

氏名	さかもと やすたか 坂本 靖宜
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博士甲第 号
学位授与の日付	2022年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Antifungal Stewardship 推進を目指した抗真菌薬個別最適化投与方法の確立
論文審査委員	(主査) 教授 松元 一明 (博士 (薬学)) (副査) 教授 服部 豊 (医学博士) 教授 大谷 壽一 (博士 (薬学))

論文内容の要旨

【緒言】

薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial Resistance) 菌感染症に起因する全世界での死亡者数は、2013年のデータでは年間70万人であった。AMR対策が取られない場合、2050年には年間1000万人の死亡が予想されている。この状況を打破するために、日本ではAMR対策アクションプランが作成され、抗微生物薬の適正使用が取り上げられた。ここ数年で抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship) という概念が定着し、抗菌薬の適正使用が推進されている。

抗菌薬と同様、抗真菌薬についても不適切な使用は真菌における耐性化を助長することから、適正使用を進める必要があり、抗真菌薬適正使用支援 (Antifungal Stewardship) という概念も提唱されている。Antifungal Stewardshipにより、カンジダ血流感染症による死亡率の低下や抗真菌薬使用量の減少が見られ、抗真菌薬適正使用も近年注目されている。深在性真菌症に用いられる抗真菌薬は4系統8種類のみであり、抗菌薬以上に使用可能な薬剤の選択肢が限られている。治療選択肢を温存するという観点からも、必要時に最適な抗真菌薬を選択し、その効果を最大限発揮し、副作用や耐性化を抑える適正使用は極めて重要である。

Antifungal StewardshipはAntimicrobial Stewardshipと比較して実施されている施設は少ない。Antifungal Stewardshipが実施されない理由の一つとして、適正使用を推進するために必要な科学的根拠が十分でないことが挙げられる。日本国内の疫学データベースとして、院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) があり、細菌については多くの報告がなされ信頼性が高いデータが得られている。一方、真菌に関しては報告数自体が少なく、さらに菌種まで同定されずに報告されているケースも存在するため、Antifungal Stewardshipに必要な真菌感染の現状を把握することは難しい。そのため、国内における真菌感染の現状を明らかにすることは重要である。また抗真菌薬は慣用的に低用量で投与されるケースがある。一般に推奨投与量は科学的根拠に基づいて設定されるが、日本人母集団における抗真菌薬の投与設計に

関する報告はほとんどなく、各抗真菌薬の目標 pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータ値を満たす推奨投与量に関する検討はなされていない。そのため、日本人母集団による抗真菌薬の母集団薬物動態 (PPK) 解析は、患者個々に応じた最適な投与設計をするために必要である。

以上より、本研究では、Antifungal Stewardship を推進することを目的として、院内におけるカンジダ感染症の発生状況、ならびに菌種ごとの薬剤感受性を調査した。さらに菌種や薬剤感受性に対する抗真菌薬の影響を検討した。これらの調査を通じて造血器腫瘍患者における抗真菌薬予防投与において、患者個々に応じた予防投与法を検討する必要があると考えた。そこで、造血器腫瘍患者の予防投与で用いられるフルコナゾールを対象として、造血器腫瘍患者における PPK モデルの構築、およびモデルに基づいたモンテカルロシミュレーションにより個別最適な至適投与法の検討を行った。

1. カンジダ血流感染症の原因菌種と抗真菌薬に対する MIC 分布

<背景・目的>

侵襲性カンジダ症の治療および予防を適切に行うためには、原因となる菌種やその最小発育阻止濃度 (MIC) に関する情報が重要である。しかし、カンジダ属真菌では JANIS において菌種まで同定されずに報告されているケースが多く存在するため、侵襲性カンジダ症の現状を詳細に把握することはできない。また、海外では侵襲性カンジダ症の疫学データが収集されているものの、日本国内と使用可能な抗真菌薬が異なるため、そのまま外挿することはできない。一方、国内の侵襲性カンジダ症に関する疫学報告はある。しかしこれらの報告では、抗真菌薬の承認状況が現在とは異なること、侵襲性カンジダ症が発症した患者情報が得られないこと、さらに MIC が不明確であることなどの限界点がある。したがって、このような状況では Antifungal Stewardship を推進することはできず、侵襲性カンジダ症の疫学情報を収集する必要があると考えられた。本章ではカンジダ血流感染症におけるカンジダ属真菌の原因菌種と死亡率、さらに各抗真菌薬に対する MIC を調査した。

<方法>

横浜市立大学附属病院で 2010 年 1 月から 2018 年 12 月に血液培養 (血管内留置カテーテル培養を含む) から、カンジダ属真菌が検出された患者を対象とした。後方視的に血液培養陽性 30 日後の臨床転帰、患者背景、検出されたカンジダ属真菌の種類およびその感受性 (MIC) を診療録から抽出した。本研究は横浜市立大学附属病院の人を対象とする医学系研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: B190600046、タイトル: 真菌の検出および感受性の変化に抗真菌薬が与える影響の現状調査)。

<結果・考察>

対象期間に、計 153 株が検出された。*C. albicans* が 59 株 (38.6%) と最も多く、*C. parapsilosis* の 42 株 (27.5%)、*C. glabrata* の 21 株 (13.7%) と続いた。米国からの報告では 2 番目は *C. glabrata*、3 番目は *C. parapsilosis* と報告されており、日本と異なる理由として抗

真菌薬の使用方針の違いが考えられた。診療科別のカンジダ属真菌の検出割合において、血液内科は他診療科と比べ、*non-albicans Candida species* の頻度が高かった。この理由としては、血液内科において予防投与が 95.5%も行われていたことが影響していると考えられた。診療科別 10,000 患者入院日数あたりのカンジダ属真菌検出数では、血液内科が 3.0 と最も大きく、外科 1.4 件、内科 0.8 件、その他 0.3 件と続いた。次に、全分離株を MIC の低い方から並べ、全体の 90%に位置する抗真菌薬濃度を MIC₉₀として算出した。*C. albicans* に対するフルコナゾールの MIC₉₀は 2 µg/mL であった。ミカファンギンの MIC₉₀は *C. albicans* に対しては 0.03 µg/mL、*C. parapsilosis* に対しては 1 µg/mL、*C. glabrata* に対しては 1 µg/mL であった。*C. glabrata* においてミカファンギン使用中に MIC が高い値を示すブレイクスルー感染が起きるといふ報告があり、抗真菌薬の使用が感受性に変化を与えるか、さらなる研究が必要であると考えられた。

2. 抗真菌薬の使用量調査および抗真菌薬投与がカンジダ属真菌の菌種とその MIC 分布に与える影響の検討

<背景・目的>

ミカファンギンはカンジダ血流感染症の治療や予防に用いられるキャンディン系抗真菌薬である。キャンディン系抗真菌薬は国内外のガイドラインで治療ならびに予防において第一選択薬として推奨されており、特にミカファンギンは日常診療において頻繁に用いられる。その理由として他の抗真菌薬と比較して同等またはそれ以上の殺真菌作用を有し、副作用や相互作用が少ないことが挙げられる。第 1 章において日本での検出菌の割合は米国とは異なること、ミカファンギンの MIC が高値の菌種が存在することを示した。この原因として抗真菌薬使用が検出菌種や MIC に影響を与えたことが考えられた。しかし、ミカファンギンの事前投与が *C. parapsilosis* 検出のリスク因子や *non-parapsilosis Candida species* におけるミカファンギン感受性低下のリスク因子になるかどうかを検討した報告はない。そのため、ミカファンギンの事前投与による *C. parapsilosis* のブレイクスルー、*non-parapsilosis Candida species* の感受性低下の現状を明らかにすることは、Antifungal Stewardship 推進の助けとなると考えられた。そこで本章では、抗真菌薬の使用状況を調査し、*C. parapsilosis* の検出や *non-parapsilosis Candida species* の MIC 上昇に関わるリスク因子を検討した。

<方法>

横浜市立大学附属病院で 2010 年 1 月から 2018 年 12 月に処方された抗真菌薬を後方視的に調査した。また、血液培養からカンジダ属真菌が検出された患者を対象とし、後方視的に患者背景、検出されたカンジダ属真菌の種類およびその MIC を診療録から抽出した。患者背景として、入院歴、入院診療科、併存疾患、抗真菌薬投与歴、集中治療室への入室歴、中心静脈 (CV) ポート増設の有無、CV カテーテル挿入の有無等を得た。ロジスティック回帰分析により、*C. parapsilosis* の検出および *non-parapsilosis Candida species* におけるミカファンギン感受性低下のリスク因子となる患者背景を特定した。本研究は横浜市立大学附属病院の人

を対象とする医学系研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: B190600046、タイトル: 真菌の検出および感受性の変化に抗真菌薬が与える影響の現状調査)。

<結果・考察>

使用量調査の結果、ミカファンギンおよびカスポファンギンの使用量が全体の 25.1%であり、米国からの報告と比較し多かった。特にミカファンギンの使用量が多く、*C. parapsilosis* の検出頻度が米国と異なったのはこのミカファンギンの使用量の違いによるものであると考えられた。

C. parapsilosis 検出のリスク因子について、患者背景の得られた 147 株において、多変量解析を行った。その結果、ミカファンギン事前投与は *C. parapsilosis* 検出のリスク上昇因子となることが明らかとなった (OR 4.22, 95% CI 1.39–12.78, $p = 0.01$)。カスポファンギンを事前投与している症例では *C. parapsilosis* の検出頻度が上昇することを報告されているが、ミカファンギンでは検討されていなかった。今回、ミカファンギンの事前投与が *C. parapsilosis* 検出のリスク因子であることを初めて明らかにした。次に、*non-parapsilosis Candida species* におけるミカファンギンの感受性低下 (MIC > 0.06 $\mu\text{g/mL}$) を引き起こす因子を明らかにするために、患者背景の得られた 108 株において多変量解析を行なった。その結果、ミカファンギン事前投与が MIC > 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 株の検出頻度上昇の有意なリスク因子となることが明らかとなった (OR 13.24, 95% CI 3.23–54.2, $p < 0.01$)。低用量のミカファンギンを予防投与中に *C. glabrata* がブレイクスルー感染を起こした症例が報告されており、ミカファンギンの事前投与が *non-parapsilosis Candida species* の感受性低下のリスク因子となることを初めて示した。

ミカファンギンはカンジダ血流感染症の第一選択薬であり、カンジダ属真菌以外にも効果を示す。利用可能な抗真菌薬の種類は限定的であり、患者状態により抗真菌薬を予防投与や治療投与で使い分けることが重要である。以上から、まずは使用頻度が高く、予防投与における選択肢の一つになるフルコナゾールに着目した。フルコナゾールは 200 mg/日で投与されることが多いと報告され、本研究でも全例 200 mg/日で投与されていた。しかし、この投与量は経験的なものであり、科学的根拠に基づいたものではない。そこで、造血器腫瘍領域における患者個々で適切と考えられるフルコナゾール予防投与方法を検討することとした。

3. 造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの母集団薬物動態解析および至適投与方法の確立

<背景・目的>

造血器腫瘍の治療中に深在性真菌症を罹患した場合、重症度が高くなるため、その予防は重要となる。造血器腫瘍患者において侵襲性カンジダ感染症対策を行う場合には、フルコナゾール、イトラコナゾールおよびミカファンギンの投与が推奨されている。イトラコナゾールは消化器毒性のため継続できないことがある。ミカファンギンは侵襲性カンジダ症の第一選択薬であり、過度な使用により *C. parapsilosis* のブレイクスルーや *non-parapsilosis Candida species* の感受性低下を引き起こすと治療薬が非常に限られてしまう。以上の理由から、フルコナゾールが侵襲性カンジダ症の予防において選択される機会が多い。造血器腫瘍患者におけるフ

フルコナゾールの予防投与量は海外では 400 mg/日が投与されるが、日本では 100–200 mg/日で投与されることが多い。この 100–200 mg/日が十分な投与量であるかについては未だ検証されていない。PPK 解析はある患者集団における薬物動態学的情報の構築に役立つ。フルコナゾールでは造血器腫瘍患者以外の患者集団を対象とした PPK 解析が報告されている。一方、造血器腫瘍患者では、過大腎クリアランスにより薬物クリアランスが大きくなるなど、他疾患の患者と薬物動態が異なることが報告されているため、既存の薬物動態学的情報を利用することができない。従って本研究では、造血器腫瘍患者におけるフルコナゾール適正使用のための投与方法を構築するために、造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの PPK モデルの構築およびモデルを用いたモンテカルロシミュレーションを行い、最適投与法を検証した。

<方法>

横浜市立大学附属病院へ 2018 年 11 月から 2020 年 3 月に入院した造血器腫瘍患者の内、16 歳以上でフルコナゾールの予防投与が行われた患者を対象とした。フルコナゾールは 1 日 1 回 200 mg で経口投与され、血液サンプルはフルコナゾール投与開始後、内服前 1 時間以内のトラフ値と、投与後 2、4、12 時間後の中から採血可能なタイミングで採取した。血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーで行い、PPK 解析は Phoenix NLME™ を使用した。最適投与法的设计にはモンテカルロシミュレーションを用い、有効指標を $fAUC/MIC \geq 50$ とし、目標 MIC 2.0 $\mu\text{g/mL}$ に対して目標達成確率 $\geq 90\%$ を満たす投与量を最適投与法とした。本研究は横浜市立大学附属病院の人を対象とする医学系研究倫理委員会の承認（承認番号：B180906004、タイトル：アゾール系抗真菌薬の個別最適化投与方法ならびに副作用発現マーカー探索に関する研究）および慶應義塾大学薬学部の人を対象とする研究倫理委員会（承認番号：190704-1、タイトル：アゾール系抗真菌薬の個別最適化投与方法ならびに副作用発現マーカー探索に関する研究）の承認を得て実施した。

<結果・考察>

本研究には 54 例が登録された。体重、クレアチニンクリアランス (CLcr) はそれぞれ 57.6 (39.8–99.1) kg、87.1 (31.1–193.6) mL/min であった。119 点を用いた PPK 解析の結果、クリアランス (CL/F) に CLcr を、分布容積 (Vd/F) に体重が組み込まれた 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルが適合した。モデル式は、 $CL/F \text{ (L/hr)} = 1.03 \times (CCR/5.2)^{1.05} \times 1.17$ 、 $Vd/F \text{ (L)} = 62.3 \times (\text{体重}/58)^{1.06}$ 、 $ka \text{ (/hr)} = 0.34$ であった。また、モンテカルロシミュレーションによりフルコナゾール 200 mg/日の投与法を検討した結果、定常状態においても CLcr > 60 mL/min の患者では MIC 2.0 $\mu\text{g/mL}$ に対して目標達成確率 $\geq 90\%$ を満たせない結果となった。この結果から、国内で慣習的に行われている 200 mg/日での予防投与では効果不十分となる患者がいることを明らかにした。MIC 2.0 $\mu\text{g/mL}$ に対して $fAUC/MIC \geq 50$ を満たせる投与量として、loading dose を行う必要がある場合は 400–700 mg/日、maintenance dose は 200–400 mg/日が必要であることが明らかとなった。今回作成した体重および CLcr 別の推奨量を用いることで、フルコナゾールの予防投与をより確実なものにすることができる。

【総括】

抗真菌薬は抗菌薬以上に使用可能な薬剤の種類が限られており、治療選択肢を温存するという観点からも各薬剤の効果を最大限発揮し、副作用や耐性を抑える Antifungal Stewardship は極めて重要である。しかしながら、Antifungal Stewardship に必要な科学的根拠は未だ十分ではない。本研究ではカンジダ血流感染症の現状を明らかにし、さらに科学的根拠が不足していた造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの最適な投与方法を確立した。

第 1 章では、日本での検出菌の割合は米国とは異なり、*C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* の順に高かった。また、*C. glabrata* におけるミカファンギンの MIC は高い値であることを明らかにした。

第 2 章では、ミカファンギンの使用が *C. parapsilosis* 検出や感受性低下のリスク上昇因子であることが明らかとなった。また、抗真菌薬使用量の大部分は造血器腫瘍における予防投与であることも明らかとなった。

第 3 章では、造血器腫瘍患者のみを対象としたフルコナゾールの PPK モデルを構築し、モデルを用いたモンテカルロシミュレーションを行った。フルコナゾール 200 mg/日の固定用量では CLcr > 60 mL/min の患者では効果が不十分となる可能性を提示した。さらに体重および CLcr 別の推奨量を明らかにし、loading dose を行う必要がある場合は 400–700 mg/日、maintenance dose は 200–400 mg/日が必要であることを明らかにした。

以上、本研究より、カンジダ血流感染症の現状を調査し、ミカファンギンの使用は *C. parapsilosis* 検出や non-*parapsilosis Candida species* の感受性低下の要因となることが明らかになった。また、造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの PPK 解析およびモンテカルロシミュレーションより、フルコナゾールの個別最適化投与方法を確立した。

今後、作成したフルコナゾールの投与方法の検証や他のアゾール系抗真菌薬の個別最適化投与方法の確立、耐性化に関する研究を進め、Antifungal Stewardship に必要な科学的根拠を継続的に創出していきたいと考えている。

論文審査結果の要旨

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance) 菌感染症は世界的な問題であり、ここ数年で抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship) という概念が定着し、抗菌薬の適正使用が推進されている。一方、抗真菌薬の適正使用支援である Antifungal Stewardship は、科学的根拠が不足しているために、各施設での取り組みは未だ十分でない。真菌感染症の死亡率は高く、利用可能な抗真菌薬は限定的であるため、Antifungal Stewardship は真菌感染症における患者予後向上のために重要である。そこで、Antifungal Stewardship に必要な科学的根拠を構築することを目的に、研究を実施した。

侵襲性カンジダ症に関する患者背景を含めた疫学情報を収集するために、カンジダ血流感染症の原因菌種と抗真菌薬に対する MIC 分布に関する後方視的調査を行なった。その結

果、*C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* の順に検出数が多いこと、*C. glabrata* におけるミカファンギンの MIC が既報より高い値であることが明らかになった。また、診療科別のカンジダ属真菌の検出割合において、血液内科は他診療科と比べ、*non-albicans Candida species* の頻度が高く、血液内科から検出されたカンジダ属真菌の 95.5%において抗真菌薬の予防投与が行われていた。申請者は、これらの結果をもとに抗真菌薬の使用がカンジダ属真菌の検出割合や感受性に影響する可能性を考え、研究を継続することとした。

抗真菌薬の使用状況を調査し、*C. parapsilosis* の検出や *non-parapsilosis Candida species* における感受性低下に関わるリスク因子を検討した。その結果、ミカファンギンの使用が *C. parapsilosis* 検出や *non-parapsilosis Candida species* における感受性低下のリスク上昇因子であることが明らかとなった。また、抗真菌薬使用量の大部分は造血器腫瘍における予防投与であることも明らかとなった。以上の結果から、ある抗真菌薬の使用過多はカンジダ属真菌ブレイクスルーや感受性低下に繋がると考えられた。利用可能な抗真菌薬の種類は限定的であり、患者状態により抗真菌薬を予防投与や治療投与で使い分けることが重要である。そこで、予防投与における選択肢の一つであるフルコナゾールに着目し、個別最適化投与法の検討を行うこととした。

造血器腫瘍患者におけるフルコナゾール適正使用のための投与方法を構築するために、造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの PPK モデルの構築およびモデルを用いたモンテカルロシミュレーションを行い、最適投与方法を検証した。その結果、フルコナゾール 200 mg/日の固定用量では CLcr > 60 mL/min の患者では効果が不十分となる可能性が明らかになった。さらに体重および CLcr 別の推奨量を明らかにし、loading dose を行う必要がある場合は 400–700 mg/日、maintenance dose は 200–400 mg/日が必要であることが明らかになった。

これらの結果は、抗真菌薬選択における有用な情報になるとともに、フルコナゾール予防投与における個別最適化投与方法を明らかにしたものであり、Antifungal Stewardship に取り組む上で必要な科学的根拠である。

令和 4 年 2 月 22 日に実施された博士論文学位審査会において、上記の学位論文に関する研究内容を発表した。続けて、研究の内容や関連知識に関する口頭試問が行われた。副査の服部教授から「造血器腫瘍、特に骨髄移植においてミカファンギンが主に使用される理由はどのようなことが考えられるか」と質問があり、申請者は「骨髄移植では、カンジダ感染症だけでなく、アスペルギルス感染症の予防も考慮する必要があり、フルコナゾールは、アスペルギルス属真菌には効果を示すことができないため、アスペルギルス属真菌の予防が必要な際はミカファンギンが選択されることが多い。日本ではミカファンギン以外にもアスペルギルス属真菌に効果を示すことができるポリコナゾールやポサコナゾール、イトラコナゾールも使用可能であり、アゾール系抗真菌薬を含めて予防投与薬を検討する必要がある。」と返答した。続いて、「その中でも特にミカファンギンが選択される理由」に関する質問があり、申請者は「アゾール系抗真菌薬には薬物代謝酵素である CYP を介した相互作用があるため、骨髄移植前処置で使用する薬剤が CYP による影響を受ける場合はミカファンギンが選択される可能性は高

いと考えられる。」と返答した。また、「Loading dose 量が添付文書を逸脱する投与量である点」に関する質問があり、申請者は「今回の結果はモンテカルロシミュレーションに基づいた結果であり、臨床における評価はまだ行われていない。現在臨床研究を実施中である。好中球減少 1 週間前から予防投与開始することが可能であれば、Loading dose の投与は必要ない。」と返答した。

副査の大谷教授から「ミカファンギンの感受性低下の機序」に関する質問があり、申請者は「カンジダ属真菌における FKS 遺伝子変異による感受性低下が考えられる。」と返答した。続けて、「抗真菌薬の事前投与と予防投与の違い」に関する質問があり、申請者は「事前投与と予防投与は同義ではない。その理由として、事前投与の一部には治療投与が含まれている。本研究は後方視的調査であり、その点は限界点と考えている。」と返答した。また、「フルコナゾールの蛋白結合率」に関する質問があり、申請者は「蛋白結合率は 12%であり、疾患や年齢等により遊離体血中濃度が変動することはないと考えられる。」と返答した。

以上より、博士学位論文審査会での発表、試問に対する回答は概ね適切であり、日本における Antifungal Stewardship 推進に関する科学的根拠が創出され、学術的に価値が高く、博士（薬学）を授与するに相応しいと判断された。

論文目録

【論文目録】

<主論文に関する原著論文>

Sakamoto Y, Kawabe K, Suzuki T, Sano K, Ide K, Nishigaki T, Enoki Y, Taguchi K, Koike H, Kato H, Sahashi Y, Matsumoto K. Species Distribution of Candidemia and Their Susceptibility in a Single Japanese University Hospital: Prior Micafungin Use Affects the Appearance of *Candida parapsilosis* and Elevation of Micafungin MICs in Non-*parapsilosis* *Candida* Species. *Journal of Fungi*. 2021 Jul 23;7(8):596. doi: 10.3390/jof7080596.

Sakamoto Y, Isono H, Enoki Y, Taguchi K, Miyazaki T, Kunimoto H, Koike H, Hagihara M, Matsumoto K, Nakajima H, Sahashi Y, Matsumoto K. Population Pharmacokinetic Analysis and Dosing Optimization of Prophylactic Fluconazole in Japanese Patients with Hematological Malignancy. *Journal of Fungi*. 2021 Nov 16;7(11):975. doi: 10.3390/jof7110975