

岩手医科大学  
審査学位論文  
(博士)

血液悪性疾患の好中球減少症患者における  
広域抗生剤不応性発熱に対する  
リポソーマルアムホテリシン B とミカファンギンの  
前方視的な無作為比較試験：中間解析の報告

藤澤佑香<sup>1)</sup>, 小宅達郎<sup>1)</sup>, 峯 貴浩<sup>2)</sup>,  
古和田周吾<sup>1)</sup>, 青木有正<sup>3)</sup>,  
村井一範<sup>1)</sup>, 伊藤薫樹<sup>1)</sup>, 石田陽治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 岩手医科大学医学部, 内科学講座：血液・腫瘍内科分野

<sup>2)</sup> 八戸赤十字病院, 血液内科

<sup>3)</sup> 岩手県立中部病院, 血液内科

(Received on February 7, 2014 & Accepted on February 21, 2014)

要旨

血液悪性疾患の化学療法中には発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, FN) の併発が高頻度に認められる。広域抗生剤不応性の場合には真菌感染の可能性を想定して経験的治療が推奨されている。経験的治療薬としてはリポソーマルアムホテリシン B (LAMB) が第一標準薬であるが、ミカファンギン (MCFG) の臨床的効果の有効性も報告されている。今回我々は、広域抗生剤不応性 FN に対して MCFG もしくは LAMB の経験的投与の無作為比較試験を行い、有効性と安

全性とを前方視的に比較検討した。46 症例が登録され、MCFG 群の経験的治療の有効性は、LAMB 群と同等であった ( $p = 0.82967$ )。一方、安全性に関して LAMB 群は、治療不十分による中止は MCFG 群と同等であったにも関わらず、有害事象により投与中止となる症例が有意に高かった ( $p = 0.00552$ )。血液悪性疾患に伴う広域抗生剤不応性 FN に対して、MCFG の経験的治療における高い有効性と安全性が示唆された。

**Key words :** febrile neutropenia, empirical antifungal therapy, liposomal amphotericin-B, micafungin, hematological malignancies

I. 緒 言

急性白血病や悪性リンパ腫等の血液悪性疾患においては、治療経過中に好中球減少を来とし、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, FN) の併発が高頻度に認められる<sup>1, 2)</sup>。FN の多くは感染症で、特に細菌感染症と考えられ、抗菌薬によく反応するが、感染巣や起病菌を同定できない場合や抗菌薬に抵抗する症例も認められる<sup>3)</sup>。広域スペクトラムの抗菌薬による十分かつ適切な治療にも不応性の場合には、真菌感染の可能性を想定する必要がある、早期の抗

真菌薬の投与が推奨されている<sup>4)</sup>。FN 時における抗真菌経験的治療薬としては、リポソーマルアムホテリシン B: Liposomal amphotericin-B (LAMB) が第一選択薬 (A1) である<sup>4)</sup>。一方で、キャンディン系のミカファンギン: Micafungin (MCFG) は糸状菌を含む様々な真菌に対して優れた抗真菌活性を有する<sup>5)</sup>。MCFG の類似薬のカスポファンギン: Caspofungin (CPF) は、FN における経験的治療薬として LAMB と同等の優れた臨床的効果が報告されている<sup>6)</sup>。

今回我々は、血液悪性疾患における広域抗生剤不応性のFNに対するMCFGの経験的治療の有効性と安全性に関して、LAMBとの無作為割り付け試験を行い、前向きに比較検討した。

## II. 研究対象と方法

### 1. 研究デザイン

岩手医科大学内科学講座血液・腫瘍内科および岩手県立中部病院血液内科、盛岡赤十字病院血液内科、八戸赤十字病院血液内科、岩手県立大船渡病院血液内科、愛知医科大学血液内科との多施設共同である。これらの施設に入院中の血液悪性疾患患者における広域抗生剤不応性のFN症例に対して、MCFGもしくはLAMBによる抗真菌薬の経験的投与を無作為割り付けに行い、有効性と安全性に関して前方視的に比較検討した。また症例登録は2011年4月より開始され、2014年1月現在も症例の参加登録を継続しているが、2013年11月までの登録症例に関して中間解析を行い、中間報告とする方針とした。なお本研究においては研究計画について本学もしくは共同参加の各施設における倫理委員会の審査による承認を得てから実行した(UMIN000006114)。

### 2. 症例登録および無作為割り付け

選択基準を満たす抗生剤不応性FNの症例が生じた場合、各施設の主治医よりwebを通じて症例登録を行った。割り付けに関してはデータセンターでの中央一括登録システムにより症例登録と同時に各治療群(MCFG群もしくはLAMB群)に自動で割り付けされ、また各疾患群(化学療法後、自家移植後、同種移植後、各疾患別)での割り付けの層別化を行った。

### 3. 対象症例

対象症例は各施設の血液内科で入院加療中の16歳以上の血液疾患で、抗真菌薬の開始前96時間以内に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下または臨床的に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下が予測される患者であり、かつ72時間以上の適切かつ十分な広

域抗菌薬の全身投与を受けながらも発熱が持続している症例とした。また本研究の内容について十分な説明を受け、研究参加の同意が文書により得られた患者を対象とした。一方で症例登録時にAST(GOT)、ALT(GPT)が施設の正常値上限5倍以上、ビリルビンが $2\text{mg}/\text{dl}$ 以上、クレアチンクリアランスが $30\text{ml}/\text{min}$ 以下または血清クレアチニンが $2\text{mg}/\text{dl}$ 以上、本試験における使用薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者、妊婦・妊娠している可能性のある患者、その他主治医が本調査の対象として不適切と判断した患者は研究参加から除外した。

### 4. 試験薬の投与方法

MCFG群はミカファンギンナトリウムとして $150\text{mg}$ を $100\text{ml}$ 以上の生理食塩水に溶解して1日1回、1時間で点滴静注を行った。一方LAMB群はリポソーム製剤のアムホテリシンBとして $2.5\text{mg}/\text{kg}$ を $200\text{-}250\text{ml}$ 以上の5%ブドウ糖溶液に溶解して1日1回、2時間で点滴静注を行った。LAMB投与の際は、投与関連反応を回避するために初回投与時のみ3時間で点滴静注を行った。LAMB群で血清クレアチニン値の上昇傾向を認める場合は、可能であればLAMBの点滴前あるいは後に生理食塩水 $500\text{ml}$ を適宜付加した。また低カリウム血症を併発する場合には、血清カリウム値が $3.0\text{mEq}/\text{L}$ を下回る前に補充を開始した。

投与開始後は明らかな効果不十分もしくは有害事象を認めない場合は、原則として最低5日間の投与を継続した。明らかな効果不十分もしくは問題となる有害事象時における救済治療としては、本比較試験における相手方の試験薬またはボリコナゾール: Voriconazole (VRCZ)に変更した。VRCZへ変更する場合の用量は $4\text{mg}/\text{kg}$ (初日は $6\text{mg}/\text{kg}$ )の1日2回内服もしくは点滴静脈投与とした。試験薬の投与期間中は他の抗真菌薬の併用は行わず、本試験の開始時に抗真菌薬の予防投与が行われている場合は、試験開始と同時に中止した。

表 1. 観察項目

患者背景		投与前	投与中	投与前	備考
		◎		◎	
1) 臨床症状・臨床所見	(a) 体温 (b) 自覚症状・他覚所見	◎ ◎	毎日 毎日	◎ ◎	
2) 画像診断： 胸部 X 線, CT, 内視鏡検査等		◎	○☆		☆アスペルギルス症が疑われる場合
3) 真菌学的検査	血液, 喀痰あるいは 咽頭, 便培養	◎	☆	◎	☆真菌の break through が 疑われる場合
4) 血清学的検査	(a) $\beta$ -D グルカン (b) アスペルギルス抗原	◎ ◎	1 時間毎 1 時間毎	◎ ◎	真菌の検出に努める 真菌の検出に努める
5) 臨床検査		◎	1 時間毎	◎	

◎必須 ○主治医判断

## 5. 有効性と安全性の評価

試験薬の投与開始時および投与経過中は、臨床症状（体温、真菌症に起因すると思われる自覚症状、他覚所見）、画像所見（胸部レントゲン写真、CT、内視鏡検査など）、真菌学的検査（血液、あるいは喀痰、咽頭、便培養検査）、血清学的検査（ $\beta$ -D グルカン、アスペルギルス抗原）、臨床検査（血液学的検査、血清学的検査）、および有害事象を観察項目として評価した（表1）。

Primary endpoints は総合臨床効果による治療成功の有無であり、Walsh らの方法に基づいて<sup>7)</sup>、下記の5項目：①投与開始時に認められた真菌感染症の治療成功、②治療中あるいは治療完了7日以内のブレイクスルー真菌感染症の発症、③治療完了後7日以上生存、④効果不十分あるいは有害事象による投与中止、⑤好中球減少期間中における解熱（48時間以上38℃以下が持続）による総合臨床効果の評価を行い、上記5項目を全て満たした症例を治療成功と定義した。なお経過中の真菌感染症の有無については、改正 EORTC/MSG の診断基準を用いて診断した<sup>8)</sup>。

また、Secondary endpoints は投与開始時から投与終了時までにおける有害事象の発生の有無とした。なお有害事象は NTI-CTCAE

(Ver.4.0)<sup>9)</sup> を用いて評価を行った。

## 6. 統計学的解析

本研究における解析必要症例については非劣性マージンを10%と設定して、MCFGの有効率がLAMBよりも10%以上劣らないことを統計的に示すために必要な1群あたりの症例数を、ソフトウェア（JMP version 8.0.2.2）を用いて正規近似法によって計算した。本邦において血液疾患に併発した敗血症に対するMCFGの有効性の検討では、MCFG150mgの1日1回投与の有効率はほぼ51.2%であった<sup>10, 11)</sup>。MCFGの想定有効率を50%とし、有意水準1.25%、検出力90%としたとき、対照薬の有効率が40%、50%、60%の場合、1群あたりの必要症例数はそれぞれ、38例、66例、141例であった。一方でLAMBのFNに対する有効率は、添付文書の記載によると50.1%であった。上記を総合的に検討し、各治療群の最終的な解析目標症例数を70例（合計で140例）と設定した。

各治療群の比較カテゴリー（患者背景、有用性、安全性）に関してはWilcoxon検定もしくはChi-square検定により有意差の比較を行った。いずれもp値が0.05未満の場合を有意差ありとし、解析はいずれもソフトウェア（Excel統計）を用いて行った。

### III. 結 果

#### 1. 患者背景

登録された46名はwebにより無作為割り付けされ, それぞれMCFG群 (N=24), LAMB群 (N=22)に割り付けられた(図1). MCFG群では投与開始時における非FN症例 (n = 1) および他の抗真菌剤との併用症例 (n = 1) を認め, これらの症例は解析から除外して計22名の解析を行った. LAMB群では投与開始時における非FN症例 (n = 2) を認め, これらの症例は解析から除外して計20名の解析となった. いずれもmodified intension to treat解析を行った(図1). MCFG群とLAMB群の患者背景のパラメータに有意差は認めなかった(表2, 3). 各治療群における治療期間の中央値はMCFG群で16日(5~92日), LAMB

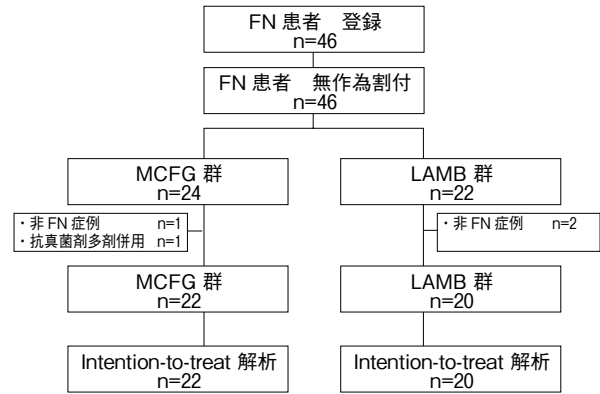


図1. 広域抗生剤不応性発熱患者の無作為割り付けについて

群で15日(3~46日)であった(表2).

#### 2. 有効性

Walshらの5項目全てを満たした治療成功率はMCFG群で31.8%, LAMB群で25.0%で

表2. 患者背景

		MCFG (n=22)	LAMB(n=20)	p value
年齢 性別	Median	59(34-80)	58 (35-74)	N.S
	M / F	17 / 5	12 / 8	
疾患	AML	14 (63.6%)	10 (50%)	N.S
	ALL	2 ( 9.0%)	2 (10%)	
	MDS	0 ( 0%)	1 (5.0%)	
	MDS/AML	3 (13.6%)	1 (5.0%)	
	NHL	3 (13.6%)	4 (20%)	
	MM	0 ( 0%)	2 (10%)	
治療	Chemotherapy	18 (81.8%)	17 (85%)	N.S
	Auto-PBSCT	3 (13.6%)	3 (15%)	
	others	1 ( 4.5%)	0 ( 0%)	
抗真菌剤投与期間	Median(min-max)	16 (5-92)	15 (3-46)	N.S

表3. 患者背景 (2)

		MCFG (n=22)	LAMB(n=20)	p value
真菌感染症の既往		1 ( 4.5%)	1 (5.0%)	N.S
抗真菌剤予防投与	ITCZp.o	7 (31.8%)	5 (25%)	N.S
	FLCZp.o	1 ( 4.5%)	0 ( 0%)	
	AMBp.o	2 ( 9.0%)	0 ( 0%)	
治療前の化学療法		20 (90.9%)	19 (95%)	N.S
好中球減少期間 (day, <500mm <sup>2</sup> ) (min-max)	Total	24 (6-101)	17 (4-36)	N.S
	Pre-Treatment	11 (0-63)	7 (0-18)	
	Post-Treatment	13 (0-91)	9 (0-24)	

表 4. 治療効果

	MCFG (n=22)	LAMB(n=20)	p value
治療成功	7/22 (31.8%)	5/20 (25.0%)	N.S
投与開始時に認められた真菌感染症の治療成功	-	1/1	N.S
治療中あるいは治療完了7日以内の break through がない	19/22 (86.3%)	17/20 (85.0%)	N.S
治療完了後7日以上生存	18/22 (81.8%)	15/20 (75.0%)	N.S
投与継続(効果不十分もしくは有害事象による 投与中止なし)	16/22 (72.7%)	10/20 (50.0%)	N.S
中止 効果不十分	6/22 (27.2%)	4/20 (20.0%)	N.S
有害事象	0/22 (0%)	6/20 (30.0%)	0.00552
好中球減少期間中における解熱 (48時間以上38℃以下が持続)	9/22 (40.9%)	8/20 (40.0%)	N.S

表 5. 投与中止

	MCFG (n=22)	LAMB(n=20)	p value
投与中止	6 (27.2%)	10 (50.0%)	N.S
I. 効果不十分	6 (27.2%)	4 (20.0%)	N.S
Breakthrough 真菌感染	3 (13.6%)	2 (10.0%)	N.S
Proven	- (0%)	1 (5.0%)	
Probable	1 (4.5%)	- (0%)	
Possible	2 (9.0%)	1 (5.0%)	
発熱持続	3 (13.6%)	2 (10.0%)	N.S
II. 有害事象 *1 *2	- (0%)	6 (30.0%)	0.00552
肝機能障害	-	2 (10%)	
腎機能障害	-	2 (10%)	
低カリウム血症	-	2 (10%)	
皮疹	-	1 (5%)	
骨髄抑制	-	1 (5%)	

\*1 NTI-CTCAE(Ver.4.0) \*2 重複あり

あり有意差を認めなかった ( $p = 0.829$ ) (表 4). また Walsh の 5 つの評価項目である, 既存の真菌感染症の治療成功 [MCFG 群: 0 例, LAMB 群: (100%) 1/1 例] あるいは治療完了7日以内に break through がない [MCFG 群: (86.3%)19/22 例, LAMB 群: (85.0%)17/20 例], 治療完了後7日以上生存率 [MCFG 群: (81.8%)18/22 例, LAMB 群: (75.0%)15/20 例], 継続率 [MCFG 群: (72.7%) 16/22 例, LAMB 群:

(50.0%) 10/20 例], 好中球減少期間における解熱率 [MCFG 群: (40.9%) 9/22 例, LAMB 群: (40.0%) 8/20 例] はいずれも, 両群間で有意差は認めなかった (表 4).

### 3. 安全性

試験薬の投与中止例は MCFG 群で 27.2%, LAMB 群で 50.0% の症例で認められ, 有意差は認めないが ( $p = 0.129$ ), LAMB 群で高い傾向が認められた. 両群で投与中止となった

理由としては、効果不十分あるいは有害事象によるものであった(表5)。効果不十分による投与中止は、真菌感染症の Breakthrough 症例 [MCFG 群: (13.6%) 3/22 例, LAMB 群: (10.0%) 2/20 例] もしくは発熱が持続した症例 [MCFG 群: (13.6%) 3/22 例, LAMB 群: (10.0%) 2/20 例] であり、合計すると MCFG 群 6/22 例 (27.2%), LAMB 群 4/20 例 (20%) であり、両群間で有意差を認めなかった。しかしながら、有害事象による投与中止は MCFG 群で 0% (0/22 例) に対し、LAMB 群は 50% (12/20 例) と、明らかに LAMB 群で高い傾向が認められた ( $p = 0.00552$ )。LAMB における中止に至った有害事象の内訳は、肝機能障害 10% (2/20 例)、腎機能障害 10% (2/20 例)、低カリウム血症 10% (2/20 例)、皮疹 5% (1/20 例)、骨髄抑制 5% (1/20 例) であった。一方で、MCFG 群では有害事象により投与中止には至らなかったものの肝機能障害が 18.1% (4/22 例) において認められた。

#### 4. その他

本研究における、試験薬による治療終了後 7 日までの死亡率は MCFG 群で 18.2% (4/22 例)、LAMB 群で 25.0% (5/20 例) であった。死亡原因としては原疾患もしくは Breakthrough 真菌感染症に伴うものであった。MCFG 群では原疾患による死亡は 13.6% (3/22 例)、Breakthrough 真菌感染症に伴う死亡は 4.5% (1/22 例) であった。一方で、LAMB 群では原疾患による死亡は 20% (4/20 例)、Breakthrough 真菌感染症に伴う死亡は 5% (1/20 例) であった。

## IV. 考 察

血液悪性疾患、特に白血病の化学療法時の FN では、早期の広域抗菌薬が開始されなかった場合、緑膿菌による敗血症は死亡率が高く、43.4% と言われている<sup>12)</sup>。さらに、広域抗生剤を投与しても、解熱が得られない場合は、侵襲

性真菌感染症 (Invasive fungal infection, IFI) が重篤かつ致死的な合併症である<sup>3)</sup> ことも考慮にいれ、経験的治療を開始するということが IDSA ならびに日本のガイドラインでも推奨されている<sup>2, 4)</sup>。

また、血液悪性疾患の化学療法中に発症する真菌症の頻度は、急性骨髄性白血病の場合、糸状菌感染が一番高く (7.9%)、次に酵母様真菌 (4.4%) である<sup>13)</sup>。

それゆえ、ガイドラインでも推奨されているように、酵母様真菌のみならず糸状菌に活性をもった抗真菌薬が必要である。FN 時における抗真菌の経験的治療薬としては LAMB が第 1 選択薬である<sup>14)</sup>。

抗生剤不応性 FN において MCFG と類似薬であるキャンデイン系の CPFPG による経験的治療は、LAMB と効果が同等であり<sup>6)</sup>、MCFG も血液悪性疾患の FN における経験的治療として高い有効性も報告されている<sup>10)</sup>。しかしながら、血液悪性疾患患者の FN において経験的治療薬として MCFG と LAMB を比較した報告はなく、今回我々は MCFG の有効性と安全性を評価するべく無作為比較試験を行った。

今回我々が第 1 選択薬の LAMB の対象薬として選んだ MCFG は、アスペルギルス属やカンジダ属に対し高い抗真菌活性と高い安全性が認められている<sup>6, 10)</sup>。さらに MCFG は、化学療法後もしくは造血幹細胞移植の予防投与による有意な全死亡率の低下を認めており<sup>16)</sup>、血液悪性疾患における真菌治療として有用であると考えられる。

今回の MCFG と LAMB の無作為比較試験においては、FN に対する抗真菌剤の経験的治療の比較試験の時に用いられた Walsh らの方法に基づき有効性の評価を行った。今回の我々の検討では、経験的治療としての有効性は MCFG が 31.8% で LAMB が 25.0% と、Walsh らの方法による他の新規の抗真菌薬の有効性

とおおむね近い値であった。投与中止例は、MCFG が 27.8% で LAMB が 50.0% と有意差はないものの LAMB 群で高い傾向が認められた。投与中止の理由を検討すると効果不十分による中止には両群で有意差がないが、有害事象による投与中止は MCFG の 0% に対して LAMB では 50.0% であり明らかな有意差が認められた。効果不十分症例においては難治性の経過を呈した症例が多く、いずれの治療群も他の抗真菌剤へ変更した場合でも効果が乏しかった。難治性の IFI が考えられる場合には抗真菌剤を 2 剤併用して治療することも検討の余地があると考えられた。有害事象に関して MCFG は 18.1% の症例において肝機能障害が認められたが投与中止に至るような症例はなく、また肝機能障害以外の明らかな有害事象を認めなかった。一方で LAMB では当初は危惧された Infusion reaction は全く認めなかったが、肝機能障害、腎機能障害、低カリウム血症、皮疹、骨髄抑制と様々な有害事象が認められた。

今回の研究結果より MCFG は安全性が極めて高い一方で、LAMB は一定の頻度で臓器毒性が問題となる症例が存在することが考えられた。また今回の比較研究では各治療群における投与終了後 7 日以内の死亡が MCFG で 18.2% と LAMB で 25.0% と比較的に高く認められた。それらの原因はいずれも原疾患による死亡によるものが多く、いわゆる高リスク群における症

例が多く含まれている可能性があった。今回の解析結果により、血液悪性疾患における広域抗生剤不応性 FN に対して、MCFG の経験的治療は LAMB と同等の有効性を認め、一方で安全性は LAMB より有意に優れており、MCFG における経験的治療薬としての高い有効性が示唆された。本研究においては、必要解析症例を 140 例 (MCFG 群 : 70 例, VRCZ 群 : 70 例) と設定したが、我々の無作為比較試験における血液悪性疾患における MCFG vs LAMB の比較 arm が極めて重要であると考えられたので、ある程度の症例が登録されており解析結果も一定の傾向が得られているので、報告目標症例数に満たしていないが途中解析結果として今回報告した。今後は 140 例の目標症例に達した時点で解析を行い最終報告とする予定であるが、おそらく今回と同等の結果が得られると予測される。

本論文作成にあたり、本論文をご精読いただき有用なコメントをいただきました本学内科学講座消化器内科肝臓分野教授滝川康裕先生、内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野教授山内広平先生に感謝申し上げます。

また、症例提供をしていただいた盛岡赤十字病院・菅原 健先生、愛知医科大学・花村 一朗先生に感謝申し上げます。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) **Masaoka T**: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* **39** (Suppl 1), S49-52, 2004.
- 2) 日本腫瘍学会 (編集) : 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, p. 2, 南江堂, 東京, 2012.
- 3) **Pizzo PA**: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* **328**, 1323-1332, 1993.
- 4) **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.**: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* **52**, e56-93, 2011.
- 5) **Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al.**: In vitro susceptibility of clinical isolates of *Aspergillus* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: a head-to-head comparison using the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *J Clin Microbiol* **47**, 3323-3325, 2009.
- 6) **Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al.**: Caspofungin versus liposomal amphotericin B



- for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **351**, 1391-1402, 2004.
- 7) **Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al.**: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* **340**, 764-771, 1999.
  - 8) **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al.**: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* **46**, 1813-1821, 2008.
  - 9) The Japanese Clinical Oncology Group: Japanese version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>) .
  - 10) **Yoshida M, Tamura K, Imamura M, et al.**: Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders. *Ann Hematol* **91**, 449-457, 2012.
  - 11) **Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, et al.**: Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol* **90**, 1209-1217, 2011.
  - 12) **Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al.**: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* **37**, 745-751, 2003.
  - 13) **Pagano L, Caira M, Candoni A, et al.**: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* **91**, 1068-1075, 2006.
  - 14) **Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al.**: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **46**, 327-360, 2008.
  - 15) **Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al.**: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **25**, 5471-5489, 2007.
  - 16) **van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al.**: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **39**, 1407-1416, 2004.

## MCFG vs LAMB for empiric therapy in FN patients with hematological malignancies

Yuka FUJISAWA<sup>1)</sup>, Tatsuo OYAKE<sup>1)</sup>, Takahiro MINE<sup>2)</sup>,  
Shugo KOWATA<sup>1)</sup>, Yusei AOKI<sup>3)</sup>, Kazunori MURAI<sup>1)</sup>,  
Shigeki ITO<sup>1)</sup> and Yoji ISHIDA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Hematology, Hachinohe Red Cross Hospital, Hachinohe, Japan

<sup>3)</sup> Department of Hematology, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami, Japan

*(Received on February 7, 2014 & Accepted on February 21, 2014)*

### Abstract

---

Empirical antifungal therapy is the standard care for febrile neutropenic (FN) patients with hematological malignancies despite broad-spectrum antibacterial treatment. Limited data are available concerning the efficacy and safety of MCFG in FN patients with hematological disease.

We conducted a randomized, cooperative and open-label trial comparing MCFG with LAMB as a first-line empirical antifungal treatment in FN patients with hematological disease. The primary endpoint was a favorable overall response, as determined by Walsh et al.

Forty-six patients were included in this study. Four patients were excluded because of non-FN and combination anti-fungal treatment (MCFG,

22;LAMB, 20). There were no significant differences in the baseline characteristics between the two groups. The overall favorable responses of MCFG and LAMB were not significantly different. The rates of breakthrough fungal infections, successful treatment of baseline fungal infections, 7-day survival after the end of therapy, successful continuation and resolution of fever during neutropenia were similar in the two groups. In sub-analysis, however, there was more discontinuation because of toxicity in the LAMB group than that in the MCFG group.

In conclusion, MCFG was as effective as LAMB, and better tolerated than LAMB as an empirical antifungal therapy in FN patients with hematological disease.

---