

	さむら まさる
氏名	佐村 優
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	ダプトマイシンの高齢者における最適投与法の検討ならびに副作用発現に関する要因解析
論文審査委員	(主査) 教授 松元 一明 (博士(薬学)) (副査) 教授 登美 斉俊 (博士(薬学)) 准教授 松下 麻衣子 (博士(医学))

論文内容の要旨

【緒言】

抗菌薬は有効かつ安全に使用するために pharmacokinetics (PK) /pharmacodynamics (PD) 指標に基づいて使用されることが推奨されている。基礎または臨床研究により目標 PK/PD パラメータ値が同定され、患者個々においてこの目標値を達成するために母集団薬物動態 (PPK) 解析が実施され、対象薬物の最適な投与法が決定される。PPK 解析の実施に際しては、蛋白結合率の高い抗菌薬では蛋白非結合型濃度を用いて最適投与法を確立する必要がある。一方で、発売からの経過年数が短い抗菌薬では、高齢者や臓器障害を有する患者などの特殊集団に対する最適投与法が確立されていない。特に、2025年以降に未曾有の超高齢社会を迎える日本においては、高齢者における抗菌薬の最適投与法を確立することは喫緊の課題である。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、菌血症、感染性心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症などの原因となる多剤耐性菌である。抗 MRSA 薬の一つであるダプトマイシンは蛋白結合率が約 90% (主にアルブミンに結合) と高く、尿中未変化体排泄率が約 73% と主に腎臓から排泄される。添付文書における標準投与量は、皮膚軟部組織感染症で 4 mg/kg を 24 時間ごと (q24h)、菌血症、敗血症、感染性心内膜炎で 6 mg/kg q24h での投与となっており、クレアチニンクリアランス ≤ 30 mL/min の患者では 48 時間ごと (q48h) で投与することが推奨されている。また、この用量設定の根拠となったダプトマイシンの PPK 解析は総濃度で評価されており、高齢の感染症患者数も限られている。一方で、高齢者では加齢に伴う腎機能の低下によって、慢性腎臓病 (CKD) 患者の割合が増加するとともに、血清アルブミンの低下によって蛋白結合率も低下する。そのため、腎排泄型で、蛋白結合率の高いダプトマ

イシンでは、総濃度に基づく評価では過量投与となる危険性がある。したがって、ダプトマイシンの適正使用を推進するために、高齢者における蛋白非結合型濃度を用いた PPK 解析から最適投与法を確立することが重要となるが、検討されていないのが現状である。

ダプトマイシンの代表的な副作用にクレアチンホスホキナーゼ (CPK) の上昇がある。添付文書では、スタチン系薬の併用がそのリスクを上昇させると記載されている。一方で、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用については、CPK 上昇の発症リスクが有意に上昇するという報告と上昇しないという報告がある。さらに、ダプトマイシンの CPK 上昇のリスク因子として、スタチン系薬の併用以外に、総濃度におけるトラフ値 (C_{min}) の上昇、抗ヒスタミン薬の併用、body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² などが報告されている。しかし、ダプトマイシンの血中濃度とその他のリスク因子が同時に存在した場合におけるリスクの程度について検証した報告はない。

そこで、本研究ではダプトマイシンの適正使用を目的として、まず、高齢の CKD 患者における蛋白非結合型濃度を用いた PPK 解析とその結果に基づいたモンテカルロ・シミュレーション (MCS) から、最適投与法を構築した。また、スタチン系薬の併用がダプトマイシンの CPK 上昇に与える影響をシステマティックレビューおよびメタ解析によって明らかにした。さらに、ダプトマイシンの血中濃度とその他の CPK 上昇リスク因子の関係性を明らかにし、CPK 上昇の発症確率に関するリスク予測モデルを構築した。

【第 1 章】ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度を用いた高齢の非肥満慢性腎臓病患者における母集団薬物動態解析と最適投与法の検討

<背景・目的>

既報では、ダプトマイシンが MRSA に対して 1 log kill を達成するための平均蛋白非結合型血中濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度 ($fAUC/MIC$) は 66.6、蛋白非結合型分率 (fu) を 10%とした場合の総濃度血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) /MIC は 666 と報告されており、近年は高用量 (> 6 mg/kg) での投与も推奨されている。一方で、一般的に高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下によって腎排泄率の高い抗菌薬のクリアランス (CL) は低下し、AUC が増加する。さらに、高齢の CKD 患者では、血清クレアチニン値に基づく腎機能推算では過大評価となり、副作用のリスクが増加することが指摘されている。そのため、高齢者における腎機能評価では、もう一つの腎機能指標である血清シスタチン C 値による評価の方が優れている可能性がある。このような背景と日本における超高齢社会を見据えると、高齢者におけるダプトマイシンの薬物動態学的評価は肥満患者を除外した患者を対象に蛋白非結合型濃度を用い、腎機能指標としては血清シスタチン C 値を含めて評価することが重要と考えられた。しかし、このような因子を考慮した高齢者における最適投与法を検証した報告

はない。そこで、本研究では、高齢の非肥満 CKD 患者を対象に PPK 解析を行い、その結果に基づいてダプトマイシンの最適投与法を検証した。なお、肥満患者ではダプトマイシンの体重当たりの CL が過小評価される可能性があったため除外した。

<方法>

横浜総合病院（以下、当院）で 2017 年 9 月～2019 年 12 月にダプトマイシンが投与され、投与 3 日目以降に投与直前、投与終了直後、投与 2 時間以降に採血を行った 65 歳以上の患者を対象とした。蛋白非結合型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。最適投与法には MCS を用い、有効指標を定常状態における $fAUC$ ($fAUC_{ss}$) / MIC ≥ 66.6 として、目標達成確率 $\geq 90\%$ を満たす投与量を最適投与法とした。なお、本研究は横浜総合病院倫理委員会 (29-008) および慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会 (190704-3) の承認を得て実施した。

<結果>

対象患者は 25 名であり、年齢、血清シスタチン C 値を用いた推算糸球体濾過量 (eGFR_{cys})、血清アルブミン値の中央値はそれぞれ、86 歳、34.6 mL/min、2.2 g/dL であった。137 サンプルを用いた PPK 解析の結果、蛋白非結合型濃度のクリアランス (CL_u) の共変量に eGFR_{cys} と年齢を加えた 2 コンパートメントモデルが最適であり、 CL_u (L/h) = $4.01 \times (eGFR_{cys}/2.08)^{0.33} \times (年齢/86)^{-1.25} \times 1.05$ であった。分布容積は 60.67 L であった。また、MCS の結果、eGFR_{cys} 値が 20–60 mL/min の範囲で、 $fAUC_{ss}/MIC \geq 66.6$ を指標として PTA $\geq 90\%$ を達成するための最適投与量は年齢 65 歳、75 歳、85 歳、95 歳の患者でそれぞれ 350–500 mg q24h、300–400 mg q24h、250–350 mg q24h、200–300 mg q24h であった。

<結論>

本章の結果より、低アルブミン血症を伴う高齢の非肥満 CKD 患者を対象に蛋白非結合型濃度を用いた PPK 解析の結果、CL_u の共変量に eGFR_{cys} および年齢を加えたモデルが最適であった。MCS に基づいた最適投与法を検証した結果、年齢および eGFR_{cys} によって推奨投与量は異なり、添付文書用量では不足することが示唆された。本研究結果から、低アルブミン血症を伴う高齢者の非肥満 CKD 患者では、年齢および eGFR_{cys} に基づいて投与設計を行う必要があると考えられた。

【第 2 章】クレアチンホスホキナーゼ上昇に対するダプトマイシン単独およびダプトマイシンとスタチン系薬の併用に関する影響: システムティックレビューおよびメタ解析
<背景・目的>

ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は、添付文書では併用注意となっているが、その CPK 上昇の発症率の変化に関する詳細な記載はない。ダプトマイシンとスタチン系薬の併用が CPK 上昇に与える影響について、ダプトマイシン単独時との比較で

オッズ比 (OR) が 2.6 倍上昇することが報告されている。しかし、複数の観察研究では、スタチン系薬の併用下でも CPK 上昇の発症リスクは有意に上昇しないことが示されている。これらの報告では、個々の試験の症例数に限界があり、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用による影響を十分に評価できていない可能性が考えられた。そこで、本研究では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用による CPK 上昇のリスクについてシステマティックレビューおよびメタ解析を実施し、ダプトマイシン単独時と比べ併用時における CPK 上昇への影響について検証した。

<方法>

2021年9月1日時点で、PubMed、Web of Sciences、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov の各データベースを検索した。CPK 上昇を CPK 値 $\geq 1\sim 3\times$ 基準値上限 (ULN) または $\geq 5\times$ ULN 以上と定義した 16 試験を対象に、ダプトマイシン単独群とダプトマイシンとスタチン系薬の併用群における CPK 上昇の発症リスクを評価した。また、横紋筋融解症の発症リスクも評価した。解析では、Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルを用いて、OR および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。

<結果>

CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 1\sim 3\times$ ULN とした場合、CPK 上昇の発症リスクでは、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用群はダプトマイシン単独群よりも有意に高かった (OR = 2.55、95% CI 1.78–3.64、 $p < 0.00001$)。また、CPK 上昇の定義を CPK 値 $\geq 5\times$ ULN とした場合においても、併用群の方が単独群より有意に高かった (OR = 1.89、95% CI 1.06–3.35、 $p = 0.03$)。さらに、横紋筋融解症の発症リスクについては、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用した場合、ダプトマイシン単独よりも有意に高かった (OR = 11.60、95% CI 1.81 – 74.37、 $p = 0.01$)。

<結論>

本章の結果より、CPK 上昇の定義が CPK 値 $\geq 1\sim 3\times$ ULN、 $\geq 5\times$ ULN に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独よりも有意に CPK 上昇の発症リスクを高めることが示された。また、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用は横紋筋融解症の発症リスクを有意に高めることも明らかとなった。本研究結果から、ダプトマイシンとスタチン系薬を併用する場合には、ダプトマイシンの用量に関わらず週に 2、3 回程度の頻回な CPK 値のモニタリングが必要であり、必要に応じてスタチン系薬の併用を避けるなどの対応を考慮する必要があると考えられた。

【第3章】ダプトマイシンにおけるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子に関する検討と発症確率に関するリスク予測モデルの構築

<背景・目的>

既報において、スタチン系薬の非併用下ではダプトマイシンによる CPK 上昇は用量依存的と考えられており、そのブレイクポイントは $C_{min} \geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ とされてい

る。また、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子には、スタチン系薬以外に、抗ヒスタミン薬、BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、アフリカ系アメリカ人、横紋筋融解症の既往歴のある患者などが報告されている。しかし、これまでに、ダプトマイシンの血中濃度とその他のリスク因子が CPK 上昇に与える影響について、同時に検証した報告ならびにリスクを回避するための簡易的な予測指標を構築した報告はない。そこで、本研究では、血中濃度とその他のリスク因子が CPK 上昇に与える影響を同時に評価することで CPK 上昇のリスク因子を特定するとともに、発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築することを目的とした。

<方法>

2017年1月1日～2021年5月15日に当院でダプトマイシンを5日以上投与された患者を、投与中の CPK ピーク値に基づき CPK 非上昇群 (CPK 値 $\leq 1000 \text{ IU/L}$) と CPK 上昇群 (CPK 値 $> 1000 \text{ IU/L}$) に分類した。単変量解析および多変量解析によってリスク因子を特定し、ロジスティック回帰分析によって CPK 上昇の発症確率に関するリスクスコアとリスク予測モデルを構築した。なお、Cmin は既報の PPK パラメータから患者ごとに算出し、リスクスコアとリスク予測モデル構築時には $< 10 \mu\text{g/mL}$ 、 $10\text{--}< 20 \mu\text{g/mL}$ 、 $20\text{--}< 30 \mu\text{g/mL}$ 、 $\geq 30 \mu\text{g/mL}$ の4群に分類して評価した。また、CPK 上昇の予測発症確率は、 $< 10\%$ を低リスク、 $10\text{--}< 25\%$ を中リスク、 $\geq 25\%$ を高リスクとして評価した。本研究は横浜総合病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 202108)。

<結果>

CPK 非上昇群は181例、CPK 上昇群は17例であった。多変量解析の結果、スタチン併用 (OR = 4.24、95% CI 1.09–16.52、 $p = 0.04$)、抗ヒスタミン薬併用 (OR = 5.13、95% CI 1.22–21.62、 $p = 0.03$) が CPK 上昇の有意なリスク因子であり、Cmin $\geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ は CPK 上昇の発症を高める傾向にあった (OR = 6.12、95% CI 0.97–38.53、 $p = 0.05$)。リスクスコアの評価では、スタチン系薬が4点、抗ヒスタミン薬が4点であり、Cmin は $10\text{--}< 20 \mu\text{g/mL}$ が2点、 $20\text{--}< 30 \mu\text{g/mL}$ が5点、 $\geq 30.0 \mu\text{g/mL}$ が5点であった。リスクスコアとリスク予測モデルから算出した CPK 上昇の発症確率は、リスクスコア ≤ 4 点が低リスク、5~6点が中リスク、 ≥ 8 点が高リスクであった。また、Cmin に関わらず、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬の3剤を併用した場合、Cmin $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ でダプトマイシンにスタチン系薬または抗ヒスタミン薬を併用した場合が CPK 上昇の高リスクに該当した。

<結論>

本章の結果より、スタチン系薬との併用、抗ヒスタミン薬との併用、Cmin $\geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ がダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子であることが示された。本章で構築した発症確率に関するリスクスコアとリスク予測モデルでは、Cmin 値に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬を併用した場合と Cmin \geq

20 µg/mL でスタチン系薬または抗ヒスタミン薬を併用した場合の CPK 上昇の発症確率が高リスクであったことから、これらの条件下でダプトマイシンを使用する場合にはスタチン系薬、抗ヒスタミン薬との併用を回避する必要があると考えられた。以上のことから、本章で特定したダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子とその結果に基づき構築した発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルはダプトマイシンの適正使用に貢献できると考えられた。

【総括】

ダプトマイシンは MRSA 感染症治療で重要な役割を担っている。しかし、高齢者に対する最適な投与法は検討されておらず、スタチン系薬の併用がダプトマイシンの CPK 上昇に与える影響および CPK 上昇の発現を回避するための明確な発症予測モデルは存在しない。そのため、本研究ではこれらの課題に焦点を当て成果を得た。

第 1 章では、低アルブミン血症を伴う高齢の非肥満 CKD 患者において、CL_u の共変量に影響を与える因子は eGFR_{cys} と年齢であり、最適投与法は年齢および eGFR_{cys} によって調節する必要性があることを明らかにした。

第 2 章では、ダプトマイシンとスタチン系薬の併用はダプトマイシン単独時よりも有意に CPK 上昇ならびに横紋筋融解症の発症リスクを上昇させることが示された。

第 3 章では、スタチン系薬との併用、抗ヒスタミン薬との併用、C_{min} ≥ 24.3 µg/mL が CPK 上昇のリスク因子であることが特定された。また、本章で構築した発症確率に関するリスクスコアとリスク予測モデルから、C_{min} 値に関わらず、ダプトマイシンとスタチン系薬および抗ヒスタミン薬の 3 剤を併用した場合または C_{min} ≥ 20 µg/mL でスタチン系薬または抗ヒスタミン薬のいずれかをダプトマイシンと併用した場合は高率で CPK 上昇を発症することが示された。

以上より、ダプトマイシンの非肥満高齢 CKD 患者における最適投与法を構築した。また、ダプトマイシンをスタチン系薬と併用する場合には、CPK 上昇および横紋筋融解症の発症リスクが有意に上昇することを明らかにした。さらに、ダプトマイシンの CPK 上昇を未然に回避するための発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを構築した。今後は、高齢の CKD 患者における最適投与量、CPK 上昇の発症確率に関するリスクスコアおよびリスク予測モデルを実臨床で活用、検証することで、ダプトマイシンの個別最適化治療に貢献したいと考えている。

論文審査結果の要旨

2025 年以降に未曾有の超高齢社会を迎える日本では、高齢者の適正な薬物治療に関するエビデンスを創出する必要がある。特に、高齢者の代表的な院内感染症である

MRSA 感染症では、菌血症、感染性心内膜炎における死亡率が高く、第一選択薬であるダプトマイシンを適正に使用することが重要となる。ダプトマイシンは、主に腎臓から排泄され、蛋白結合率が高いという薬物動態的な特徴を有する。また、代表的な副作用に CPK 上昇があり、CPK 値 > 1000 IU/L となった場合には中止を考慮する必要があるため、菌血症などの治療にも影響を与える。そのため、高齢者におけるダプトマイシンの適正使用を目的に、蛋白非結合型濃度を用いた最適投与法の確立および CPK 上昇の要因解析に着目し、以下の 3 つに関する研究を実施した。

一つ目は、65 歳以上の高齢者を対象として、ダプトマイシンの蛋白非結合型濃度を用い、腎機能の指標として eGFR_{cys} を組み入れた母集団薬物動態解析を行った。その結果、蛋白非結合濃度のクリアランスの共変量に eGFR_{cys} および年齢を組み込んだモデルが最適であることを明らかにした。また、これらの共変量を用いた MCS の結果から、既存の添付文書用量は、一部の患者で用量不足となることを示した。

二つ目は、高齢者において使用の機会が多く、ダプトマイシンの添付文書において併用注意となっているスタチン系薬の併用の有無が、ダプトマイシンによる CPK 上昇の発症リスクに与える影響を検証する目的で、システマティックレビューおよびメタ解析を実施した。その結果、ダプトマイシンとスタチン薬の併用は CPK 値 $\geq 1 \sim 3 \times \text{ULN}$ および CPK 値 $\geq 5 \times \text{ULN}$ に関する CPK 上昇の発症リスクならびに、横紋筋融解症の発症リスクを有意に高めることを明らかにした。

三つ目は、ダプトマイシンによる CPK 上昇のリスク因子について、血中濃度や様々な因子を含めて同時に検証し、CPK 上昇のリスク因子の特定ならびにリスク予測モデルを構築する目的で、横浜総合病院でダプトマイシンが使用された患者を対象に後方視的な観察研究を行った。本研究では、単変量解析および多変量解析の結果から、スタチン系薬および抗ヒスタミン薬がダプトマイシンによる CPK 上昇の有意なリスク因子であり、C_{min} $\geq 24.3 \mu\text{g/mL}$ も CPK 上昇のリスクを高めることを明らかにした。また、スタチン系薬、抗ヒスタミン薬および C_{min} を用いたロジスティック回帰分析によって算出したリスクスコアから、ダプトマイシンにスタチン系薬と抗ヒスタミン薬を併用した場合ならびに、ダプトマイシンが C_{min} $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の状況でスタチン系薬または抗ヒスタミン薬を併用した場合には、CPK 上昇の発症確率が 45% 程度の高リスクとなることを明らかにした。

2022 年 2 月 22 日に実施された学位審査会において、上記学位論文に関する研究内容を口頭発表した。副査の登美教授から「総濃度ではなく、蛋白非結合型濃度を用いた根拠およびその妥当性」に関する質問があり、申請者は「既報において、fu が上昇すると総濃度の AUC は低下するが fAUC は変化しないこと、本研究における fu は 0.05–0.14 の範囲であり、血清アルブミン値と負の相関、血中尿素窒素 (BUN) および空腹時血糖値 (FBS) と正の相関を認めていたこと、その理由としてダプトマイシンはアルブミンに結合する抗菌薬であるが、BUN 上昇時には尿毒症物質であるインドキシル硫

酸が上昇し、アルブミンの結合に競合が生じることで f_u が増加すること、FBS 上昇時にはアルブミンの結合定数が低下することで f_u が増加すること」を返答した。続けて、「蛋白非結合型濃度におけるクリアランスの共変量に年齢を加えている理由」に関する質問があり、申請者は「ダプトマイシンは腎排泄率が 73% 程度の抗菌薬であり、残りの 27% 程度の腎外クリアランスが加齢によって低下していること、若年者と高齢者のクリアランスを比較した既報においても高齢者の腎外クリアランスが若年者と比べて約 115 mL/min 低下していたことから蛋白非結合型濃度のクリアランスに年齢を組み入れたことは妥当であること」を返答した。

また、副査の松下准教授から、「最適投与量の妥当性について、事後の検証を行っているか」との質問があり、申請者は「第一章で PPK 解析を実施した 25 例のうち MRSA 感染症患者は 6 例おり、5 例が MRSA 菌血症患者であったこと、そのうち細菌学的な効果 (MRSA の消失) を認めた 4 例では $fAUC/MIC \geq 66.6$ を満たしており、持続菌血症の 1 例では増量後に $fAUC/MIC \geq 66.6$ を達成し細菌学的効果を認めたこと」を返答した上で、「現在、自施設において、eGFR_{cys} と年齢に基づいた投与量の設定を行っていること、また、数例の患者から血中濃度測定の同意を得ており、今後も検証を続けていくこと」を返答した。続けて、「CPK 上昇リスク因子の特定に関する研究での患者背景と高齢者への適用をどのように考えるか」との質問があり、申請者は「第三章における 65 歳以上の高齢者の割合は 78.3%、75 歳以上の高齢者が 61.1% であったこと、自施設の実態上、65 歳未満の患者は糖尿病性足感染症にダプトマイシンを使用しており、糖尿病や高血圧、脂質異常症などの合併症を有している患者を対象としていたこと、そのため、併用薬の評価などを含めて本研究結果は高齢者にも外挿が可能であること」を返答した。

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、高齢者におけるダプトマイシンの適正使用に関する本研究は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

【主論文に関する原著論文】

1. Samura M, Takada K, Yamamoto R, Ito H, Nagumo F, Uchida M, Kurata T, Koshioka S, Enoki Y, Taguchi K, Higashita R, Kunika N, Tanikawa K, Matsumoto K. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization based on unbound daptomycin concentration and cystatin C in nonobese elderly patients with hypoalbuminemia and chronic kidney disease. *Pharm Res.* 2021; 38: 1041-1055.

2. Samura M, Hirose N, Kurata T, Takada K, Nagumo F, Koshioka S, Ishii J, Uchida M, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Higashita R, Kunika N, Tanikawa K, Matsumoto K. Identification of risk factors for daptomycin-associated creatine phosphokinase elevation and development of a risk prediction model for incidence probability. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: ofab568.
3. Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Koshioka S, Ishii J, Uchida M, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Tanikawa K, Matsumoto K. Incidence of elevated creatine phosphokinase between daptomycin alone and concomitant daptomycin and statins: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021. doi.org/10.1111/bcp.15172.

【参考論文】

1. 佐村 優, 國島 広之, 倉田 武徳, 廣瀬 直樹, 石井 淳一, 腰岡 桜, 南雲 史雄, 山本 隼也, 國香 則文, 関根 寿一. 血液培養陽性例に対する薬剤師の早期介入体制の構築とその効果. *日化療会誌* 2015; 63: 544-552.
2. 佐村 優, 柳田 季洋, 廣瀬 直樹, 倉田 武徳, 石井 淳一, 南雲 史雄, 腰岡 桜, 内田 仁樹, 山本 隼也, 井上 純樹, 関根 寿一, 國香 則文, 國島 広之. 外来患者におけるキノロン系薬の使用量・使用期間と尿路系由来 *Escherichia coli* の levofloxacin 耐性率に関する検討. *臨床微生物* 2017; 27: 149-157.
3. 佐村 優, 廣瀬 直樹, 倉田 武徳, 石井 淳一, 南雲 史雄, 高田 啓介, 腰岡 桜, 内田 仁樹, 山本 隼也, 井上 純樹, 関根 寿一, 石田 明, 國香 則文, 國島 広之. 薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動を通じた *Staphylococcus aureus* 菌血症に対する診療支援の有用性に関する検討. *日化療会誌* 2018; 66: 587-599.
4. Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takada K, Koshioka S, Uchida M, Yamamoto S, Inoue J, Enoki Y, Taguchi K, Ishida A, Sekine H, Kunika N, Kunishima H, Matsumoto K. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother* 2020; 26: 272-279.