                                      | -              |
|                               |            | ITCZ                     | 0.25                                   | -              |
|                               |            | 5-FC                     | $\leq 0.12$                            | -              |
|                               |            | CPFG (+ HSA)             | 1                                      | -              |
|                               |            | MCFG (+ HSA)             | 4                                      | -              |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>  | 1          | CPFG                     | 0.06                                   | -              |
|                               |            | MCFG                     | $\leq 0.002$                           | -              |
|                               |            | AMPH-B                   | 0.5                                    | -              |
|                               |            | VRCZ                     | 0.5                                    | -              |
|                               |            | FLCZ                     | >64                                    | -              |
|                               |            | ITCZ                     | 0.25                                   | -              |
|                               |            | CPFG (+ HSA)             | 0.12                                   | -              |
|                               |            | MCFG (+ HSA)             | 1                                      | -              |
|                               |            | <i>Aspergillus niger</i> | 2                                      | CPFG           |
| MCFG                          | 0.004      |                          |  | 0.0039         |
| AMPH-B                        | 0.5        |                          |  | 0.50           |
| VRCZ                          | 2          |                          |  | 2.0            |
| FLCZ                          | >64        |                          |  | >64            |
| ITCZ                          | 4          |                          |  | 4.0            |
| CPFG (+ HSA)                  | 0.25 - 0.5 |                          |  | 0.35           |
| MCFG (+ HSA)                  | 1          |                          |  | 1.0            |
| <i>Aspergillus terreus</i>    | 6          |                          |  | CPFG           |
|                               |            | MCFG                     | 0.004                                  | 0.0039         |
|                               |            | AMPH-B                   | 0.5 - 2                                | 1.1            |
|                               |            | VRCZ                     | 0.12 - 0.5                             | 0.35           |
|                               |            | FLCZ                     | 16 - >64                               | >64            |
|                               |            | ITCZ                     | 0.12 - 0.25                            | 0.16           |
|                               |            | CPFG (+ HSA)             | 0.12 - 0.25                            | 0.22           |
|                               |            | MCFG (+ HSA)             | 0.25 - 0.5                             | 0.40           |

CPFG, caspofungin; MCFG, micafungin; AMPH-B, amphotericin-B; VRCZ, voriconazole; FLCZ, fluconazole; ITCZ, itraconazole; 5-FC, flucytosine; HSA, human serum albumin  
All organisms were isolated from specimens collected in 2015 and 2016.

3)は、全分離株と差異はなかった。Ikedaらは2004年から2005年に日本の小児から分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属の CPFPG に対する感受性を測定している<sup>18)</sup>。報告では *A. terreus* の CPFPG における MEC range は 0.25~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (n=7) で、今回の調査における値 (0.06~0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , n=6) と比較して差があったが、2試験で共通するその他の菌種 (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *A. niger*) については大きな差はなかった<sup>18)</sup>。また、Sütçüら<sup>19)</sup>はトルコの1施設から、および Zaoutisら<sup>20)</sup>は米国の4施設から、それぞれ小児由来の *Candida* 属 40株および 179株について CPFPG の感受性を検討した。その中で、CPFPG に耐性を示す株を1例ずつ認めしたが、いずれも *C. parapsilosis* であった。

本調査では日本国内で販売されている抗真菌薬についても参照薬として感受性測定を実施した。2015年から2016年にITCZ耐性の *C. glabrata* 2株が検出されたが、前回の調査(2012~2014年)を含めて、参照薬についても経年的な感受性の低下を示唆するような変動はなかった(データ未提示)。海外での最近の感受性調査では、キャンディン系薬とともにアゾール系薬に対する耐性 *C. glabrata* や、農薬の過剰使用による環境由来のアゾール耐性 *A. fumigatus* が注目されており、本邦でも今後注意が必要である。

今回われわれは2015年および2016年に日本国内で分離された *Candida* 属および *Aspergillus* 属について、CPFPG に対する感受性調査を実施し、前回の2012年から2014年の分離株についての調査と合わせて集計した。その結果、5年間で CPFPG に対する明らかな感受性の変動はみられず、CPFPG に対する耐性菌も検出されなかった。今後も情報の収集が必要と考えられる。

#### 謝 辞

株式会社 LSI メディエンス松本哲氏、伊與田貴子氏には本成績を纏めるにあたって多大なご支援をいただきましたことを厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：本調査は MSD 株式会社のカンサイダス<sup>®</sup>点滴静注用の製造販売後特定使用成績調査として、株式会社 LSI メディエンスにて実施され、その費用は MSD 株式会社が負担した。筆頭者を含むすべての著者は MSD 株式会社の社員である。

#### 文献

- 1) Perlin D S, Shor E, Zhao Y: Update on antifungal drug resistance. *Curr Clin Microbiol Rep* 2015; 2: 84-95
- 2) Wiederhold N P: Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist* 2017; 10: 249-59
- 3) World Health Organization: Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization, Geneva. 2015; 1
- 4) Bloom G, Merrett G B, Wilkinson A, Lin V, Paulin S: Antimicrobial resistance and universal health coverage. *BMJ Glob Health* 2017; 2: e000518
- 5) 天野廣美, 黒川利徳, 宮坂知弘, 近藤孝行, 河井 啓, 原 満良: カンジダ属およびアスペルギルス属に対するカスポファンギン感受性の年次推移—特定使用成績調査結果(製造販売後調査)—。日化療会誌 2017; 65: 17-26
- 6) CANCIDAS<sup>®</sup> (Caspofungin acetate): US prescribing information, 09/2014; Merck & Co., INC., NJ USA
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Informational supplement, 3rd ed. CLSI document M27-S3. CLSI, Wayne, PA. 2008
- 8) 日本臨床微生物学会: 「疫学研究に関する倫理指針」の施行等について。日臨微生物誌 2002; 12: 255
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard, 3rd ed. CLSI document M27-A3. CLSI, Wayne, PA. 2008
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standard, 2nd ed. CLSI document M38-A2. CLSI, Wayne, PA. 2008
- 11) Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, et al: A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 387-97
- 12) CANCIDAS<sup>®</sup> (Caspofungin acetate): US prescribing information, 03/2018; Merck & Co., INC., NJ USA
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 1st ed. CLSI supplement M60. CLSI, Wayne, PA. 2017
- 14) Vallabhaneni S, Cleveland A A, Farley M M, Harrison L H, Schaffner W, Beldavs Z G, et al: Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: Data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv163
- 15) Arendrup M C, Patterson T F: Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular

- mechanisms, and treatment. *J Infect Dis* 2017; 216 (Suppl 3): S445-51
- 16) Saraya T, Tanabe K, Araki K, Yonetani S, Makino H, Watanabe T, et al: Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel *FKS* gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2709-12
- 17) Castanheira M, Deshpande L M, Davis A P, Rhomberg P R, Pfaller M A: Monitoring antifungal resistance in a global collection of invasive yeasts and molds: application of CLSI epidemiological cutoff values and whole-genome sequencing analysis for detection of azole resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00906-17
- 18) Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, et al: Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol* 2009; 47: 145-8
- 19) Sütçü M, Acar M, Genç G E, Kökçü I, Aktürk H, Atay G, et al: Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 145-53
- 20) Zaoutis T E, Foraker E, McGowan K L, Mortensen J, Campos J, Walsh T J, et al: Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 295-8

## *In vitro* susceptibility study of clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* species to caspofungin (Additional Report): a post-marketing surveillance report

Rie Ueno<sup>1)</sup>, Hidetoshi Ikeda<sup>2)</sup>, Masami Ogawa<sup>3)</sup>, Yuhei Higashitsuji<sup>1)</sup>,  
Junko Hattori<sup>1)</sup>, Tomoko Yoshinari<sup>4)</sup> and Shinichiro Maekawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Medical Affairs, MSD K.K., KITANOMARU SQUARE, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Pharmacovigilance, MSD K.K.

<sup>3)</sup> Non-clinical Development Department, MSD K.K.

<sup>4)</sup> Clinical Development Department, MSD K.K.

As part of a post-marketing survey of caspofungin (CPFPG), we previously reported the results of the susceptibility to CPFPG of clinical isolates obtained between 2012 and 2014. In the present study, we report the results of evaluation of the *in vitro* susceptibility to CPFPG of 6 *Candida* species (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *C. guilliermondii*) and 4 *Aspergillus* species (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus*) isolated from patients with suspected fungal infections in Japan between 2015 and 2016 by the broth microdilution methods, M27-A3 and M38-A2, and in accordance with the susceptibility criteria of M27-S3 recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute. The results of both studies were combined to analyze the 5-year trend from 2012 to 2016.

The MIC<sub>90</sub> and MEC<sub>90</sub> of CPFPG for *C. albicans* (50 isolates/year), *C. parapsilosis* (30 isolates/year), *C. glabrata* (30 isolates/year), and *A. fumigatus* (50 isolates/year) were 0.25, 2, 0.5 and 0.25 µg/mL, respectively, in both 2015 and 2016. The changes in the MIC<sub>50</sub>/MEC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub>/MEC<sub>90</sub> values of CPFPG for all the species tested were within the range of a 2-fold difference during the 5-year period. Furthermore, all the isolates obtained during the same-period were observed to be susceptible to CPFPG at MICs and MECs of <2 µg/mL. The results in of our survey revealed no tendency towards reduction in the susceptibility to CPFPG of clinical isolates in Japan.