

【短 報】

中等度肝機能障害患者におけるカスポファンギンの安全性に関する検討

松岡 知子¹⁾・篠田 康孝¹⁾・大橋 健吾¹⁾・吉田 真也¹⁾
加藤 未紗¹⁾・森 卓之¹⁾・吉村 知哲¹⁾・寺町ひとみ²⁾

¹⁾ 大垣市民病院薬剤部*

²⁾ 岐阜薬科大学病院薬学研究室

(平成 28 年 6 月 6 日受付・平成 29 年 2 月 8 日受理)

キャンディン系抗真菌薬であるカスポファンギン (CPFPG) は、抗真菌薬のなかでも高い安全性が報告されている。一方、主な副作用は肝機能障害に関連するものであり、添付文書では Child-Pugh スコア 7～9 点の中等度肝機能障害症例 (B 群) には 2 日目以降の投与量 35 mg を目安に用量調整することとしている。しかし、肝機能障害症例における CPFPG の安全性について検討した報告は少ない。そのため、B 群における肝機能障害を中心とした安全性について検討した。

Child-Pugh 分類が評価可能であった 98 例を対象とした。A 群 65.3%、B 群 34.7% であり、1 例を除きすべての症例において CPFPG の 2 日目以降の投与量は 50 mg であった。A 群と B 群の 2 群間における副作用の発現率を比較したところ、AST 増加、ALT 増加、ALP 増加において、B 群で有意に発現率が高かった ($p < 0.05$)。

以上より、安全性の観点から投与開始時は Child-Pugh スコアを評価し、用量について慎重に検討することが必要であると思われる。

Key words: caspofungin acetate, side effect, liver dysfunction

医療技術などの進歩に伴い、高齢者、免疫不全患者、抗がん薬治療をうける深在性真菌症のハイリスク例は増加傾向にある¹⁾。長期血管内カテーテルの留置やキノロン系薬の予防投与の増加、粘膜障害の強い抗がん薬レジメンの増加により好中球減少持続期間が長期にわたる患者では、*Candida* 属、*Aspergillus* 属などの真菌感染症のリスクが高い²⁾。深在性真菌症の治療薬として、ポリエンマクロライド系、フッ化ピリミジン系、アゾール系の各抗真菌薬が使用されてきた。一方、キャンディン系抗真菌薬の作用機序は他の抗真菌薬と異なりヒトなどの動物細胞にはない細胞壁合成に関与する (1,3)- β -D-グルカン合成酵素を阻害するため³⁾、抗真菌薬のなかでも高い安全性が報告されている^{4,5)}。従来、キャンディン系抗真菌薬は本邦においてミカファンギン (MCFG) のみであったが、2012 年にカスポファンギン (CPFPG) が承認された。CPFPG は MCFG にはない発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) の適応も有しており、深在性真菌症の診断・治療ガイドラインにおいても真菌感染が疑われる FN に対する経験的・早期治療の第一選択薬として推奨されている⁶⁾。一方、主な副作用は肝機能に関連するものであり、添付文書では、通常、初日に CPFPG 70 mg、2

日目以降 50 mg であるが、Child-Pugh スコア 7～9 点の中等度肝機能障害症例 (B 群) においては、2 日目以降 35 mg への用量調整が記載されている。しかし、肝機能障害症例における CPFPG の安全性および忍容性について検討した報告は少ない。

本研究では、大垣市民病院 (当院) における Child-Pugh A 群 (A 群) と B 群に対する副作用発現頻度の比較を後方視的に行い、肝機能障害症例における CPFPG の安全性について検討した。

2014 年 1 月 1 日～2015 年 6 月 30 日の期間に、当院において CPFPG が投与された患者を対象とした。このうち、CPFPG 投与中に検査値がない、投与日数が 5 日未満、18 歳未満、CPFPG 投与開始後 5 日以内の死亡、肝炎、肝硬変、肝臓がんなど肝機能に影響を及ぼす原疾患のある患者は対象から除外した。

調査項目は、性別、年齢、入院診療科、感染症名、CPFPG の投与量・投与日数、臨床検査値、脳症の有無、腹水の有無、CPFPG 投与中の併用薬剤とした。なお、CPFPG 投与期間中の臨床検査値は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン

Table 1. Characteristics of patients (n = 98)

Item	Child-Pugh class		P value
	A	B	
Number of patients (%)	64 (65.3%)	34 (34.7%)	
Gender (Male/Female)	44/20	21/13	0.508
Age (years)	69 (18-90)	77 (38-90)	0.013
Administration days	11 (6-30)	14 (6-43)	0.003
CPFG dose (Initial/Maintenance)	70 mg/50 mg; 63 70 mg/70 mg; 1	70 mg/50 mg; 34	
Laboratory Data			
AST (IU/L)	21 (7-68)	20 (4-55)	0.943
ALT (IU/L)	20 (6-121)	15 (2-74)	0.252
ALP (IU/L)	256.5 (109-929)	314 (172-1,188)	0.706
T-Bil (mg/dL)	0.5 (0.2-1.9)	0.7 (0.2-2.1)	0.056
SCr (mg/dL)	0.65 (0.29-11.13)	0.65 (0.15-5.24)	0.511
K (mEq/L)	3.9 (2.7-5.3)	2.6 (1.7-3.8)	0.657
Alb (g/dL)	3.5 (2.8-4.8)	2.6 (1.7-3.8)	<0.001
WBC (μ L)	2,360 (9-91,380)	6,255 (20-228,400)	0.004
CRP (mg/dL)	7.48 (0.15-32.82)	10.76 (1.38-27.36)	0.138
PT (%)	85 (48-139)	70 (34-121)	<0.001
Diagnosis and treatment department			
Hematology	52 (81.3%)	23 (67.6%)	
Respiratory	9 (14.1%)	7 (20.6%)	
Diabetology and Nephrology	2 (3.1%)	1 (2.9%)	
Others	1 (1.6%)	3 (8.8%)	
Fungal infection type			
Febrile neutropenia	36 (56.3%)	14 (41.2%)	
Unknown	18 (28.1%)	11 (32.4%)	
Pulmonary aspergillosis	9 (14.1%)	6 (17.6%)	
Fungemia	1 (1.6%)	2 (5.9%)	
Oral candida	0 (0.0%)	1 (2.9%)	

The data were expressed as the median values with range (minimum-maximum).

Statistical significance of the difference was evaluated with the χ^2 or Fisher's exact test for categorical data and the Mann-Whitney U test for continuous data, respectively.

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-Bil: total-bilirubin, K: potassium, SCr: serum creatinine, Alb: albumin, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, PT (%): prothrombin percentage activity

(T-Bil), 血清クレアチニン (SCr), 血清カリウム (K), 血清アルブミン (Alb), 白血球 (WBC), C-reactive protein (CRP), プロトロンビン活性 (PT%) について電子カルテより後方視的に調査した。Child-Pugh 分類の評価は, 診療録から CPFG 開始前の PT% や脳症の有無, 腹水の有無, T-Bil, Alb を用いて薬剤師によりスコア化した。

安全性の評価方法は, A 群と B 群の 2 群間において副作用の発現率を比較した。副作用の評価は, 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAEv4.0-JCOG) に基づき, 投与開始時と比較し, 投与終了時に grade が 1 段階以上悪化した患者に対し, 投与前後の検査値の推移, 併用薬剤の影響を考慮し, CPFG が被疑薬と考えられた場合に副作用発現ありと定義し, 各検査項目で評価を行った。なお, 各臨床検査値は CPFG 投与前値から終了までの間に採血された全値を用いて評価した。

統計学的検討は統計解析ソフトウェア EZR version

1.26 を使い, カテゴリ変数に対しては, Fisher's exact test, 連続変数に対して Mann-Whitney U test を使い, 危険率は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

なお本研究は, 当院の倫理委員会で審査され承認を得て実施した (承認番号: 20151124-2)。

対象患者は 98 例であり, Child-Pugh 分類については, A 群が 64 例 (65.3%), B 群が 34 例 (34.7%) であった。それぞれの患者背景を Table 1 に示す。年齢, 投与日数, Alb, WBC, PT% で患者背景に有意差を認めた。CPFG の投与量は, A 群にリファンピシン (RFP) との併用を考慮し, 初日 70 mg, 2 日目以降 70 mg (70/70 mg) が 1 例あったが, それ以外は B 群すべてを含め 70/50 mg であった。診療科の内訳は, 血液内科が最も多く A 群 81.3% (52/64 例), B 群 67.6% (23/34 例) であり, 感染症別の割合は, FN が A 群 56.3% (36/64 例), B 群 41.2% (14/34 例) で最も多かった。また, 真菌感染症と評価さ

Table 2. Comparison between the variation of grade with Child-Pugh A and B (n = 98)

	Child-Pugh class								P-value
	A				B				
	CTCAE grade (+)				CTCAE grade (+)				
	1	2	3	total	1	2	3	total	
AST increased	1	0	0	1.6% (1/64)	4	0	0	11.7% (4/34)	<0.05
ALT increased	1	1	0	3.1% (2/64)	3	3	0	17.6% (6/34)	<0.05
ALP increased	1	0	0	1.7% (1/60)	3	1	0	12.5% (4/32)	<0.05
T-Bil increased	0	0	0	0.0% (0/64)	1	0	0	3.0% (1/33)	0.34
SCr increased	0	0	0	0.0% (0/64)	0	0	0	0.0% (0/34)	1.00
Hypokalemia	13	3	2	29.0% (18/62)	4	1	1	18.8% (6/32)	0.34

Statistical significance of the difference was evaluated with Fisher's exact test.

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-Bil: total-bilirubin, SCr: serum creatinine

れたのは19.4% (19/98例)で、約半分の症例がFNに使用しており、経験的治療であったと考える。CPFPGはキャンディン系抗真菌薬として、唯一、真菌感染が疑われるFNの適応を有しており、適切な適応症に使用されていたと考えられる。また、RFPとの併用によりCPFPGのクリアランスが誘導されるため併用時の維持量は70mgが推奨されている。こういった相互作用の点においても適正に使用されていた。なお、本研究の対象症例はFNが多かったが、デキサメタゾンを含め添付文書上の併用注意薬とされる他薬との併用はみられなかった。

CPFPGの添付文書では、B群に対し2日目以降の投与量35mgを目安に用量調整することとなっている。これはB群で70/35mgを反復静脈内投与した時の投与7日目および14日目のarea under the curve (AUC)_{0-24hr}が、70/50mgを投与した健康成人と同程度であったことによるものである⁷⁾。しかしながら、本研究対象患者の34.7%がB群であったにもかかわらず、全症例が通常用量の70/50mgで投与されていた。この理由として、Child-Pugh分類が本邦では肝硬変の指標としての認知は高いが、薬剤の投与量設定に対する指標としての認識が低いことが考えられる。また、Child-Pugh分類の評価が腎機能評価の指標であるSCrおよびクレアチニン・クリアランスに比べ複数の検査項目を必要とすることや、項目として脳症や腹水の評価が必要となることなどから、薬剤投与時にルーチン評価されていないことが考えられる。

しかし、本研究によりA群とB群の2群間における副作用の発現率を比較したところ、AST増加、ALT増加、ALP増加においてB群のほうが有意に高く(p<0.05)、2段階のgrade悪化も複数例みられた(Table 2)。また、肝機能障害全体としての評価は、A群4.7% (3/64例)、B群20.6% (7/34例)の発現率が認められた。これらの要因として、本研究の対象症例が血液内科のFNの症例が多いことから、抗がん薬による肝機能障害の可能性も否定できないが、両群ともに抗がん薬を投与しているなか

で、B群のほうが高値であったことは、やはりCPFPGの投与量の影響が大きいと考える。いずれの症例においても重大な副作用は認められず、増悪したすべての症例が中止により投与以前の状態へ回復していた。

CPFPGの代謝は全身での加水分解およびN-アセチル化であり、胆汁および尿中に排泄される³⁾。この薬物代謝酵素を介さない代謝と腎・肝の両臓器を介した排泄経路であることから、肝機能が低下した患者に対しても忍容性が高い薬剤と考えられる。AlbはChild-Pugh分類の評価項目にも含まれており、その低下は肝機能低下を表す指標ともいえる。CPFPGのタンパク結合率は96.5%と高いことから考えると、低Alb血症の症例は血中CPFPGの非結合率が増加し、その結果、分布容積やクリアランスが増加し、CPFPGの血中濃度が低下する可能性が考えられる。熱傷時におけるAlbの低下はCPFPGの血中濃度を低下させるという報告も存在する⁸⁾。また、Martialら⁹⁾は21例のICU患者からPopulation pharmacokinetics (PK) モデルを作成し、各種CPFPG投与量における目標値達成度を評価している。その結果、低Alb血症によってChild-Pugh分類BあるいはCに分類される非肝硬変患者ではCPFPGの用量は減量しないほうがよいといった報告もあり、用量調節についてはさまざまな意見が存在する。しかし、このような報告はICU患者や熱傷患者に対するものであり、本研究の母集団とは大きく異なる点に留意する必要がある。

米国のFood and Drug Administration (FDA)では、肝疾患の重症度にChild-Pughスコアを指標とすることの妥当性を示している。CPFPGの用量調整にはChild-Pughスコア以外の指標はなく、AST、ALTなどの一般臨床検査値を用いての肝機能障害の程度を段階的に区別することはできない。用量設定時の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験⁷⁾では、重篤な副作用および投与中止を要する副作用は認められなかったとされている。基本的には肝機能低下に伴うAUCの上昇が、重篤な副作用発現につながる可能性があるため、安全性を考慮した

設定であるといえる。しかしながら、今回の後ろ向きの検討において、B群の2日目以降の投与量に通常用量(50 mg)を用いることで肝機能障害につながる可能性が示唆された。よって、Child-Pugh分類を適切に評価し、適正用量での使用を啓発していく必要がある。しかしながら、Child-Pugh分類の評価項目にはPT(%), 脳症, 腹水があり、ルーチンに評価を行うことは困難であるため、Albを参考にしながら医師と今回の結果を基に投与量を検討していく必要がある。そういったなか、近年、薬物治療の質の向上や安全性の確保、さらには医師等の業務負担軽減の寄与を目的に、医師・薬剤師等が事前に作成・同意したプロトコルに基づき、薬剤師が医師等と協働して薬物治療を遂行する薬物治療管理(Protocol Based Pharmacotherapy Management: PBPM)の実践が推奨されている。CPFGにおいても安全かつ効果的な使用を目的とするために、薬剤師が投与開始時にChild-Pugh分類の評価をはじめとした抗真菌薬治療支援のためのプロトコル導入を検討する必要があると考えられる。

また、肝機能障害以外では、低カリウム血症において両群に有意差は認めなかったが、A群とB群の発現率は、29.0%と18.8%であり、A群、B群にかかわらず低カリウム血症が高頻度に認められた。CPFGのインタビューフォーム³⁾によると、海外の臨床試験において5%以上の低カリウム血症の発現が報告されている。一方で、Falagasら⁴⁾のカンジダを対象としたCPFGの5つのRCTを基にしたSystematic reviewでは、アムホテリシンBと比較してCPFGによる低カリウム血症の発現率は有意に低いことを報告しており、CPFGによる低カリウム血症は、他剤と比較しても発現率は高くない。本研究では、血液疾患の症例が多いことから抗がん薬治療などによる要因もあると考えられる。また、本研究の副作用の評価として、gradeが1段階以上の悪化を発現ありとしていることも高頻度の要因と推測される。よって、これまで報告された試験とは、評価基準が異なるため直接比較することはできないが、低カリウム血症は決して低くない発現率であり、主な副作用の一つとして注意していく必要がある。なお、肝機能障害および低カリウム血症の発現日について検討したところ、A群とB群のそれぞれの中央値は、肝機能障害6日(2~12日)と9日(2~32日)、低カリウム血症7.5日(6~13日)と6日(3~12日)であり、両群において差は認められなかった。

しかし、全症例、毎日採血ではなく副作用の発現日を正確に把握することはできない。

今回、当院におけるCPFG使用症例を対象に、CPFGの使用実態およびその安全性について肝機能への影響を中心に後方視的に評価をした。CPFGは忍容性が高いと評価されながらも、A群に比べB群のほうが肝機能障害の発現率が有意に高く、投与開始時はChild-Pughスコアを評価し用量について慎重に検討することが必要と示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) McCormack P L, Perry C M: Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65: 2049-68
- 2) Pagano L, Cairra M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75
- 3) カンサイダス[®] 点滴静注用 50 mg/70 mg インタビューフォーム, 改訂第7版. MSD, 2014
- 4) Falagas M E, Ntziora F, Betsi G I, Samonis G: Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 136-43
- 5) Walsh T J, Teppler H, Donowitz G R, Maertens J A, Baden L R, Dmoszynska A, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402
- 6) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 協和企画, 東京, 2014; 2-9
- 7) Mistry G C, Migoya E, Deutsch P J, Winchell G, Hesney M, Li S, et al: Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 951-61
- 8) Jullien V, Blanchet B, Benyamina M, Tod M, Vinsonneau C: Pharmacokinetics of caspofungin in two patients with burn injuries. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4550-1
- 9) Martial L C, Brüggemann R J, Schouten J A, van Leeuwen H J, van Zanten A R, de Lange D W, et al: Dose Reduction of Caspofungin in Intensive Care Unit Patients with Child-Pugh B Will Result in Suboptimal Exposure. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 723-33

Safety of caspofungin in patients with moderate hepatic dysfunction

Tomoko Matsuoka¹⁾, Yasutaka Shinoda¹⁾, Kengo Ohashi¹⁾, Shinya Yoshida¹⁾,
Misa Kato¹⁾, Takayuki Mori¹⁾, Tomoaki Yoshimura¹⁾ and Hitomi Teramachi²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki, Gifu, Japan

²⁾ Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University

Caspofungin (CPFPG) is one of the echinocandin antifungal agents. It is reported to have less side effects than other antifungals. However, its main side effect is liver dysfunction. In the drug package insert, for patients with moderate hepatic insufficiency who have scored 7 to 9 under the Child-Pugh classification (class B), the dose reduction to 35 mg per day following the first 70 mg loading dose is recommended. However, few studies have reported on the safety and tolerability of CPFPG for liver dysfunction patients. In this report, we examined CPFPG for patients classified as Child-Pugh class B.

We stratified 98 evaluable patients according to the Child-Pugh classification: class A accounted for 65.3% and class B for 34.7%. Except for one case, the applied dose of CPFPG was 50 mg per day in all cases followed. The incidence of side effects between the class A and B groups was as follows: The expression rate for class B group was higher than class A group in regards to the increase in AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase) and ALP (alkaline phosphatase), with a significant difference seen in all ($p < 0.05$).

Therefore, based on our results, we believe that necessary to carefully before starting consider the dose following evaluation of patients with the Child-Pugh score before starting administration of CPFPG.