

## 【市販後調査】

## 外科・救急・集中治療領域におけるミカファンギンの臨床効果

## —AKOTT アルゴリズムを用いた検討—

相川 直樹<sup>1)</sup>・草地 信也<sup>2)</sup>・織田 成人<sup>3)</sup>・竹末 芳生<sup>4)</sup>・田中 秀治<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 慶應義塾大学医学部救急医学\*<sup>2)</sup> 東邦大学医学部外科学第三講座<sup>3)</sup> 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学<sup>4)</sup> 兵庫医科大学感染制御学<sup>5)</sup> 国土館大学体育学部救急医学

(平成 19 年 11 月 30 日受付・平成 20 年 3 月 4 日受理)

ミカファンギンは本邦で初めて承認されたキャンディン系抗真菌薬であるが、外科・救急・集中治療領域での本薬剤の臨床効果は少数例での報告はあるものの、多数例での成績は報告されていない。今回 63 の医療機関の参加の下、市販後特別調査として本領域におけるミカファンギンの有効性と安全性を検討した。37.5℃以上の発熱を有し、かつ、真菌学的検査あるいは病理学的検査により真菌症と確定診断された症例、あるいは、ハイリスク要因を有し監視培養もしくはβ-D-グルカン血清診断により真菌症疑いと診断された症例にミカファンギンを投与し、抗真菌薬の薬効評価基準として新たに作成した AKOTT アルゴリズムを用いて有効性を評価した。登録症例 180 例のうち、除外基準に該当するなどの理由で 68 例を除外し 112 例を有効性評価対象とした。112 例の内訳は、カンジダ症の確定診断例 58 例、アスペルギルス症の確定診断例 1 例、真菌症疑い例 53 例であった。ミカファンギンの最大 1 日投与量と投与日数の平均値は、それぞれ 104 mg, 14.2 日であった。総合臨床効果は有効 72 例、無効 28 例、判定不能 12 例で、有効率は 72.0% であり、診断別有効率はカンジダ症 78.6% (56 例中 44 例)、真菌症疑い 65.1% (43 例中 28 例) で、アスペルギルス症の 1 例は無効であった。また、ミカファンギン投与により 67 株中 52 株 (77.6%) で真菌の消失が認められた。安全性評価対象 178 例中 37 例 (20.8%) に 69 件の副作用が発現し、主なものは肝機能障害であったが、その発現に用量依存性は認められなかった。本薬剤との因果関係が明らかな副作用は薬疹 1 例であった。以上の結果から、ミカファンギンは外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症に対して優れた臨床効果と高い安全性を示し、本領域での標的治療および経験的治療の第一選択薬になりえるものと考えられた。

**Key words:** micafungin, antifungal therapy, AKOTT algorithm, surgery, emergency and intensive-care

外科領域の術後感染症のなかで深在性真菌症の発症頻度は高いものではないが<sup>1)</sup>、血液疾患領域における好中球減少症のような明確な危険因子がないため、ハイリスク患者の選択は難しくターゲットが絞りにくい。一方、救急・集中領域においては、重症の救急患者や集中治療室に入室している患者の多くは、高度の侵襲から免疫能の低下を来しており、カテーテル留置などが加わることで、しばしば重症感染から敗血症に陥ることが多い<sup>2,3)</sup>。これら外科・救急・集中治療領域の患者に深在性真菌症がいったん発症すると、その予後は不良で致死率も高いため、確定診断例に対する標的治療だけでなく、真菌感染の可能性が疑われる患者に経験的治療が施される<sup>4)</sup>。

外科・救急・集中治療領域での深在性真菌症の原因真菌の

分析では、その 85% がカンジダ属であり、残り 12~13% が酵母、アスペルギルス属が 1~2% に認められたと報告されている<sup>5,6)</sup>。カンジダ属のなかでは *Candida albicans* が主であったが、現在ではその検出率は 50% 前後に止まっており、その他のカンジダ属 (*non-albicans Candida*) の増加が認められる<sup>7~10)</sup>。外科・救急・集中治療領域においてはこれまでのエビデンスからフルコナゾールが第一選択薬と考えられてきた。しかしながら、*C. albicans* はフルコナゾールに感受性が高いものの、*Candida glabrata* や *Candida krusei* など一部の *non-albicans Candida* はフルコナゾールに対する感受性が低い<sup>8,9,11,12)</sup>。特に、*C. glabrata* は腸管、皮膚、膣に常在しており、外科・救急・集中治療領域では膀胱留置カテーテル使用時に問題となるカ

\*東京都新宿区信濃町 35

ンジダであることから<sup>10,13,14)</sup>、外科・救急・集中治療領域での深在性真菌症の治療には *C. albicans* だけでなく *non-albicans Candida* にも広く抗真菌活性を示しえる薬剤が求められている。

ミカファンギンは、真菌細胞壁の主要構成成分である (1,3)- $\beta$ -D-glucan の合成酵素を特異的に阻害する作用機序を有する本邦で初めて承認されたキャンディン系抗真菌薬である<sup>15-18)</sup>。ミカファンギンは、深在性真菌症の主要な原因真菌であるカンジダ属およびアスペルギルス属に対して、*in vitro* および *in vivo* マウス感染モデルのいずれにおいても既存の抗真菌薬よりも強力な抗真菌活性を示した<sup>19-23)</sup>。最近の臨床分離真菌株を用いた感受性調査の結果、ミカファンギンはアゾール系抗真菌薬と交差耐性を示さず、さらに、フルコナゾール低感受性の *C. glabrata* や *C. krusei* を含めて多くのカンジダ属に対して強力な抗真菌活性を示すことが明らかとなっている<sup>24)</sup>。現在、ミカファンギンは本邦だけでなく米国をはじめとする海外でも承認・発売され、有効性、安全性の面から高い評価を受けている<sup>25-31)</sup>。しかしながら、ミカファンギンの外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症に対する臨床効果については、少数例での報告はあるものの<sup>32,33)</sup>、多数例で検討された報告はみられない。そこで今回、多施設共同の市販後特別調査(現、特定使用成績調査)として本領域での深在性真菌症に対するミカファンギンの有効性、安全性を検討した。なお、深在性真菌症は薬効評価の難しい疾患であることから、本調査での薬効評価においては、合併する細菌感染の有無や投与された抗細菌作用を有する抗菌薬(抗真菌薬と区別するため、以下「抗細菌薬」とする)の治療効果などを考慮した新たな抗真菌薬の薬効評価基準として AKOTT アルゴリズムを作成してミカファンギンの臨床効果に客観的評価を加えた。

## I. 対象と方法

### 1. 対象患者

本調査は、2003年4月から2005年3月までの期間に、外科・救急・集中治療領域の63施設において市販後特別調査として実施された。Table 1に参加施設を示した。

対象患者は、本薬剤投与開始時に腋下温で37.5°C以上の発熱を有し、かつ、診断根拠として、真菌学的検査又は病理組織学的検査により原因真菌が証明された患者(確定診断例)、下記のハイリスク要因があり、かつ、監視培養で真菌が複数部位から検出された患者(真菌症疑い例)、下記のハイリスク要因があり、かつ、 $\beta$ -D-グルカン陽性の患者(真菌症疑い例)のいずれかの項目を満たす患者とした。ただし、抗細菌薬、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の本薬剤と同日の投与開始を必要とした患者、他の抗真菌薬の同日の投与開始を必要とした患者又は本薬剤投与開始時に他の抗真菌薬の投与を継続していた患者、ミカファンギンの適応菌種(カンジダ属、アスペルギルス属)以外の真菌による深在性真菌症患者、500個/ $\mu$ L未満の好中球減少患者、3日以上生存が期待できない患者(す

なわち、主治医により3日以上生存が期待できずミカファンギンの薬効評価に適さないと判断される患者)に該当する患者は対象外とした。

ハイリスク要因については、2003年の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン<sup>34)</sup>に示された深在性真菌症発症のハイリスク要因、すなわち、脳血管障害(Japan Coma Scale: JCS III桁以上の意識障害)、Burn Index: BI 15以上の重症熱傷、気道熱傷、Injury Severity Score: ISS 16以上の多発外傷、頭部・胸部のAbbreviated Injury Scale: AIS 3以上の重症例、APACHE IIスコア15以上、重症敗血症、重症消化器系救急疾患、重症肝不全、重症腎不全、重症心不全、多臓器不全、代謝性疾患、糖尿病、高齢者(70歳以上)、心肺大血管手術後、食道・膵などの消化器系大手術後、広域抗菌薬の多剤長期連用(2種類、7日以上)、3日以上禁食、高カロリー輸液の施行、ステロイド投与(3週間以上)、重度の低栄養、Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS 4項目3日以上持続、H<sub>2</sub>ブロッカー投与、大量輸血、人工呼吸器の長期使用(48時間以上)や気管切開術の施行、血管内カテーテル(中心静脈カテーテル、Swan-Ganzカテーテル、動脈ライン)、尿道カテーテルの長期留置(1週間以上)、手術後ドレナージチューブの長期留置(頭蓋・胸腔・腹腔)、血液透析、体外補助循環装置(Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPSやIntraaortic Balloon Pumping: IABP)使用、長期ICU滞在(7日以上)、重症急性膵炎、上部消化管穿孔(術中腹水から*Candida*が証明+胃癌穿孔、入院患者の穿孔、治療開始遅延、再開腹例、腹腔内膿瘍形成、易感染患者)、免疫抑制薬(投与終了から30日以内)、その他の重篤な疾患の合併など、の一つ以上に合致する患者とした。

### 2. 投与量、投与期間、観察期間

投与量は、カンジダ症には通常ミカファンギンナトリウムとして50mg(力価)を1日1回点滴静注し、重症または難治性カンジダ症には症状に応じて、1日300mg(力価)を上限として増量した。アスペルギルス症には通常ミカファンギンナトリウムとして50~150mg(力価)を1日1回点滴静注し、重症または難治性アスペルギルス症には症状に応じて、1日300mg(力価)を上限として増量した。

投与期間は原則4週間以内とした。観察期間は投与開始時から投与開始後4日目までとした。本薬剤を4週間以上投与された場合は、本薬剤投与開始後4週目を観察期間終了時とし、投与日数は28日間として集計した。また、本薬剤投与を4週間以内に中止・終了した場合は、投与中止・終了時点を観察期間終了とした。

### 3. 調査項目

#### 1) 患者背景

患者背景として、性別、生年月日、体重、真菌感染症としての診断名、基礎疾患・合併症の有無および疾患名、

Table 1. Institutions taking part in this study

---

First Department of Surgery, Sapporo Medical University Hospital
Department of Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital
Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University Hospital
Department of Gastroenterological and General Surgery, Yamagata University School of Medicine
Tohoku University Hospital Emergency Center
Department of Surgery, Tohoku Koseinenkin Hospital
Department of Chest Surgery, Tohoku Koseinenkin Hospital
Department of Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
Department of Surgery, Nagaoka Chuo General Hospital
Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University
Third Department of Surgery, Toho University Ohashi Medical Center
Department of Surgery, Jikei University School of Medicine
Department of Surgery, Teikyo University Hospital
Trauma and Critical Care Center, Teikyo University School of Medicine
Third Department of Surgery, Nihon University Itabashi Hospital
Department of Emergency, Nihon University Itabashi Hospital
Emergency Medical Center, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital
Department of Emergency, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center
Department of Surgery, Kitazato University Hospital
Emergency Center, Kitazato University Hospital
Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center
Advanced Critical Care and Emergency Center, Yokohama City University Medical Center
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saiseikai Kanagawaken Hospital
Department of Surgery, Yokohama Minami Kyosai Hospital
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Hospital
Department of Surgery, Dokkyo Medical University, Koshigaya Hospital
Department of Trauma and Critical Care Center, Dokkyo Medical University, Koshigaya Hospital
Department of Emergency and Intensive Care Medicine, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital
Emergency and Critical Care Medicine, Kimitsu Chuou Hospital
Emergency and Critical Care Medicine, Narita Red Cross Hospital
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kameda Medical Center
Intensive Care Unit, Chiba Hokusoh Hospital, Nippon Medical School
Anesthesiology and Medical Crisis Management, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Fujita Health University School of Medicine
Department of Emergency Medicine, Social Insurance Chukyo Hospital
Department of Transplantation and Immunology, Graduate School of Medicine Kyoto University
Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
Department of Thoracic Surgery, Shiga University of Medical Science
Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Surgery, Fukui Prefecture Saiseikai Hospital
Second Department of Surgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University
Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University Hospital
Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka City General Hospital
Department of Surgery, Osaka General Medical Center
Critical Care and Trauma Center, Osaka General Medical Center
Nakakawachi Medical Center of Acute Medicine
Intensive Care Unit, Hyogo Medical College Hospital
Medical Center for Emergency and Critical Care, Nara Prefectural Nara Hospital
Third Department of Surgery, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center
Kagawa University Hospital Emergency Medical Center
Department of Surgery, Matsuyama Shimin Hospital
Department of Gastroenterological Surgery, Hiroshima University Hospital
Department of Emergency, Hiroshima University Hospital
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hiroshima City Hospital
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kurume University Hospital
Department of Emergency, Iizuka Hospital
Department of Surgery, Iizuka Hospital
Department of Neurosurgery, Iizuka Hospital
Department of Cardiovascular Surgery, Iizuka Hospital
Department of Surgery, Saga Prefectural Hospital Koseikan
Department of Anesthesiology, Kagoshima Medical Association Hospital

---

ハイリスク要因、投与開始時の監視培養（実施の有無、実施ありの場合は総培養部位数および colonization 部位数）を調査した。

2) 本薬剤の投与状況、前治療薬および併用薬の投与状況、併用療法の実施状況

本薬剤の投与状況として、1日投与量、観察期間を調査した。前治療薬として、本薬剤投与7日前から投与開始時まで使用されたすべての抗真菌薬および抗細菌薬の有無とその投与状況（薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間、中止理由）、併用薬の有無およびその投与状況、中心静脈カテーテル留置などの併用療法の有無および併用療法名について調査した。

3) 経過観察

臨床症状・所見、胸部X線・CT・内視鏡検査等の画像所見、真菌および細菌学的検査・病理組織学的検査、真菌の血清学的検査について、本薬剤投与開始時、投与開始から1, 2, 4週後の時点で実施した。但し、4週未満で投与を終了した場合には観察終了時のデータを調査した。

臨床症状・所見として、1日の最高体温、脈拍数、呼吸数、炎症所見（CRP、白血球数）、真菌症に起因する咳嗽、喀痰量、血痰、呼吸困難、白苔、嚥下痛などの自覚症状・他覚所見を調査した。このなかで最高体温については、本薬剤投与開始から1週間は毎日のデータを調査した。

4. 有効性

1) AKOTT アルゴリズムの作成

真菌感染は細菌感染を合併することが多く、抗真菌薬とともに抗細菌薬が投与されることが多い。したがって、抗真菌薬の薬効を評価するには、細菌感染の有無や投与された抗細菌薬の効果を考慮する必要がある。また、抗真菌薬の薬効評価には、臨床症状・所見の改善度に加えて、真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見を総合的に評価することが必要である。しかしながら、現状ではこの評価判定の標準的基準がないため抗真菌薬の薬効評価を適切に行うのは容易ではない。そこで今回、抗真菌薬の新たな薬効評価基準としてAKOTTアルゴリズムを作成し、実施プロトコールに詳細を記載し、その手順に従ってミカファンギンの有効性を評価した。なお、AKOTTという名称は、本アルゴリズムを作成した5名の評価委員の名字アルファベットの頭文字から名付けたものである。

AKOTTアルゴリズムを用いたミカファンギンの有効性評価は、主治医と評価委員会でおのおの別個に実施した。両者による評価結果が異なった場合は、主治医に対して判定結果の確認を行い、最終的には主治医の評価をもとにミカファンギンの総合臨床効果を集計した。

2) 臨床症状・所見の改善度の評価

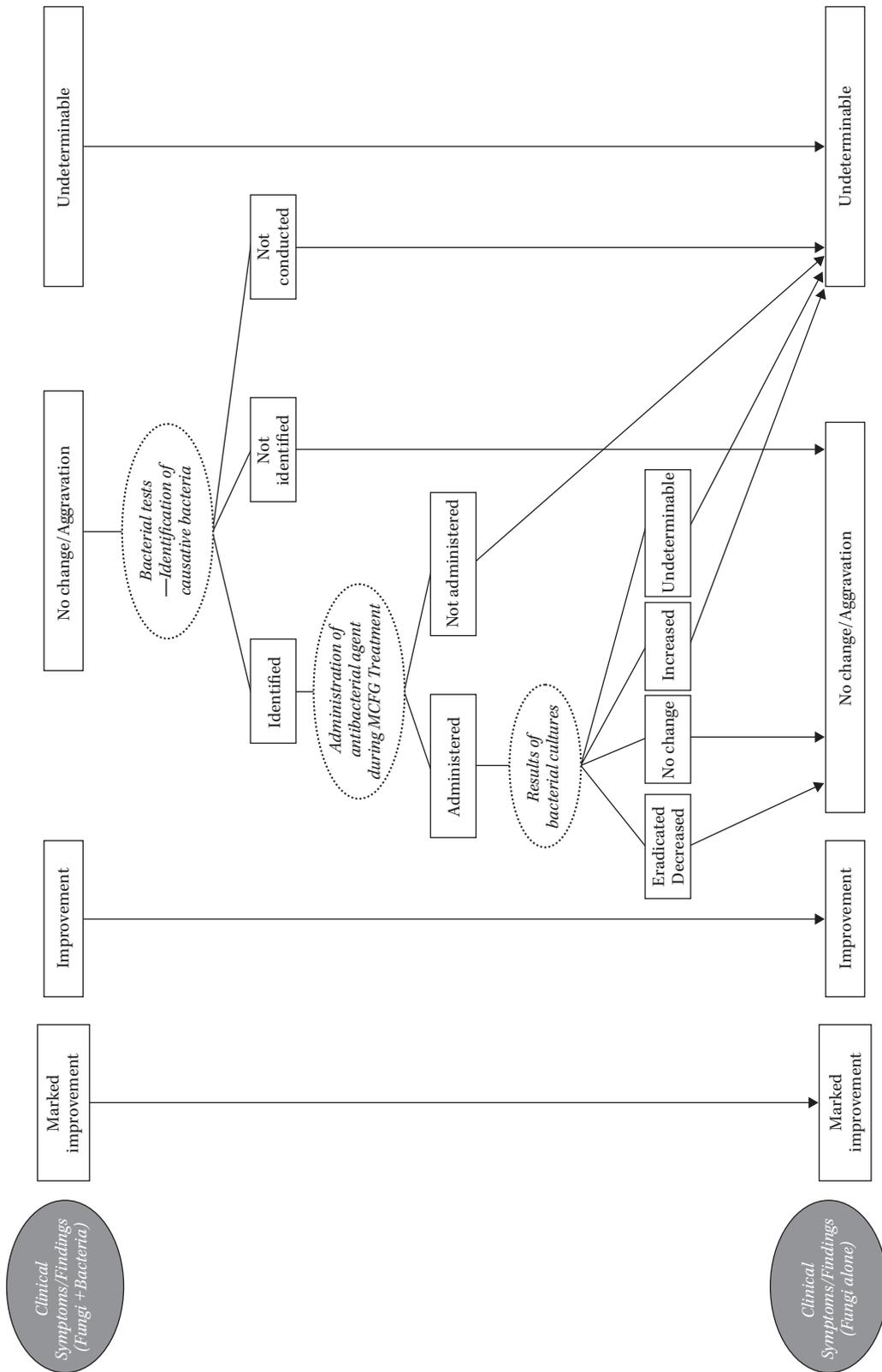
臨床症状・所見の改善度は、まず、真菌ならびに細菌感染に由来すると考えられる臨床症状・所見（以下、「真

菌+細菌）に由来する臨床症状・所見」と称する）を「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」および「判定不能」で判定した。胸部X線・CT・内視鏡検査等の画像所見の改善度は、「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」および「判定不能」で判定した。真菌学的効果の改善度は、投与前に病巣から検出された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」、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」、原因真菌に変化がない場合「不変」、原因真菌が増加又は投与開始後持続的に陽性化した場合は「悪化」、検査未実施などの理由で判定できない場合は「判定不能」と判定した。血清学的検査所見の改善度は、「陰性化」、「改善」、「不変」、「悪化」および「判定不能」で判定した。

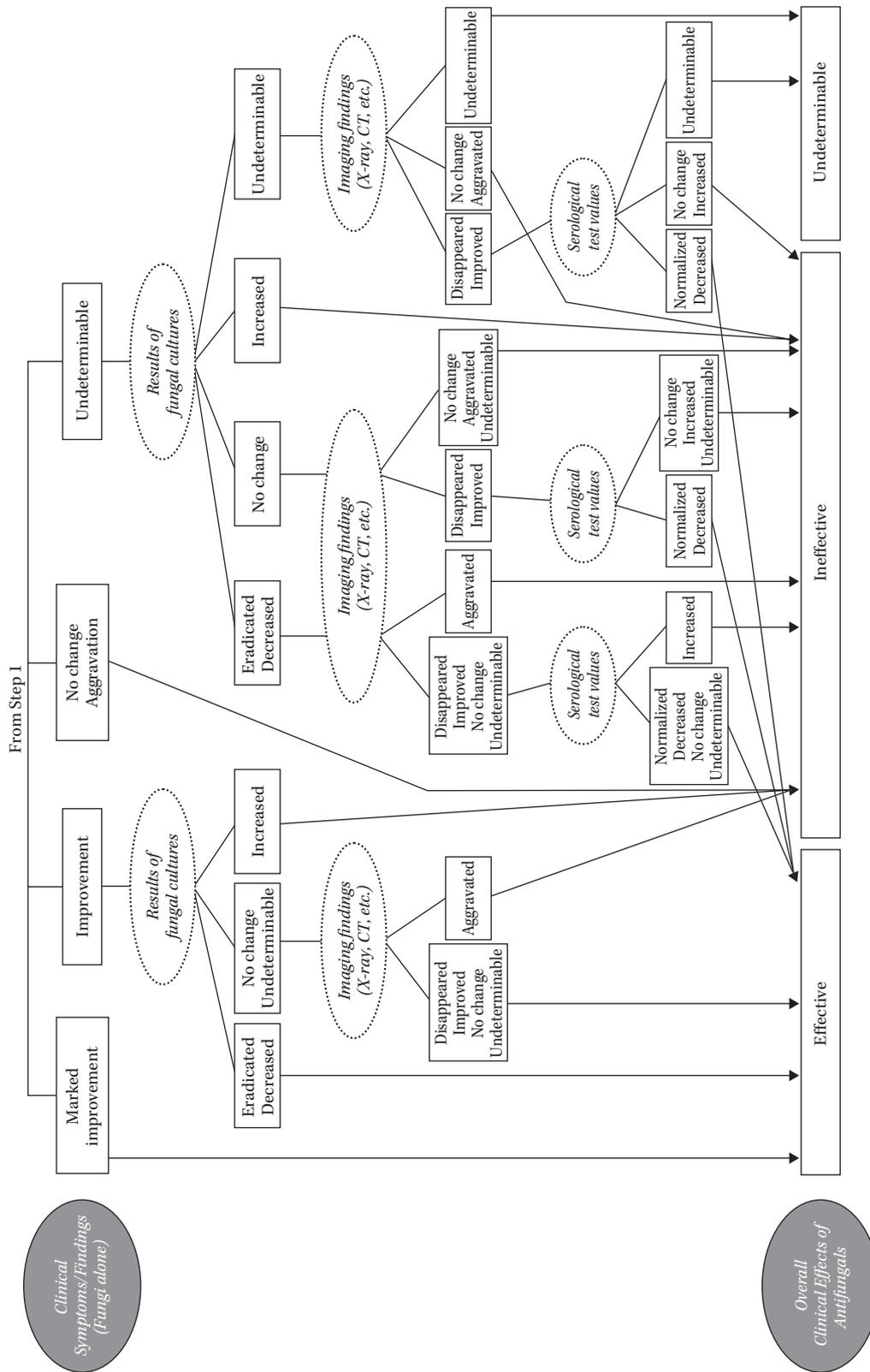
次に、AKOTTアルゴリズムの第1ステップの手順に従い、（真菌+細菌）に由来する臨床症状・所見が「著明改善」、「改善」、「判定不能」と評価された場合、真菌の感染のみに由来すると考えられる臨床症状・所見（以下、「真菌のみに由来する臨床症状・所見」と称する）の改善度はおのおの「著明改善」、「改善」、「判定不能」と判定した。一方、（真菌+細菌）に由来する臨床症状・所見が「不変」あるいは「悪化」と評価された場合、細菌検査が実施されていない、細菌が検出されているのに抗細菌薬が投与されていない、細菌が検出され抗細菌薬が投与されたのに細菌学的に悪化したか判定不能、などの場合には、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度は「判定不能」とした（Fig. 1）。

3) 総合臨床効果の評価

真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度をもとに、AKOTTアルゴリズムの第2ステップの手順に従い、真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見を加味して、抗真菌薬の総合臨床効果（以下、「総合臨床効果」と称する）を評価した。真菌のみに由来する臨床症状・所見が「著明改善」の場合、真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見に関係なく総合臨床効果は「有効」と判定した。真菌のみに由来する臨床症状・所見が「改善」の場合、真菌学的効果あるいは画像所見が「悪化」の場合を除き総合臨床効果は「有効」と判定した。真菌のみに由来する臨床症状・所見が「改善」の場合で、真菌学的効果あるいは画像所見が「悪化」の場合は、総合臨床効果は「無効」と判定した。真菌のみに由来する臨床症状・所見が「不変」、「悪化」の場合、真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見に関係なく総合臨床効果は「無効」とした。真菌のみに由来する臨床症状・所見が「判定不能」で真菌学的に真菌の消失・減少が認められた場合は、画像所見あるいは血清学的検査が「悪化」の場合を除き総合臨床効果は「有効」と判定した。また、真菌のみに由来する臨床症状・所見が「判定不能」で真菌学的に「不変」あるいは「判定不能」の場合でも、画像所



(a) AKOTT Algorithm Step 1



(b) AKOTT Algorithm Step 2

Fig. 1. AKOTT algorithm Step 1 and Step 2 for objectively evaluating antifungal agent efficacy in patients with both fungal and bacterial infections. In order to evaluate the efficacy of antifungal agents in patients having both bacterial and fungal infections, a two-step algorithm was created. In the Step 1 (a), the results of clinical efficacy for both bacterial and fungal infection are re-evaluated by considering the causative bacteria and their sensitivity to antibacterial agents given during the antifungal therapy, and clinical efficacy for fungal infection alone is assessed. In the Step 2 (b), the results of the clinical efficacy for fungal infection alone from Step-1 are re-evaluated by considering the results of fungal cultures, imaging findings, and serological test values, and overall clinical efficacy of antifungal agents is obtained.

見で消失・改善および血清学的検査で陰性化・改善が認められた場合には総合臨床効果は「有効」と判定した (Fig. 1)。

#### 5. 安全性評価

本薬剤投与開始後に発現した患者にとって好ましくない事象は、臨床検査値の異常変動を含めて、本薬剤との因果関係の有無にかかわらず、そのすべてを有害事象とした。有害事象の重症度は「軽微」、「中等度 (軽微でない、重篤でない)」および「重篤」の3段階で、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」で評価し、因果関係「なし」以外の有害事象を副作用とし、本薬剤の安全性を評価した。

## II. 結 果

### 1. 患者背景

2003年4月から2005年3月までの期間に180例が収集された。症例数、症例構成をFig. 2に示した。収集された180例のうち、主治医の協力が得られず有害事象の有無が確認できなかった2例を除いた178例を安全性解析対象例とした。また、除外基準に該当するなどの理由で66例を除いた112例を有効性解析対象例とした。

Table 2に有効性解析対象例112例の患者背景を示した。男性は69例、女性は43例で、平均年齢は $61.6 \pm 17.8$ 歳であった。基礎疾患については、消化器手術が18例 (16.1%)、消化管穿孔が12例 (10.7%)、脳血管障害と熱傷とがそれぞれ11例 (9.8%)であり、その他、糖尿病、外傷などであった。外科領域の症例が27例 (24.1%)、救急・集中治療領域の症例が85例 (75.9%)であった。

112例の有効性解析対象例中、確定診断例は59例 (52.7%)、真菌症疑い例が53例 (47.3%)であった (Table 2)。確定診断例59例の内訳は、Table 3に示すように、カンジダ血症9例、肺カンジダ症27例、尿路カンジダ症11例、カンジダ腹膜炎7例、カンジダ膿瘍3例、カンジダ胆道炎1例で、カンジダ症は合計58例であった。一方、アスペルギルス症としては侵襲性肺アスペルギルス症が1例認められた。

検出された真菌は78株で、その内訳は *C. albicans* 36株、*C. glabrata* 20株、*Candida tropicalis* 5株、*Candida parapsilosis* 2株、*C. krusei* 2株、*Aspergillus fumigatus* と *Aspergillus niger* とがそれぞれ1株などであった (Table 3)。

それぞれの症例に投与されたミカファンギンの最大1日投与量は、20 mg が投与された3歳10カ月の小児1例を除き50 mg から300 mg であり、平均104 mg であった。ミカファンギンの投与日数は5日から28日であり、平均14.2日であった。なお、最大1日投与量が20 mg の1例は、体重11.9 kg の再発肝芽腫の患者であった。

### 2. 有効性評価

#### 1) AKOTT アルゴリズムによる有効性評価

ミカファンギン投与終了後に (真菌+細菌) に由来する臨床症状・所見を評価したところ、112例中「著明改善」24例、「改善」44例、「不変」38例、「悪化」6例と判定された。次に、AKOTT アルゴリズム第1ステップの手順に従い、細菌検査の有無、抗細菌薬投与の有無、抗細菌薬の効果を考慮して、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度を判定した。その結果、(真菌+細菌) に由来する臨床症状・所見が「著明改善」および「改善」と判定された24例、44例については、細菌感染の有無などに関係なく、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度はおのおの「著明改善」および「改善」と判定された。(真菌+細菌) に由来する臨床症状・所見が「不変」あるいは「悪化」と判定された44例については、合併する細菌感染の影響を考慮して、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度は20例が「判定不能」と判定され、22例は「不変」、2例は「悪化」と判定された (Fig. 3)。

続いて、AKOTT アルゴリズム第2ステップの手順に従い、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度をもとに、真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見を加味して、総合臨床効果を「有効」、「無効」、「判定不能」で評価した。真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「著明改善」と判定された24例の総合臨床効果は23例が「有効」、1例が「判定不能」と判定された。真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「改善」と判定された44例の総合臨床効果は43例が「有効」、1例が「判定不能」と判定された。真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「不変」あるいは「悪化」と判定された24例の総合臨床効果はいずれも「無効」と判定された。真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「判定不能」と判定された20例の総合臨床効果は6例が「有効」、4例が「無効」、残りの10例は「判定不能」と判定された。なお、AKOTT アルゴリズム第1ステップで真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「著明改善」と判定された症例については、AKOTT アルゴリズム第2ステップで真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見に関係なく総合臨床効果は「有効」と判定すると規定され、また、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「改善」と判定された症例については、AKOTT アルゴリズム第2ステップで真菌学的効果、画像所見、血清学的検査所見を加味して「有効」あるいは「無効」と判定すると規定されていたが、AKOTT アルゴリズム第1ステップで「著明改善」および「改善」と判定された症例のうちおのおの1例が、主治医判定により臨床症状の改善が本薬剤以外の要因を含むことおよび真菌学的な検証が不十分であることを理由として「判定不能」と判定された。以上、最終的にミカファンギンの総合臨床効果は、「有効」72例、「無効」28例、「判定不能」12例と判

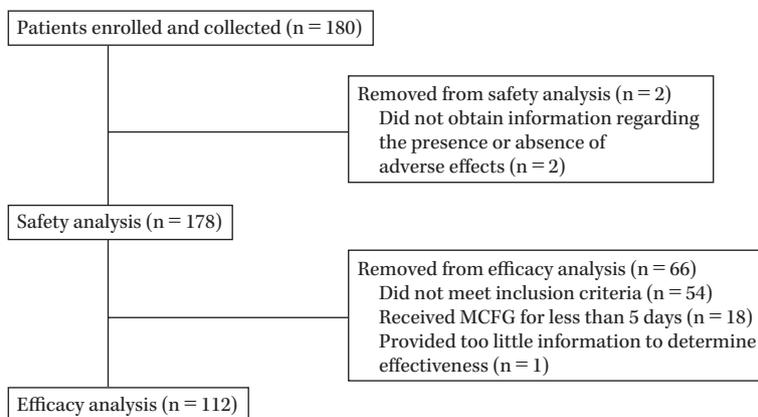


Fig. 2. Patient analysis breakdown.

Table 2. Baseline demographics and patient profiles in efficacy analysis

Baseline profiles	No. (%) of patients (n=112)
Sex	
Male	69 (61.6)
Female	43 (38.4)
Age (years)	
Mean $\pm$ SD	61.6 $\pm$ 17.8
Range	3 - 92
Underlying disease	
Surgery of digestive organs	18 (16.1)
GI tract perforation	12 (10.7)
Cerebrovascular disease (stroke)	11 ( 9.8)
Burns	11 ( 9.8)
Diabetes mellitus	8 ( 7.1)
Trauma	8 ( 7.1)
Pneumonia	6 ( 5.4)
Post-liver transplantation	4 ( 3.6)
Severe acute pancreatitis	4 ( 3.6)
Others	30 (26.8)
Field	
Surgery	27 (24.1)
Emergency/Intensive-care medicine	85 (75.9)
Classification of mycosis	
Proven	59 (52.7)
Probable/Possible	53 (47.3)

定された (Fig. 3)。

## 2) ミカファンギンの臨床効果

総合臨床効果の評価結果を Table 4 に示した。外科領域と救急・集中治療領域におけるミカファンギンの有効率はのおおの 79.2% (24 例中 19 例有効) および 69.7% (76 例中 53 例有効) であり、両領域を合わせた全例における有効率は 72.0% (100 例中 72 例有効) であった。Table 5 に示すように、診断名別では、カンジダ症の確定診断例では 56 例中 44 例が有効で有効率は 78.6% であり、特に肺カンジダ症では 84.6% と高い有効率を示した。侵襲性肺アスペルギルス症の 1 例においては、300 mg のミカファンギンを投与されたにもかかわらず有効性は得ら

れなかった。一方、真菌症疑い例では有効率 65.1% (43 例中 28 例) と確定診断例に比較して若干低い有効率であった。

Table 6 に各真菌の消失率を示した。ミカファンギン投与により 67 株中 52 株が消失し、消失率は 77.6% であった。10 株以上が検出された菌種での消失率を見ると、*C. albicans* では 74.2% (23 株/31 株中)、*C. glabrata* では 88.9% (16 株/18 株中) の消失率であった。

Table 7 に最大 1 日投与量別の有効率を示した。最大 1 日投与量 50 mg, 100 mg および 150 mg の群でおおの 78.1% (32 例中 25 例有効), 76.7% (30 例中 23 例有効) および 71.4% (21 例中 15 例有効) といずれの群においても 70% 以上の有効率が得られた。

## 3. 安全性評価

178 例の安全性解析対象例において 37 例 (20.8%) に 69 件の副作用が認められた。4 件以上認められた副作用、肝機能異常、 $\gamma$ -GTP 増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、ALT 増加、血小板数増加について、その重篤度を含めて Table 8 に示した。肝機能異常は、軽微 3 件 (最大 1 日投与量は 100 mg, 150 mg, 150 mg)、中等度 2 件 (最大 1 日投与量は 100 mg, 150 mg)、重篤 1 件 (最大 1 日投与量は 75 mg) の計 6 件発現した。重篤と判定された肝機能異常の 1 例は本薬剤投与終了翌日に発現したものであり (投与開始日は AST: 14 mg/dL, ALT: 18 mg/dL, 投与終了翌日は AST: 290 mg/dL, ALT: 120 mg/dL), その後回復傾向が認められたが、原疾患である多臓器不全により死亡したため、その後の観察はできなかった。肝機能異常と本薬剤との因果関係は「可能性有」であり、本薬剤以外の要因として基礎疾患・合併症が考えられた。また、血中ビリルビン増加は、軽微 2 件 (最大 1 日投与量は 50 mg, 100 mg)、中等度 1 件 (最大 1 日投与量は 300 mg)、重篤 1 件 (最大 1 日投与量は 100 mg) の計 4 件発現した。重篤と判定された血中ビリルビン増加の 1 例は原疾患として重症熱傷感染症を有していた症例で (T-Bil は投与開始

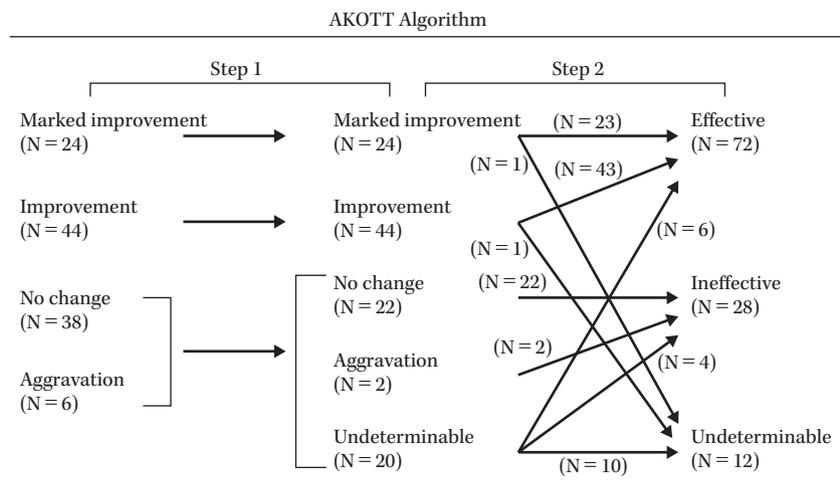


Fig. 3. Results of AKOTT algorithm evaluation.

Table 3. Classification of proven fungal infections

Proven fungal infection	No. of patients (total = 59)
Candidiasis	58
Candidemia	9
Pulmonary candidiasis	27
Urinary candidiasis	11
Candida peritonitis	7
Candida abscess	3
Candida cholangitis	1
Aspergillosis	1
Invasive pulmonary aspergillosis	1
Fungi isolated	No. of strains (total = 78)
<i>C. albicans</i>	36
<i>C. glabrata</i>	20
<i>C. tropicalis</i>	5
<i>C. parapsilosis</i>	2
<i>C. krusei</i>	2
<i>Candida</i> spp, nonspecific	9
<i>A. fumigatus</i>	1
<i>A. niger</i>	1
Yeast-like fungus	2

前日が 0.6 mg/dL, 投与開始翌日が 1.3 mg/dL, 投与開始後 13 日目が 24.7 mg/dL, 本薬剤投与開始後 14 日目に原疾患の悪化により死亡した。血中ビリルビン増加と本薬剤との因果関係は「可能性小」であり, 本薬剤以外の要因として基礎疾患・合併症が考えられた。Table 8 に示した副作用のうち, 上記の肝機能異常および血中ビリルビン増加の各 1 例を含めて, 重篤あるいは中等度と判断された肝機能異常 3 件, 血中アルカリフォスファターゼ増加 3 件, ALT 増加 2 件, 血中ビリルビン増加 2 件,  $\gamma$ -GTP 増加 2 件は, 本薬剤以外の要因として基礎疾患・合併症や併用薬が考えられるなど, 本薬剤との因果関係は明らかではなかった。因果関係が「确实」と判定された副作用は 1 例もなかった。因果関係が「可能性大」と判定された副作用は薬疹の 1 例 1 件であり, この症例で

は本事象により投与中止にいたったものの, 数日後には薬疹は軽快した。因果関係が「可能性有」と判定された副作用は 9 例に 12 件発現し, このうち 2 例は原疾患のため死亡したが, それ以外の症状はいずれも軽快・回復した。

### III. 考 察

深在性真菌症は血液疾患や臓器移植などに伴う免疫不全状態の患者を中心として主として血液内科領域で重要視されてきたが, 外科・救急・集中治療領域においても, 近年重症細菌感染症に対する広域抗菌薬の汎用, カテーテル留置頻度の増加, 集中治療室における侵襲性の高い治療の増加などの医療環境の変化に伴い, 特に複数のリスクファクターを有する重症患者において深在性真菌症が高頻度に発症することが報告されている<sup>2,3)</sup>。2007 年に発表された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」においても, 外科・救急・集中治療領域においてはカンジダ属による真菌感染が問題となることが多く, いったん発症すれば予後はきわめて不良で, 40% 以上の死亡率となるため, 疑診の段階で経験的治療を開始することが推奨されている<sup>4)</sup>。

今回, 多施設共同の市販後特別調査として外科・救急・集中治療領域におけるミカファンギンの有効性および安全性について検討した。深在性真菌症は細菌感染を合併することが多く, 真菌症に対する臨床効果を適切に評価するには, 合併する細菌感染の影響を排除することが重要である。

われわれはミカファンギンの抗真菌効果を評価するにあたり, 合併する細菌感染の影響を排除する目的で, 自ら考案した AKOTT アルゴリズムを用いた評価を試みた。AKOTT アルゴリズムにおいては, 第 1 ステップにおいて細菌感染の影響を考慮して真菌感染のみに由来すると考えられる臨床症状・所見の改善度を判定し, 続いて第 2 ステップで真菌培養, 画像所見, 血清学的所見な

Table 4. Overall clinical efficacy

Field	Effective	Ineffective	Undeterminable	Efficacy (%)
Surgery	19	5	3	19/24 (79.2)
Emergency and intensive-care medicine	53	23	9	53/76 (69.7)
Total	72	28	12	72/100 (72.0)

Table 5. Efficacy by diagnosis of fungal infections

Fungal Infection	Efficacy (%)
Proven	44/57 ( 77.2)
Candidiasis	44/56 ( 78.6)
Candidemia	7/9 ( 77.8)
Pulmonary candidiasis	22/26 ( 84.6)
Urinary candidiasis	8/11 ( 72.7)
Candida peritonitis	4/6 ( 66.7)
Candida abscess	2/3 ( 66.7)
Candida cholangitis	1/1 ( 100 )
Aspergillosis	0/1 ( 0.0)
Invasive pulmonary aspergillosis	0/1 ( 0.0)
Probable/Possible	28/43 ( 65.1)
Total	72/100 ( 72.0)

Table 6. Eradication of fungi by micafungin treatment

Fungi	Strains eradicated (%)
<i>C. albicans</i>	23/31 ( 74.2)
<i>C. glabrata</i>	16/18 ( 88.9)
<i>C. tropicalis</i>	3/4 ( 75.0)
<i>C. parapsilosis</i>	0/1 ( 0.0)
<i>C. krusei</i>	1/1 ( 100 )
<i>Candida</i> spp, nonspecific	7/9 ( 77.8)
<i>A. niger</i>	0/1 ( 0.0)
Yeast-like fungus	2/2 ( 100 )
Total	52/67 ( 77.6)

Table 7. Efficacy by maximum daily micafungin dose

Dose (mg)	Effective	Ineffective	Undeterminable	Efficacy (%)
20	0	1	0	0/1
50	25	7	6	25/32 (78.1)
75	5	2	0	5/7
100	23	7	4	23/30 (76.7)
150	15	6	1	15/21 (71.4)
200	3	1	1	3/4
300	1	4	0	1/5
Total	72	28	12	72/100 (72.0)

どの情報を加味して総合臨床効果を判定した。その結果、ミカファンギン投与終了後に（真菌＋細菌）に由来する臨床症状・所見が「不変」(38例)あるいは「悪化」(6例)と判定された計44例中20例は、第1ステップにおいて合併する細菌感染の影響を否定できなかったため、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度は「判定不能」と判定され、第2ステップによる総合臨床効果では、20例中6例が「有効」、4例が「無効」、10例が「判定不能」

Table 8. Common drug-related adverse reactions during micafungin therapy

Adverse reaction	No. of episodes			
	Mild	Moderate	Serious	Total
Abnormal hepatic function	3	2	1	6
Elevated $\gamma$ -GTP	4	2	0	6
Elevated Al-p	2	3	0	5
Elevated bilirubin	2	1	1	4
Elevated ALT	2	2	0	4
Increased platelet count	4	0	0	4

Of 178 patients evaluable for safety assessment, 37 suffered 69 drug-related adverse reactions.

と評価された。真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度が「不変」あるいは「悪化」の場合、AKOTTアルゴリズムの第2ステップにより、総合臨床効果は「無効」と判定することに規定しているため、AKOTTアルゴリズムを適用しなかった場合には、合併する細菌感染症の影響でミカファンギンによる総合臨床効果が「無効」と判定されたと考えられる20例中実際に「無効」と判定された4例を除く16例が、本アルゴリズムを適用することにより細菌感染症の影響を排除して、6例は「有効」、10例は「判定不能」と適切に評価することができたものと考えられた。

また、ミカファンギン投与終了後に（真菌＋細菌）に由来する臨床症状・所見が「改善」と判定された44例については、第1ステップで真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度でも「改善」と判定され、第2ステップにおいて真菌培養あるいは画像所見で悪化した場合には総合臨床効果では「無効」、それ以外の場合には「有効」と規定していたため、今回の検討では主治医へのフィードバック後の最終判断で「判定不能」と評価された1例を除き44例中43例が「有効」と評価された。一方、ミカファンギン投与終了後に（真菌＋細菌）に由来する臨床症状・所見が「著明改善」と判定された24例については、第1ステップで真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度でも「著明改善」と判定され、第2ステップでは真菌学的効果などに関係なく総合臨床効果も「有効」と規定していたため、今回の検討では主治医へのフィードバック後の最終判断で「判定不能」と評価された1例を除き24例中23例は真菌学的効果などを検討することなく「有効」と評価された。

われわれはたとえ細菌感染が合併し抗細菌薬による効

果の寄与があったとしても抗真菌薬が無効の場合には「著明改善」は得られないと考えたため、真菌のみに由来する臨床症状・所見の改善度でも「著明改善」と判定することとした。しかしながら、今回ミカファンギン投与により「著明改善」と判定された症例については、いくつかの検討すべき問題が残る。まず、真菌感染症の疑いで実際には真菌感染症ではなかった症例があった場合、これらの症例においては抗真菌薬が有効であったとは言えなくなる。また、真菌感染症の確定診断例においても、細菌感染による臨床症状・所見が主で真菌感染による臨床症状・所見が軽微であった場合には、「著明改善」でも抗真菌薬が有効であったとは言えないこともある。このような可能性を考慮すると、「著明改善」と判定された効果には抗細菌薬の効果も含まれていた可能性は否定できない。

この問題を解決するには、AKOTT アルゴリズムの第1ステップで「著明改善」と判定された場合には、「改善」の場合と同様に、第2ステップにおいて真菌培養、画像所見、血清学的検査所見を加味して、臨床症状の「著明」な改善効果が抗真菌薬効果に基づくことを確認するステップを追加するなど、今後このアルゴリズムについてさらに検討していく必要がある。

一般に抗真菌薬の臨床効果の評価は難しく、標準的な評価方法は未だ存在しない。今回われわれが作成したAKOTT アルゴリズムは、特に多施設共同研究での抗真菌薬の臨床効果を客観的に評価するうえで有用であると考えているが、その妥当性については今後の検討と評価を待ちたい。

有効性解析対象例でのミカファンギンの有効率は72.0%であった(Table 4)。これを診断名別に見ると、確定診断例においては77.2%と高い治療効果が得られ、真菌症疑い例においても、確定診断例での成績に比べると若干劣るものの、65.1%の有効性を示した(Table 5)。ミカファンギンの外科・救急・集中治療領域における臨床効果は、少数例での検討結果ではあるが、おのおの76.9% (26例中20例有効) および77.8% (9例中7例有効)の有効率が報告されている<sup>32, 33)</sup>。今回の成績は、これらの成績と比べて有効率の実数はやや劣るもののほぼ同等の有効性が示されている。AKOTT アルゴリズムを用いることにより、従来の検討で有効性を左右する一因となっていた細菌感染症の合併や抗細菌薬の影響がある程度排除されたものと考えられる。外科・救急・集中治療領域においてはこれまでのエビデンスからフルコナゾールが第一選択薬と考えられてきたが<sup>35-37)</sup>、本調査におけるミカファンギンの有効性はフルコナゾールの成績にほぼ匹敵するものであった。外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症は主としてカンジダ属が原因である<sup>5, 6, 10)</sup>。今回の調査でのミカファンギン投与によるカンジダ属菌種の消失率は、Table 6に示すように、*C. albicans*では74.2%、

*C. glabrata*では88.9%など、カンジダ属全体では78.1%の消失率が認められた。最近の研究において、フルコナゾール耐性の*C. albicans*の出現、あるいは*C. glabrata*や*C. krusei*などアゾール系抗真菌薬に低感受性のnon-*albicans*カンジダの検出頻度の増加傾向が報告されているが<sup>8, 9, 11, 12)</sup>、本調査において、ミカファンギンは*C. albicans*だけでなくnon-*albicans*カンジダに対しても優れた治療効果を示すことが明らかとなった。これまでの多くの研究において、ミカファンギンは、フルコナゾールに耐性を獲得した*C. albicans*をはじめフルコナゾール低感受性の*C. glabrata*、*C. krusei*を含めたカンジダ属菌種に対して幅広い抗真菌スペクトルを示し、*C. albicans*、*C. glabrata*などの播種性感染マウスにおいても生存期間を延長させることが示されているが<sup>19-24)</sup>、今回の臨床的検討で得られた結果はこれらの知見を反映したものと考えられる。以上の結果より、ミカファンギンは、外科・救急・集中治療領域におけるカンジダ属を原因真菌とする深在性真菌症に対して、標的治療および経験的治療において第一選択薬となりえる薬剤であると考えられた。

今回ミカファンギンの最大1日投与量は20 mgから300 mgの幅が認められたが、多くは50 mgから150 mgであった。その投与量別の有効性を見ると、50 mg、100 mg、150 mgのいずれもほぼ同程度の有効性であり、いずれかの用量が有効性で優るという結果ではなかった(Table 7)。この理由については、本調査が使用実態下での調査であったため重症度の異なる深在性真菌症患者が調査に組み込まれ、軽症の患者では比較的低用量のミカファンギンで治療可能であったのに対し、重症患者の治療にはより高用量が必要であったものと推測された。すなわち、外科・救急・集中治療領域における深在性真菌症の治療においては、その重症度などに応じて適切な用量のミカファンギンを投与する必要があるものと考えられた。

ミカファンギンの安全性については37例(20.8%)に69件の副作用が認められた(Table 8)。主な副作用は肝機能障害であったが、これらは用量依存的に発現したものではなかった。また、肝機能障害を含めたすべての副作用のなかで本薬剤との因果関係が明らかな副作用は薬疹1例であり、また、重篤と判定された副作用も本薬剤以外の要因として基礎疾患・合併症や併用薬が考えられ、本薬剤との因果関係は明らかでないなど、ミカファンギンは安全性に優れた薬剤であるものと考えられた。本邦で実施された深在性真菌症患者70例を対象としたミカファンギンの治験時の非盲検非対照試験では、21例(30.0%)に33件の副作用が発現し、主なものは肝逸脱酵素増加、 $\gamma$ -GTP増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、BUN増加、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>25)</sup>。海外で実施されたカンジダ血症を対象としたミカファンギン

の非盲検非対照試験においても148例中36例(24.3%)で副作用が発現し、その内容は肝機能障害、血小板減少、血中アルカリフォスファターゼ増加、皮疹などであった<sup>29)</sup>。また、米国およびカナダで実施された造血幹細胞移植患者を対象としたミカファンギンとフルコナゾールの真菌感染予防効果の比較試験においても、ミカファンギン群では425例中64例(15.1%)、フルコナゾール群では457例中77例(16.8%)に副作用が発現し、両薬の安全性に差はないものと報告されている<sup>27)</sup>。ミカファンギンは真菌細胞壁の主要構成成分である(1,3)- $\beta$ -D-glucanの合成酵素を特異的に阻害することで抗真菌活性を発揮するが<sup>15)</sup>、この標的酵素が真菌特異的であり哺乳類には存在しないことが、本薬剤の安全性に関係しているものと推測された。以上より、ミカファンギンは、肝機能障害の発現に留意する必要があるものの、抗真菌薬として優れた薬剤であると考えられた。

以上、本調査において、抗真菌薬の新たな薬効評価基準として合併する細菌感染の影響を考慮して考案したAKOTTアルゴリズムが抗真菌薬の客観的な臨床評価に有用である可能性が示唆されるとともに、ミカファンギンは外科・救急・集中治療領域におけるカンジダ属を原因真菌とする深在性真菌症に対して優れた有効性と安全性を発揮できることが示された。なお、AKOTTアルゴリズムの有用性については、今回は限られた症例での検討結果でもあることから、さらなる検討を要するものと考えられた。

#### 文 献

- 1) Wey S B, Mori M, Pfaller M A, Woolson R F, Wenzel R P: Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-53
- 2) Sobel J D, Vazquez J: Candidiasis in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 99-112
- 3) Tortorano A M, Caspani L, Rigoni A L, Biraghi E, Sighignani A, Viviani M A: Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13
- 4) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 5) 田中秀治, 古畑敏子, 後藤英昭, 桜井 勝, 島崎修次: 救命救急センターにおける深在性真菌症の発生頻度の検討—真菌感染のリスクと疾病形態, 患者重症度との関係—. *日本医真菌学会雑誌* 1999; 40: 135-42
- 6) 松岡龍雄, 田中秀治, 後藤英昭, 島崎修次: 救急領域における深在性真菌症の現況. *日本外科感染症研究* 2000; 12: 127-30
- 7) 相川直樹, 谷村 弘, 河野 茂, 吉田 稔: 好中球非減少患者に発症する深在性カンジダ症の診断と治療—日本におけるコンセンサスを求めて—. *Jpn J Antibiotics* 1998; 51: 721-34
- 8) Patterson T F: Role of newer azoles in surgical patients. *J Chemother* 1999; 11: 504-12
- 9) Trick W E, Fridkin S K, Edwards J R, Hajjeh R A, Gaynes R P, the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals: Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-30
- 10) Aikawa N, Sumiyama Y, Kusachi S, Hirasawa H, Oda S, Yamazaki Y: Use of antifungal agents in febrile patients nonresponsive to antibacterial treatment: the current status in surgical and critical care patients in Japan. *J Infect Chemother* 2002; 8: 237-41
- 11) Kontoyiannis D P, Bodey G P, Mantzoros C S: Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses* 2001; 44: 125-35
- 12) Pfaller M A, Diekema D J, Jones R N, Messer S A, Hollis R J: the SENTRY Participants Group: Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 852-6
- 13) Nguyen M H, Peacock J E, Morris A J, Tanner D C, Nguyen M L, Snyderman D R, et al: The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996; 100: 617-23
- 14) Gumbo T, Isada C M, Hall G, Karafa M T, Gordon S M: *Candida glabrata* fungemia. Clinical features of 139 patients. *Medicine* 1999; 78: 220-7
- 15) 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
- 16) Hatano K, Morishita Y, Nakai T, Ikeda F: Antifungal mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot* 2002; 55: 219-22
- 17) Chandrasekar P H, Sobel J D: Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-8
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, Maki K, Watabe 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
- 21) 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
- 22) 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. *Antimi-*

- 23) Nakai T, Uno J, Otomo K, Ikeda F, Tawara S, Goto T, et al: In vitro activity of FK463, a novel lipopeptide antifungal agent, against a variety of clinically important molds. *Chemotherapy* 2002; 48: 78-81
- 24) 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。日本化学療法学会雑誌 2006; 54: 308-14
- 25) 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
- 26) 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
- 27) van Burik J A H, Ratanatharathorn V, Stepan D E, Miller C B, Lipton J H, Vesole D H, et al: 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
- 28) 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
- 29) Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mul-lane K M, Vazquez 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
- 30) Sirohi B, Powles R L, Chopra R, Russell N, Byrne J L, 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
- 31) 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 randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27
- 32) 立石順久, 平澤博之, 織田成人, 桜井 勝, 中西加寿也, 北村伸哉, 他: 救急・集中治療領域の真菌感染症に対するミカファンギンの効果—千葉県下3施設の統計—。日本医真菌学会雑誌 2006; 47: 293-7
- 33) 松橋延壽, 八幡和憲, 池亀由香, 桑原秀次, 竹村正男, 村上啓雄, 他:  $\beta$ -D-グルカン値を指標とした深在性真菌症に対するミカファンギンの有効性の検討。日本集中治療医学会雑誌 2007; 14: 77-80
- 34) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン。医歯薬出版, 東京, 2003
- 35) Rex J H, Bennett J E, Sugar A M, Pappas P G, van der Horst C M, Edwards J E, et al: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-30
- 36) Anaissie E J, Darouiche R O, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry L O, et al: Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 964-72
- 37) Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al: Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45

Clinical effects of micafungin, a novel echinocandin antifungal agent, on systemic fungal infections in surgery, emergency, and intensive-care medicine; Evaluation using the AKOTT algorithm

Naoki Aikawa<sup>1)</sup>, Shinya Kusachi<sup>2)</sup>, Shigeto Oda<sup>3)</sup>,  
Yoshio Takesue<sup>4)</sup> and Hideharu Tanaka<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Emergency and Critical Care Medicine, Keio University School of Medicine,  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University

<sup>4)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine

<sup>5)</sup> Kokushikan University Physical Education Sport and Medical Science

The clinical efficacy of micafungin(MCFG), the first echinocandin antifungal agent approved in Japan, in surgery, emergency, and intensive-care medicine has only been studied in a limited number of cases, with no large-scale reports filed as of this writing. We conducted a postmarketing surveillance study to evaluate MCFG efficacy and safety at 63 medical departments in Japan. MCFG was given to patients with a fever exceeding 37.5°C, either diagnosed with a proven fungal infection based on mycological or histopathological examination, or diagnosed with a suspected fungal infection with high risk factors, based on surveillance culture or serum  $\beta$ -D glucan testing. Efficacy was evaluated using the AKOTT algorithm created by our group for objectively evaluating antifungal agent efficacy in patients with both fungal and bacterial infections. Of the 180 patients enrolled, 68 were excluded by exclusion criteria or other reasons and 112 patients (58 with proven candidiasis, 1 with proven aspergillosis, and 53 with suspected fungal infection) were evaluated for efficacy. MCFG was administered at a mean maximum daily dose of 104 mg for a mean duration of 14.2 days. It was effective in 72 patients, ineffective in 28, and of undeterminable efficacy in 12, for overall clinical efficacy of 72.0%. Classified by diagnosis, MCFG was effective in 78.6% of those with proven candidiasis (44/56) and 65.1% with suspected fungal infection (28/43), but ineffective in 1 patient with aspergillosis. MCFG successfully eradicated 77.6% (52/67) of fungi isolated in patients. Some 69 drug-related adverse reactions, mainly abnormal hepatic function, occurred in 37 of 178 patients in safety evaluation (20.8%), but the event incidence was not dose-dependent. One adverse reaction, skin eruption, had a probable causal relationship to drug treatment. In conclusion, MCFG shows high clinical efficacy and safety in the treatment of deep-seated fungal infection in surgery, emergency, and intensive-care medicine, indicating good potential as a first-line drug for both targeted and empirical therapies.