

2021 年度 博士学位論文

Antifungal Stewardship 推進を目指した  
抗真菌薬個別最適化投与法の確立

講座名 薬効解析学講座

指導教員 松元 一明 教授

担当教員 榎木 裕紀 助教

81855045 坂本 靖宜

目次	
緒言.....	4
【第1章】 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.....	8
1 背景・目的.....	8
2 方法.....	9
2.1 倫理的配慮.....	9
2.2 対象患者.....	9
2.3 調査項目.....	9
2.4 菌種同定および感受性試験.....	9
3 結果.....	11
3.1 カンジダ血流感染症の原因菌種と死亡率.....	11
3.2 診療科別カンジダ属真菌の分布.....	12
3.3 カンジダ属真菌に対する各抗真菌薬の MIC <sub>50</sub> と MIC <sub>90</sub> .....	13
4 考察.....	15
【第2章】 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.....	18
1 背景・目的.....	18
2 方法.....	20
2.1 倫理的配慮.....	20
2.2 対象患者.....	20
2.3 調査項目.....	20
2.4 菌種同定および感受性試験.....	20
2.5 抗菌薬使用量調査.....	21
2.6 多変量解析.....	21
2.7 統計解析.....	21
3 結果.....	23
3.1 診療科別抗真菌薬使用量 (DOT / 1000 patient-days).....	23
3.2 <i>C. parapsilosis</i> 検出のリスク因子.....	23
3.3 ミカファンギン感受性低下のリスク因子.....	26

4 考察 .....	28
<b>【第 3 章】 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法の確立</b> .....	31
1 背景・目的 .....	31
2 方法 .....	33
2.1 倫理的配慮.....	33
2.2 対象患者 .....	33
2.3 フルコナゾールの投与および検体採取.....	33
2.4 フルコナゾール血中濃度の測定.....	34
2.5 母集団薬物動態解析 .....	34
2.6 モンテカルロシミュレーションによる目標達成確率 (PTA) の分析 .....	35
2.7 フルコナゾール推奨投与量の設計 .....	36
3 結果 .....	37
3.1 患者背景 .....	37
3.2 フルコナゾール測定のバリデーション .....	39
3.3 母集団薬物動態モデルの作成 .....	39
3.4 PTA 分析 .....	43
3.5 推奨投与量のノモグラム .....	44
4 考察 .....	54
総括.....	58
参考論文 .....	61
謝辞.....	70

略語の一覧

略語または用語	定義
AIC	赤池情報量規準
Antifungal Stewardship	抗真菌薬適正使用支援
Antimicrobial Stewardship	抗菌薬適正使用支援
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BSA	体表面積
CLcr	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
VPC	Visual Predictive Check
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics
PTA	目標達成確率
PPK	母集団薬物動態解析
$\eta$	個体間変動パラメータ
$\varepsilon$	個体内変動パラメータ
-2LL	-2 Log-Likelihood

## 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70万人であったと報告されている<sup>1</sup>。何も対策が取られない場合は、2050年には年間1000万人の死亡が予想され、がんによる死亡者数を上回るとされている<sup>1</sup>。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、その中で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、2020年にはAntimicrobial Stewardship Team（AST）に対する診療報酬上の加算が新設されるなど抗菌薬適正使用は重要視されている。

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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>、抗真菌薬適正使用も近年注目されている。特に抗真菌薬は抗菌薬以上に使用可能な薬剤の選択肢が限られており<sup>4</sup>、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、副作用や耐性化を抑える適正使用は極めて重要である。

国内で使用可能な深在性真菌症治療薬は、フッ化ピリミジン系、アゾール系、キャンディン系およびポリエン系の4系統8種類に分類される（Figure 1）。フッ化ピリミジン系のフルシトシンは単剤での使用は耐性化が起りやすいため、他の抗真菌薬と併用で用いられる。アゾール系抗真菌薬は、作用機序として14- $\alpha$ -脱メチル化酵素阻害によるエルゴステロール合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。2021年現在ではフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾールが国内で承認されている。アゾール系抗

真菌薬は経口投与による治療が可能であるといったメリットを有する一方で、薬物代謝酵素である CYP の強力な阻害作用を有するために薬物相互作用に注意が必要である。カンディン系抗真菌薬は、作用機序として細胞壁 1,3-β-D-グルカン合成を阻害することで抗真菌作用を発揮する。2021 年現在ではミカファンギンまたはカスポファンギンが使用可能である。カンディン系抗真菌薬は殺真菌作用を有するために治療効果は高いが、注射薬しか利用できない。ポリエン系抗真菌薬は細胞膜障害作用を持ち、アムホテリシン B が使用可能である。治療効果は高いものの、腎機能障害や電解質異常等の有害事象の頻度が高い。各薬剤は長所・短所があり、治療効果や安全性プロファイル等を元に使い分けることが重要である。

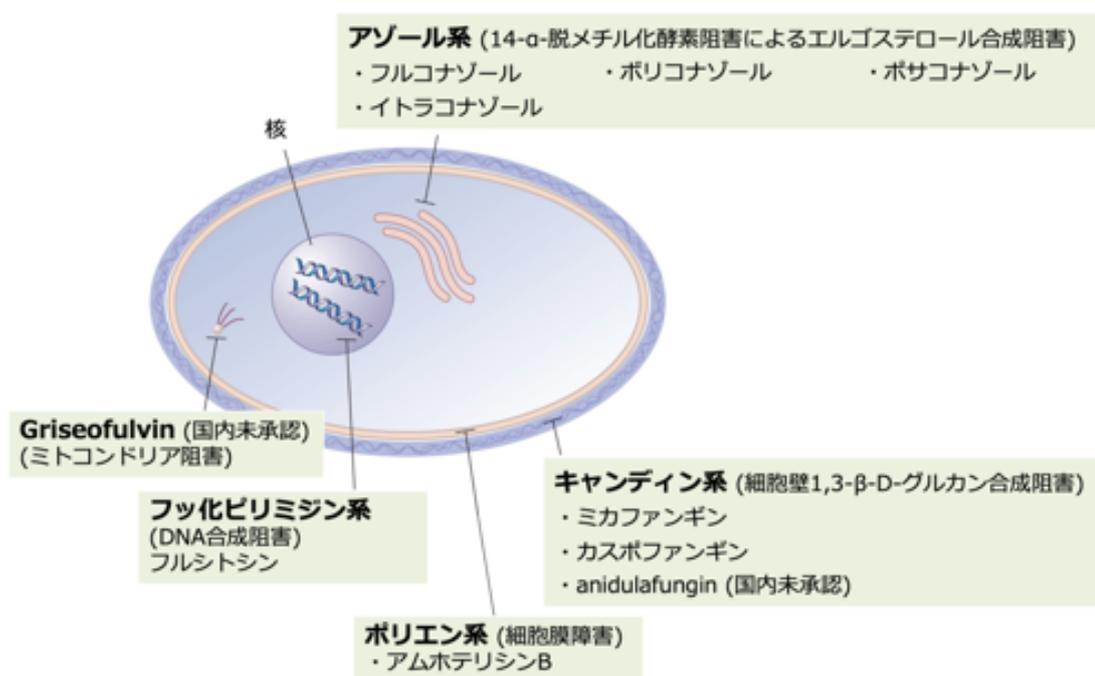


Figure 1. 抗真菌薬の作用機序

Antifungal Stewardship は Antimicrobial Stewardship と比較して実施されている施設は少ない。Maeda らの報告<sup>5</sup>では、Antimicrobial Stewardship が行われている施設の内、

Antifungal Stewardship が行われているのは 11%であったと報告されている。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。院内感染の発生状況や、薬剤耐性菌の分離状況および薬剤耐性菌による感染症の発生状況を把握する仕組みとして院内感染対策サーベイランス (JANIS) があり、細菌については多くの報告がなされ信頼性の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り<sup>6</sup>、日本国内単施設における調査ではあるが、ミカファンギンの過少投与が 10.6%、アムホテリシン B リポソーム製剤の過少投与が 42.9%であったと報告されている<sup>7</sup>。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方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母集団薬物動態モデルの構築、およびモデルに基づいたモンテカ

ルロシュミ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。以下に、得られた知見を詳述する。

## 【第1章】 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

### 1 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。日本国内の疫学情報として、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）がある。しかし、カンジダ属真菌では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。大規模調査ではないものの、国内の単施設または多施設での侵襲性カンジダ症に関する疫学報告はある<sup>8-10</sup>。しかしこれらの報告では、侵襲性カンジダ症が発症した患者背景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。一方、海外では SENTRY Antifungal Surveillance program<sup>11</sup> 等で侵襲性カンジダ症の疫学データが収集され、利用可能である。しかし、海外の報告は日本国内と使用可能な抗真菌薬が異なるため<sup>4</sup>、そのまま外挿することはできない。すなわち、既報からカンジダ属真菌の疫学情報は得られるが、原因となる菌種や MIC に関する情報、患者背景情報を全て満たせる報告はない。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、加えて各抗真菌薬に対する感受性（MIC）を調査した。

## 2 方法

### 2.1 倫理的配慮

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）。

### 2.2 対象患者

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とした。ただし、同一患者で同一菌種が複数回検出された場合は初回検出菌のみを用い、同日において MIC が異なった場合は、高い値を採用した。

### 2.3 調査項目

血液培養陽性 30 日後の臨床転帰、患者背景を調査した。患者背景として性別、入院歴、入院診療科、併存疾患を入手した。

入院患者数が検出数へ影響することを避けるため、10,000 入院患者日数あたりの検出数を求めるために、対象期間の入院患者日数を調査した。

### 2.4 菌種同定および感受性試験

カンジダ属真菌臨床分離株の同定は、VITEK™2 (bioMérieux, Lyon, France) を使用して行われた臨床情報を後方視的に調査した。

MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 に従い、酵母様真菌 DP'栄研' を使用して測定された臨床情報を後方視的に調査した。同じ臨床分離株で

MIC が異なる場合は高い値を採用した。MIC 測定の範囲はフルコナゾール 0.12 – 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イトラコナゾールおよびボリコナゾール 0.015 – 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アムホテリシン B およびカスポファンギン 0.03 – 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ミカファンギン 0.015 – 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。ポサコナゾールと anidulafungin は対象期間において日本国内未承認であり、測定対象外とした。対象期間に患者から得られた全分離株の MIC を低い方から並べ、全体の 50% および 90% に位置する MIC を MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> として算出した。

### 3 結果

#### 3.1 カンジダ血流感染症の原因菌種と死亡率

血液培養から分離されたカンジダ属真菌の割合を Table 1 に示す。対象期間に、計 153 株が検出された。*Candida albicans* が 59 株と最も多く、*C. parapsilosis* の 42 株、*C. glabrata* の 21 株、*C. tropicalis* の 11 株、*C. famata* の 5 株と続いた。これらの 5 種類で全体の 90% 以上を占めた。その他の 12 株は、カンジダ属真菌であることは明らかになったが、菌種は同定できなかった。

全分離株における 30 日死亡率は、23.5%であり、*C. tropicalis*、*C. famata* や *C. krusei* では 30%以上であった (Table 1)。

Table 1. 血液培養から分離されたカンジダ属真菌の各割合と 30 日死亡率

菌種名	分離数 (%)	30 日死亡率 (%)
<i>Candida albicans</i>	59 (38.6)	23.7
<i>Candida parapsilosis</i>	42 (27.5)	19.0
<i>Candida glabrata</i>	21 (13.7)	23.8
<i>Candida tropicalis</i>	11 (7.2)	36.4
<i>Candida famata</i>	5 (3.3)	60.0
<i>Candida krusei</i>	2 (1.3)	50.0
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0.7)	0
その他 †	12 (7.8)	8.3
合計	153 (100)	23.5

† カンジダ属真菌以上に細かい特定の種までは分類できなかったもの

### 3.2 診療科別カンジダ属真菌の分布

血液培養分離株を診療科別に分けたものを Figure 2 に示す。調査期間中の検出株は、血液内科 22 件、内科（血液内科を除く）42 件、外科 71 件、その他の診療科 18 件であった。各診療科 10,000 患者入院日数あたりの検出数では、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 (Figure 2)。

血液内科では、カンジダ属真菌が検出された際に 95.5% で予防投与が行われていた。

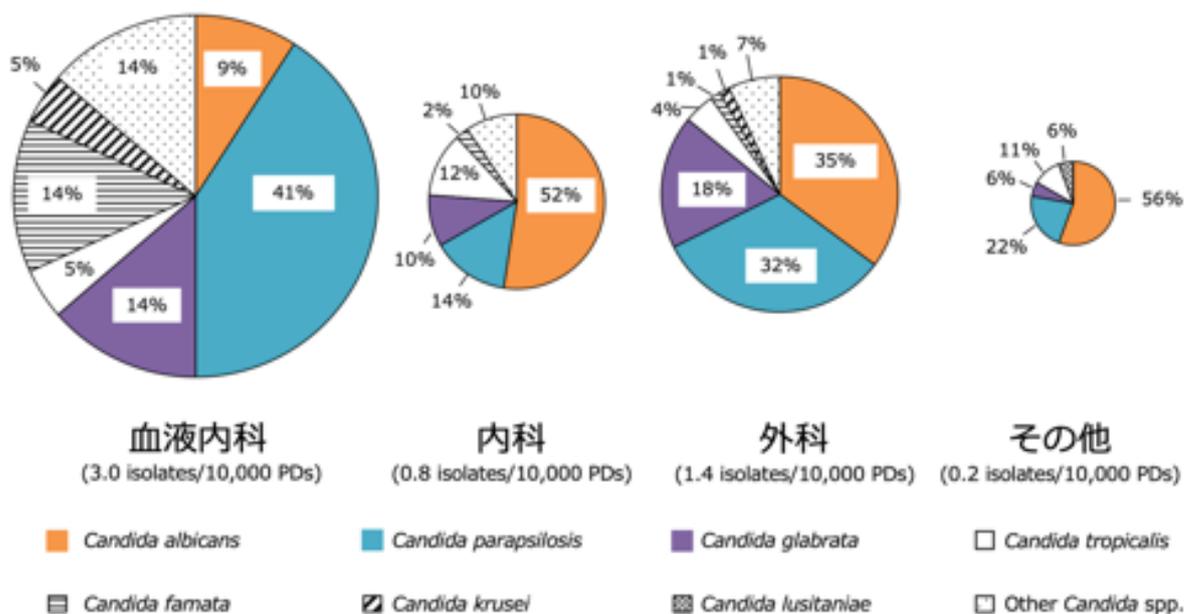


Figure 2. 診療科別のカンジダ属真菌検出頻度

円の大きさは 10,000 入院患者日数あたりの検出菌数を示す

### 3.3 カンジダ属真菌に対する各抗真菌薬の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub>

血液培養から分離されたカンジダ属真菌に対する各抗真菌薬の MIC 分布を Table 2 に示す。アゾール系抗真菌薬の *C. albicans* に対するフルコナゾールの MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.25、2 µg/mL であり、*C. parapsilosis* に対しては 0.5、1 µg/mL であった。フルコナゾールに対して低感受性の *C. glabrata*、*C. krusei* の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ高値を示した。カンディン系抗真菌薬のミカファンギンの MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> は *C. albicans* に対してはそれぞれ ≤0.01、0.03 µg/mL であったが、*C. parapsilosis* に対しては 0.5、1 µg/mL、*C. glabrata* に対して 0.03、1 µg/mL であった。ポリエン系抗真菌薬のアムホテリシン B は今回分離されたカンジダ属真菌の種類に関わらず、同等の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> を示した。

Table 2. 血液培養から分離されたカンジダ属真菌に対する各抗菌薬の MIC 分布

カンジダ属真菌の菌種と 抗菌薬 (検出数)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 内訳													MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
<b>C. albicans (57)</b>																
フルコナゾール				19	18	6	8	3	1				1	1	0.25	2
イトラコナゾール	5	14	21	11	2	3					1 <sup>†</sup>				0.06	0.25
ボリコナゾール	35	10	6	2	1	2					1 <sup>†</sup>				<=0.01	0.12
アムホテラシリン B		1	1	4	24	22	4	1							0.25	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>				2	12	3									0.25	0.5
ミカファンギン	49	7		1											<=0.01	0.03
<b>C. parapsilosis (39)</b>																
フルコナゾール				1	5	20	12				1				0.5	1
イトラコナゾール		3	14	19	2	1									0.12	0.12
ボリコナゾール	23	15		1											0.015	0.03
アムホテラシリン B				6	13	18	2								0.5	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>						2	7								1	1
ミカファンギン	1			1	4	23	10								0.5	1
<b>C. glabrata (20)</b>																
フルコナゾール						1	4		7	6	2				4	16
イトラコナゾール			1	3	6	6	4								0.25	1
ボリコナゾール	3	1	4	5	6	1									0.12	0.25
アムホテラシリン B				1	5	11	3								0.5	1
カスボファンギン <sup>‡</sup>						3	3		1						1	4
ミカファンギン	8	3	1	1	2	2	3								0.03	1
<b>C. tropicalis (11)</b>																
フルコナゾール					4	2	1	1					1	2	0.5	>64
イトラコナゾール		1	5	1	1	1		1			1 <sup>†</sup>				0.06	2
ボリコナゾール	2	4		1	1	1		1			1 <sup>†</sup>				0.03	4
アムホテラシリン B					3	8									0.5	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>					2	5									0.5	0.5
ミカファンギン	4	7													0.03	0.03
<b>C. lusitana (5)</b>																
フルコナゾール				1			1	3							2	2
イトラコナゾール			1		4										0.25	0.25
ボリコナゾール	1	1	3												0.06	0.06
アムホテラシリン B					3	2									0.25	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>					2	1	2								0.5	1
ミカファンギン				2	2	1									0.25	0.5
<b>C. krusei (2)</b>																
フルコナゾール											1	1			16	32
イトラコナゾール					2										0.25	0.25
ボリコナゾール					2										0.25	0.25
アムホテラシリン B						1	1								0.5	1
カスボファンギン <sup>‡</sup>							2								1	1
ミカファンギン				2											0.12	0.12
<b>Other Candida spp. (13)</b>																
フルコナゾール					3	4	1	3	2						0.5	4
イトラコナゾール			4	4	4	1									0.12	0.25
ボリコナゾール			4	1	1										0.03	0.12
アムホテラシリン B				1	8	3	1								0.25	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>						3	5								1	1
ミカファンギン		1		3	3	4	2								0.25	1
<b>All</b>																
フルコナゾール				21	30	33	27	10	10	6	4	1	2	3	0.5	8
イトラコナゾール	5	18	46	38	21	12	4	1			2 <sup>†</sup>				0.12	0.5
ボリコナゾール	70	32	17	10	11	3	1		1		2 <sup>†</sup>				0.03	0.25
アムホテラシリン B		1	1	12	56	65	11	1							0.5	0.5
カスボファンギン <sup>‡</sup>				2	16	17	19		1						0.5	1
ミカファンギン	62	18	1	9	12	30	15								0.03	0.5

† MIC は 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  より大きい値

‡ caspofungin の感受性試験は 55 件のみ

## 4 考察

カンジダ属真菌の検出割合 (Table 1) は高い方から *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* の順番であった。*C. albicans* は侵襲性カンジダ症の原因菌として最も検出頻度が高いことが報告されており<sup>8-11</sup>、今回の結果は同様の結果となった。次の *C. parapsilosis*、*C. glabrata* の順番は、日本の過去の報告<sup>8-10</sup>と類似していた。しかし、これらの割合は米国の結果とは異なっていた。米国の報告では、*C. albicans* が最も頻度が高いことは同じであるが、2番目は *C. glabrata*、3番目は *C. parapsilosis* と報告されている<sup>11</sup>。この要因の一つとして抗真菌薬の使用方針の違いが考えられる。Lorthaolary らは、フルコナゾールを事前投与している症例では *C. glabrata* の検出頻度が上昇し、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している<sup>12,13</sup>。しかしながら本章では、抗真菌薬使用量は比較していないため、抗真菌薬使用と検出株の変化に関係性があるかについてさらなる研究が必要であることが浮き彫りとなった。

診療科別カンジダ属真菌の検出割合において、血液内科は他の診療科と比べ *C. albicans* の検出頻度が低く、non-*albicans Candida species* の頻度が高かった。この理由としては、予防投与の影響が考えられる。Arendrup らは、培養結果判明前の抗真菌薬の投与期間が7日以上の場合 non-*albicans Candida species* が増加することを報告している<sup>12,14</sup>。実際に今回の結果では、血液内科の95.5%において予防投与が実施されていた。また、外科では *C. glabrata* の頻度が他診療科と比較し高かった。*C. glabrata* は消化管に常在していると考えられており、消化管手術がリスク因子として報告されている<sup>12</sup>。私の結果では外科69件の内、17件で消化管手術が行われており、消化管手術の有無が *C. glabrata* の頻度に影響を与えた可能性がある。

血液内科では10,000入院患者日数あたりの診療科別の検出株数は3.0件であり、95.5%の症例において予防投与が行われていた。しかしながら、この検出数は他の診療科よりも高い値であった。血液内科で治療を行う造血器腫瘍患者は、強力な化学療法や造血幹細胞移植

などで侵襲性カンジダ症のリスクが高いことが報告されており、予防投与が推奨されている<sup>4</sup>。今回、予防投与下で、予防投与薬に感受性があり、本来は発症を防げるはずである菌によるカンジダ血流感染症を発症した患者も存在しており、患者個々に応じた予防投与方法を検討する必要があると考えられた。

本研究結果では、30日死亡率は23.5%であり、日本国内の院内血流感染症におけるカンジダ属真菌での死亡率(39.3%)<sup>15</sup>と比較して低い結果となった。*C. parapsilosis*による菌血症の死亡率は19.0%と低い値を示した。過去の報告においても、*C. parapsilosis*による菌血症では死亡率が低いことが報告されており<sup>16,17</sup>、本研究結果は矛盾しない結果であった。また、*C. tropicalis*、*C. famata*および*C. krusei*による菌血症の死亡率はそれぞれ36.4、50.0および60.0%と高かった。過去の報告でも*C. tropicalis*や*C. krusei*による菌血症では死亡率が43.1および58.7%と高いことが報告されている<sup>18</sup>。

カンジダ属真菌に対する各抗真菌薬の薬剤感受性の結果において、*C. glabrata*および*C. krusei*におけるフルコナゾールのMICは高い値を示した。*C. glabrata*および*C. krusei*の治療においてフルコナゾールは感受性が低いため使用しないことが推奨されており<sup>4</sup>、本研究結果はガイドラインの推奨を裏付ける結果となった。一方で*C. krusei*におけるボリコナゾールのMICはフルコナゾールほど高い値を示さなかった。この理由として、ボリコナゾールおよびフルコナゾールが作用部位とする真菌のCYP51に対する親和性の違いが考えられる。Fukuokaらは*C. krusei*のCYP51の芳香族アミノ酸に対してフルコナゾールよりもメチル基がより多いボリコナゾールの方が、疎水性相互作用により強く作用することを報告している<sup>19</sup>。この構造の違いによる作用の強さが、*C. krusei*における感受性の違いをもたらしていると考えられた。

*C. parapsilosis*におけるミカファンギンのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は他株と比較し高い値を示し、これは国内外のガイドラインで示されているように<sup>4,20</sup>、ミカファンギンで*C. parapsilosis*の治療を行うことが難しいことを示している。また*C. glabrata*のMIC<sub>90</sub>は、過去の日本の報告では、0.016–0.06 μg/mLであったが<sup>8,10</sup>、今回の私の結果は1 μg/mLで

あり非常に高い値であった。*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う報告があり<sup>21</sup>、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。

本研究の結果より、日本の単施設における報告ではあるが、カンジダ属真菌の検出の割合は米国と異なることが明らかとなった。また *C. glabrata* におけるミカファンギンの MIC は、日本からの他の報告と比較して高い値であることが示された。これらの原因として抗真菌薬の使用状況の違いが関与している可能性が考えられた。そこで第 2 章では、抗真菌薬の使用が検出菌の変化やその MIC に与える影響を検討した。

## 【第 2 章】 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

### 1 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。Infectious Diseases Society of America ガイドラインでは、非好中球減少患者・好中球減少患者のどちらに対しても、初期治療としてカスポファンギンや anidulafungin と共にミカファンギンが推奨されている<sup>22</sup>。European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ガイドラインでは非好中球減少患者や好中球減少患者のカンジダ血流感染症の初期治療にミカファンギンが推奨され<sup>23</sup>、同種造血幹細胞移植患者に対する予防投与にも推奨されている<sup>24</sup>。日本医真菌学会から 2021 年 8 月に出された侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン<sup>20</sup>では、非好中球減少患者や好中球減少患者における侵襲性カンジダ症の初期治療薬としてキャンディン系抗真菌薬が推奨された<sup>4,25</sup>。また、2021 年 9 月に出された日本造血・免疫細胞療法学会の深在性真菌症の予防と治療第 2 版において、ミカファンギンは同種造血幹細胞移植後の予防投与薬として推奨された<sup>26</sup>。すなわち、キャンディン系抗真菌薬は治療ならびに予防において第一選択薬の位置付けであり、日常診療において頻繁に用いられている。その理由として他の抗真菌薬と比較して殺真菌作用が同等以上であり<sup>22</sup>、副作用や相互作用が少ない<sup>27</sup>ことが挙げられる。日本国内で販売されているキャンディン系抗真菌薬は 2 剤あり、その使用頻度はミカファンギンの方がカスポファンギンより高い<sup>28</sup>。

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に影響を与えたことが考えられた。Forrest らはカスポファンギンの使用量増加に伴って *C. parapsilosis* の検出頻度が高くなることを報告している<sup>29</sup>。しかし、ミカファンギンの事前投与が *C. parapsilosis* 検出のリスク因子になるかどうかを検討した報告はない。また、*C.*

*glabrata* におけるミカファンギンの MIC は国内の以前の報告<sup>8,10</sup>と比較して高い値であった。キャンディン系抗真菌薬の事前使用が、*non-parapsilosis Candida species* の感受性低下に関与している可能性が考えられた<sup>30</sup>。しかしながら、ミカファンギンの使用が検出菌種やミカファンギンの感受性低下のリスク因子であるかは明らかになっていない。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* におけるミカファンギンの感受性低下の現状を明らかにすることは、Antifungal Stewardship 推進の助けとなることが推察された。

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* におけるミカファンギンの MIC 上昇に関わるリスク因子を検討した。

## 2 方法

### 2.1 倫理的配慮

本研究は、横浜市立大学附属病院 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）。

### 2.2 対象患者

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。ただし、同一患者で同一菌種が複数回検出された場合は初回検出菌のみを用い、同日において MIC が異なった場合は、高い値を採用した。

### 2.3 調査項目

性別、入院歴、入院診療科、併存疾患、抗菌薬および抗真菌薬投与歴、集中治療室への入室歴、手術歴、検査値、透析歴、中心静脈（CV）ポート増設の有無、CV カテーテル挿入の有無、免疫抑制薬の投与の有無を調査した。

### 2.4 菌種同定および感受性試験

臨床分離株の同定は、VITEK™2 (bioMérieux, Lyon, France) を使用して行われた臨床情報を後方視的に調査した。

MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 に従い、酵母様真菌 DP'栄研' を使用して測定された臨床情報を後方視的に調査した。同じ臨床分離株で MIC が異なる場合は高い値を採用した。MIC 測定の範囲はフルコナゾール 0.12 – 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イトラコナゾールおよびボリコナゾール 0.015 – 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アムホテリシン B および

カスポファンギン 0.03–16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ミカファンギン 0.015–16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。ポサコナゾールと anidulafungin は対象期間において日本国内未承認であり、測定対象外である。

ミカファンギンの低感受性の基準として、MIC > 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を用いた。MIC > 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  は CLSI M60 1st Edition (Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts)<sup>31</sup> における *C. glabrata* の耐性化基準を参考に設定した。

## 2.5 抗菌薬使用量調査

診療科を血液内科、内科、外科およびその他の4つに分け、抗真菌薬の使用量は days of therapy (DOT) / 1000 patient-days<sup>7</sup> で集計を行った。

days of therapy (DOT) / 1000 patient-days

$$= \text{抗真菌薬使用延日数 (日)} \times 1000 / \text{入院患者日数 (日)}$$

## 2.6 多変量解析

*C. parapsilosis* 検出のリスク因子、および non-*parapsilosis Candida species* における、ミカファンギンの感受性低下 (MIC > 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に関連するリスク因子を明らかにするために、患者背景が得られた株を対象に、多変量解析を実施した。

## 2.7 統計解析

カテゴリー変数には Fisher の正確確率検定を用いた。ロジスティック回帰分析を利用し、*C. parapsilosis* の検出および non-*parapsilosis Candida species* におけるミカファンギンの感受性低下のリスク因子となる患者背景を特定した。2変量解析において  $p < 0.20$  となった患者背景を多変量モデル選択へ利用した。モデル選択はステップワイズ法を用いた。有意差

は、 $\alpha = 0.05$  を基準とした。全ての統計解析は、IBM-SPSS statistics 26.0 (IBM, New York, USA) を用いて行った。

### 3 結果

#### 3.1 診療科別抗真菌薬使用量 (DOT / 1000 patient-days)

診療科別の抗真菌薬の使用量は、血液内科、内科、外科、その他でそれぞれ 673.0、15.2、20.2、65.0 であった (Table 3)。薬剤別に比較した場合、アゾール系抗真菌薬、カンディン系抗真菌薬、アムホテリシン B リポソーム製剤において、血液内科が最も大きい値を示した。

Table 3. 診療科別抗真菌薬使用量 (DOT / 1000 patient-days)

	血液内科	内科	外科	その他
ミカファンギン	181.9	4.3	10.7	9.2
カスポファンギン	5.9	0.1	0.2	0.2
フルコナゾール	104.1	5.1	7.1	42.7
ホスフルコナゾール	0.3	0.1	0.1	0.0
イトラコナゾール	332.6	2.0	0.3	4.1
ボリコナゾール	38.8	2.6	0.9	6.6
アムホテリシン B リポソーム製剤	9.3	0.6	1.1	2.0
アムホテリシン B	0.0	0.0	0.0	0.1
フルシトシン	0.0	0.4	0.0	0.1
合計	673.0	15.2	20.2	65.0

#### 3.2 *C. parapsilosis* 検出のリスク因子

*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、単変量および多変量解析を行った (Table 4)。ミカファンギン事前投与は *C. parapsilosis* の検出頻度を高め、多変量解析の結果、*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、 $p = 0.011$ )。Intensive care unit (ICU) 入室は non-*parapsilosis Candida* species の検出頻度を有意に高め、多変量解析の結果 *C. parapsilosis* 検出のリスク低下因子となることが明らかとなった (OR 0.276、95% CI 0.094–0.809、 $p = 0.019$ )。慢性腎臓病も non-*parapsilosis Candida* species の検出頻度を有意に高めたが、多変量解析の結果、有意差はみられなかった (OR 0.441、95% CI 0.190–1.027、 $p = 0.058$ )。その他、性別や 90 日以内の入院歴、糖尿病、臓器移植、造血幹細胞移植、好中球低下、消化管手術、腎代替療法、抗菌薬投与、副腎皮質ステロイド投与、免疫抑制剤投与などは両群間で差が認められなかった。

Table 4. カンジダ血流感染症における *C. parapsilosis* 検出のリスク因子 (2 変量および多変量解析)

要因	non- <i>parapsilosis</i> <i>Candida</i> species (n = 108)	<i>C. parapsilosis</i> (n = 39)	<i>p</i>	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
男性比率 (%)	69 (64)	27 (69)	0.695				
90 日以内の入院歴	56 (52)	16 (55)	0.267				
ICU 入室	<b>38 (35)</b>	<b>6 (15)</b>	<b>0.025</b>	<b>0.307</b> (0.102 - 0.923)	<b>0.036</b>	<b>0.276</b> (0.094 - 0.809)	<b>0.019</b>
併存疾患 (%)							
糖尿病	23 (21)	6 (15)	0.490				
慢性腎臓病	<b>54 (50)</b>	<b>12 (31)</b>	<b>0.041</b>	0.443 (0.187 - 1.05)	0.063	0.441 (0.190 - 1.027)	0.058
HIV	0 (0)	0 (0)	-				
臓器移植	2 (2)	0 (0)	1.00				
骨髄移植	4 (4)	4 (10)	0.209				
好中球低下 (< 500 / $\mu$ L)	9 (8)	4 (10)	0.746				
処置 (%)							
消化管手術	13 (12)	5 (13)	1.00				
腎代替療法	17 (16)	3 (8)	0.281				
CV ポート留置	3 (3)	4 (10)	0.081	2.17 (0.383 - 12.2)	0.382		
CV カテーテル挿入	84 (78)	26 (67)	0.198	0.6 (0.228 - 1.58)	0.302		
投与歴 (%)							
抗菌薬	78 (72)	24 (62)	0.229				
フルコナゾール	2 (2)	0 (0)	1.00				
イトラコナゾール	2 (2)	1 (3)	1.00				
ポリコナゾール	1 (1)	0 (0)	1.00				
ミカファンギン	13 (12)	9 (23)	0.118	<b>4.97</b> (1.56 - 15.5)	<b>0.006</b>	<b>4.22</b> (1.39 - 12.8)	<b>0.011</b>
アムホテリシン B リボソーム製剤	1 (1)	0 (0)	1.00				
副腎皮質ステロイド	29 (27)	11 (28)	1.00				
免疫抑制薬	11 (10)	6 (15)	0.391				

CI, confidence interval; ICU, Intensive Care Unit; HIV, Human Immunodeficiency Virus

### 3.3 ミカファンギン感受性低下のリスク因子

Non-*parapsilosis Candida* species におけるミカファンギンの感受性低下 (MIC > 0.06  $\mu$ 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 株において単変量および多変量解析を行なった。単変量解析において、好中球減少 (MIC  $\leq$  0.06  $\mu$ g/mL: 3.8% vs MIC > 0.06  $\mu$ g/mL: 21.4%、 $p = 0.009$ )、CV カテーテル挿入 (MIC  $\leq$  0.06  $\mu$ g/mL: 72.5% vs MIC > 0.06  $\mu$ g/mL: 92.9%、 $p = 0.033$ )、ミカファンギン事前投与 (MIC  $\leq$  0.06  $\mu$ g/mL: 3.8% vs MIC > 0.06  $\mu$ g/mL: 35.7%、 $p < 0.001$ ) および免疫抑制剤の使用 (MIC  $\leq$  0.06  $\mu$ g/mL: 6.3% vs MIC > 0.06  $\mu$ g/mL: 21.4%、 $p = 0.033$ ) は MIC > 0.06  $\mu$ g/mL 株の検出頻度が有意に高くなった (Table 5)。これらの多変量解析を行い、ミカファンギン事前投与が MIC > 0.06  $\mu$ 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、 $p < 0.01$ )。その他、性別や 90 日以内の入院歴、ICU 入室、糖尿病、臓器移植、造血幹細胞移植、消化管手術、腎代替療法、CV ポート、抗菌薬投与、副腎皮質ステロイド投与は両群間で差が認められなかった。

Table 5. 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  
(2 変量および多変量解析)

要因	MIC ≤ 0.06 μg/mL (n = 80)	MIC > 0.06 μg/mL (n = 28)	<i>p</i>	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
男性比率(%)	51 (64)	18 (64)	1.00				
90 日以内の入院歴	38 (48)	16 (57)	0.511				
ICU 入室	26 (33)	12 (43)	0.362				
併存疾患 (%)							
糖尿病	15 (19)	8 (29)	0.292				
慢性腎臓病	39 (49)	15 (54)	0.669				
HIV	0 (0)	0 (0)	-				
臓器移植	1 (1)	1 (4)	0.453				
骨髄移植	2 (3)	2 (7)	0.276				
好中球低下 (< 500 / μL)	<b>3 (4)</b>	<b>6 (21)</b>	<b>0.009</b>	0.762 (0.094 - 6.18)	0.799		
処置 (%)							
消化管手術	11 (14)	2 (7)	0.508				
腎代替療法	12 (15)	5 (18)	0.766				
CV ポート留置	3 (4)	0 (0)	0.567				
CV カテーテル挿入	<b>58 (73)</b>	<b>26 (93)</b>	<b>0.033</b>	4.61 (0.846 - 25.1)	0.077		
投与歴 (%)							
抗菌薬	55 (69)	23 (82)	0.224				
ミカファンギン	<b>3 (4)</b>	<b>10 (36)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>11.5</b> <b>(1.91 - 69.1)</b>	<b>0.008</b>	<b>13.2</b> <b>(3.23 - 54.2)</b>	<b>&lt; 0.01</b>
副腎皮質ステロイド	20 (25)	9 (32)	0.467				
免疫抑制薬	<b>5 (6)</b>	<b>6 (21)</b>	<b>0.032</b>	<b>5.44</b> <b>(1.05 - 28.1)</b>	<b>0.043</b>	3.44 (0.831 - 14.2)	0.088

CI, confidence interval; ICU, Intensive Care Unit; HIV, Human Immunodeficiency Virus

## 4 考察

抗真菌薬の使用量調査において、ミカファンギンおよびカスポファンギンの使用量は、全体の 25.1% を占めた。このキャンディン系抗真菌薬の使用量は、米国の病院における抗真菌薬使用量調査<sup>32</sup>の 14% と比較して多かった。*C. parapsilosis* はキャンディン系抗真菌薬の感受性が低く、キャンディン系以外の抗真菌薬での治療が望まれている。Forrest らは、カスポファンギンの使用量が増加すると *C. parapsilosis* の検出頻度が上昇することを報告している<sup>29</sup>。本研究では、Kawabe らの報告と同様に<sup>28</sup>、キャンディン系抗真菌薬の中でもミカファンギンの使用量が多いことが示された。そのため、第 1 章において明らかとなった *C. parapsilosis* の検出頻度が米国と異なり 2 番目に多かった理由は、ミカファンギンの使用量の違いによるものと考えられた。

血液内科の抗真菌薬使用量は他の診療科よりも多い結果となった。この理由として、造血器腫瘍患者で推奨されている抗真菌薬の予防投与がある。実際に、抗真菌薬使用量である DOT / 1000 patient-days は 673 であったが、カンジダ血流感染症は第 1 章において 1000 入院患者日数あたり 0.3 件であった。この事実から、血液内科の抗真菌薬使用量の大部分は予防投与であると考えられた。各国のガイドライン<sup>4,26,33-35</sup>において、造血器腫瘍患者は深在性真菌症の発症リスクを多く持ち、深在性真菌症の発症頻度が高くなるため、抗真菌薬の予防投与が推奨されている。抗真菌薬の使用量の適正化を考える際は、使用量の大部分を占める造血器腫瘍患者における予防投与の妥当性を優先的に検討するべきであると考えられる。

*C. parapsilosis* 検出のリスク因子として、ミカファンギンの事前投与が同定された。Montero らは、フルコナゾールの事前投与は *C. glabrata* や *C. krusei* のブレイクスルーのリスク因子となることを報告している<sup>36</sup>。*C. glabrata* や *C. krusei* はフルコナゾールに低感受性であり、フルコナゾールの投与によりこれらが選択されたことが理由と考えられる。同様の理由でミカファンギンやカスポファンギンの使用により *C. parapsilosis* の発現頻度が上昇することが予想され、Lortholary らは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している<sup>12,13</sup>。しかし、ミカファンギンが *C. parapsilosis* 検出のリスク因子であるかどうかは検討されていなかった。私は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。

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してもミカファンギンの事前投与が同定された。症例報告ではあるが、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事例が報告されている<sup>21</sup>。今回、私は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。なお、ミカファンギンの感受性判定基準に関して、未だコンセンサスのある基準がないことから、本研究では CLSI M60 1st Edition における *C. glabrata* の耐性化基準を参考に、MIC > 0.06  $\mu\text{g/mL}$  を感受性低下とした<sup>31</sup>。Andes らは PK/PD パラメータを考慮するとミカファンギン 100mg/day 投与時 90%以上の治療効果が得られる MIC は 0.06  $\mu\text{g/mL}$  までであると報告しており<sup>37</sup>、MIC > 0.06  $\mu\text{g/mL}$  を感受性低下とすることは妥当であるとする。

本章での報告にはいくつかの限界点がある。1 つ目に、本研究は単施設の後方視的検討である。日本で多施設共同観察研究<sup>9</sup>は行われているが、抗真菌薬の使用状況が検出菌種やその感受性に影響を与えるか検討はされていなかった。その観点からすると本研究はミカファンギンの事前投与が検出菌種やその MIC に影響を与えることを初めて示した有益な研究である。今後、抗真菌薬の使用状況が異なる多施設で同様の検討をすべきであるとする。2 つ目に、本研究では MIC > 0.06  $\mu\text{g/mL}$  を感受性低下として定義した。菌種ごとに PK/PD パラメータが異なる可能性も報告されており<sup>38,39</sup>、MIC > 0.06  $\mu\text{g/mL}$  であることと耐性であることが同一ではない。3 つ目に、本研究では抗真菌薬を DOT/1000 patient-days を用いて評価しているため、患者個々の投与量が適正であるかは評価できていない。Antifungal Stewardship において、抗真菌薬選択とともに科学的根拠に基づいた適正量での使用は特に重要である。4 つ目に、事前投与と予防投与は同義ではない。本研究は後方視的調査であり、

予防投与と治療投与を明確に区別することができなくなった。そのため、菌が検出された時点で抗真菌薬が投与されていることを事前投与と定義している。

本研究の結果より、抗真菌薬使用量の大部分は造血器腫瘍患者における予防投与であることと、ミカファンギンの事前投与は *C. parapsilosis* 検出やミカファンギン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。抗真菌薬の予防投与は、侵襲性カンジダ症予防の第一選択薬としてフルコナゾールやイトラコナゾール、ミカファンギンがある。侵襲性肺アスペルギルス症予防の第一選択薬としてボリコナゾールやミカファンギンがある<sup>4</sup>。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<sup>20</sup>、侵襲性カンジダ症の予防や治療、侵襲性肺アスペルギルス症の予防に用いられる重要な薬剤である。一方、予防投与下で深在性真菌症が発症した場合は、予防投与に用いられていた薬剤と異なる薬剤での治療が推奨される<sup>4</sup>。利用可能な抗真菌薬は限定的であり、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<sup>6,26</sup>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。そこで第 3 章では、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法を検討することとした。

## 【第 3 章】 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法の確立

### 1 背景・目的

造血器腫瘍の治療中、深在性真菌症に罹患した場合、重症度が高くなるため、その予防は重要となる<sup>35,40,41</sup>。日本での剖検例の報告では、白血病または骨髄異形成症候群で深在性真菌症を合併している患者の内、76.9%は深在性真菌症が直接的な死因となっている<sup>42</sup>。米国での深在性真菌症合併の造血幹細胞移植後患者における報告でも、深在性真菌症罹患患者の1年生存率は33.6%であったと報告されており<sup>43</sup>、深在性真菌症の予防は重要な課題である。

深在性真菌症診断と治療ガイドライン 2014 小児領域改訂版において、同種移植後早期や自家移植、化学療法に伴う好中球減少時のような侵襲性カンジダ症対策が必要な場合には、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<sup>4</sup>。イトラコナゾールは製剤学的工夫によって内用液剤がつくられ消化管吸収が改善されたが、消化器毒性<sup>44</sup>のため継続できないことがある。ミカファンギンは有効性は高いが<sup>25</sup>、注射薬のみであるため<sup>4</sup>、長期間での予防投与が必要な際には使用しにくいことが問題となる。さらに、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ルコナゾールの予防投与量は海外では400 mg/日で投与されることが多く<sup>24,40,45</sup>、日本では100–200 mg/日で投与されることが多い<sup>6,26</sup>。日本人において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<sup>46</sup>。

母集団薬物動態 (PPK) 解析は、個々の患者からの少ない採血点の血中薬物濃度データを、多数の患者から得ることにより薬物動態学的情報を構築することが可能である。従って、

薬物の承認申請時には得られない患者集団における薬物動態学的情報の構築においても利用される方法である。フルコナゾールについては造血器腫瘍患者を対象とはしていないが、既にいくつかの PPK 解析に関する情報が報告されている<sup>47-51</sup>。一方、造血器腫瘍患者では、過大腎クリアランス (ARC) により薬物クリアランスが大きくなることが示されており<sup>52,53</sup>、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。すなわち、造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの薬物動態学的情報を得るためには、造血器腫瘍患者における PPK 解析が必要である。

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、最適投与方法を検証した。

## 2 方法

### 2.1 倫理的配慮

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。全参加者からは書面を用いて説明を行い、文書による同意書を得た。

### 2.2 対象患者

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、造血器腫瘍に対して化学療法または造血幹細胞移植を受けた患者の内、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。

### 2.3 フルコナゾールの投与および検体採取

フルコナゾールの投与方法は全例で 1 日 1 回 200 mg 経口投与であった。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。採血した血液を、4°C、3000 rpm で 10 分間遠心分離後、血漿を採取し、横浜市立大学附属病院において -20°C で保管した。血漿は慶應義塾大学に搬送し、測定まで -80°C で保管した。臨床データおよび患者背景データは、フルコナゾール投与開始日の情報を収集した。BSA は Dubois 式<sup>54</sup>、クレアチニンクリアランス (CLcr) は Cockcroft-Gault 式<sup>55</sup>、eGFR は Matsuo らによる日本人推奨の estimated GFR の式<sup>56</sup>を用いて算出した。

## 2.4 フルコナゾール血中濃度の測定

血中濃度の測定は、慶應義塾大学薬学部にて実施した。フルコナゾール標準品 (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corp., Osaka, Japan) を添加した標準液 (濃度 1.56、3.12、6.25、12.5、25.0、50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) またはサンプルをジクロロメタンと混合し、有機相を回収し蒸発乾燥させたのち移動相に再溶解したものをサンプルとした。標準液で検量線を作成し、サンプルの濃度測定を行なった。フルコナゾールの濃度は high-performance liquid chromatography (HPLC, Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて測定した。なお、HPLC は、分析カラム Mightysil® RP-18 GP 250-4.6 (5  $\mu\text{m}$ )、カラム温度 40°C、移動層 10 mM リン酸緩衝液 (pH=5.70) : メタノール = 65 : 35、UV 吸光検出器 (SPD-20A) 波長 266 nm で測定を実施した。検出下限は 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、検出上限は 50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

## 2.5 母集団薬物動態解析

PPK 解析は、Phoenix NLME™ (Certara, NJ, USA) を用いて行った。また、解析アルゴリズムは、 $\eta$  (個体間変動パラメータ) と  $\varepsilon$  (個体内変動パラメータ) の相互性を考慮した条件付一次近似法 (FOCE-I) に相当する一次条件付き推定-拡張最小二乗法 (FOCE-ELS) を使用した。

コーディングは、PPK モデリングによる phoenix モデルを用いた (Table 6)。

Table 6. 本研究で使用した Phoenix コードの式

モデル	コード
Additive model (絶対誤差モデル)	$C_{\text{obs}} = C + \varepsilon$
Multiplicative model (比例誤差モデル)	$C_{\text{obs}} = C \times (1 + \varepsilon)$
Additive and multiplicative model (混合誤差モデル)	$C_{\text{obs}} = C + \varepsilon \times \text{sqrt} [1 + C^2 \times (\text{Cmultstdev}/\sigma)^2]$

$C_{\text{obs}}$ , 観測濃度;  $C$ , 予測濃度;  $\varepsilon$ , 平均 0、分散  $\sigma^2$  の誤差;  $\text{Cmultstdev}$ , 比例誤差の  $\sigma$ ;  $\sigma$ , 標準偏差

まず、1次消失を伴う1、2コンパートメントモデルをデータに当てはめて評価した。PKモデルの選択には統計的手法を用いた。残差モデルは「additive model (加法モデル)」、 「multiplicative model (乗法モデル) 」および「additive plus multiplicative model (加法+乗法モデル) 」を検討した。それぞれのモデルにおける個々のパラメータの推定値に関する評価は、母集団平均に対する個々のランダム効果のシュリンクエージを算出した。

次に最終モデルの構築は、フルコナゾール血中濃度に関するPKパラメータであるクリアランス (CL/F) および分布容積 (V/F) に対して、潜在的に影響を与える可能性のある共変量を含めて評価した。共変量の検討は、年齢、体重、身長、BMI、体表面積、eGFR、CLcrを用いた。共変量はステップワイズ法による変数増減法のモデル構築手順で検討した。共変量を組み込んだ最適コンパートメントモデルと最終モデルは、対数尤度 (OFV: -2 Log-Likelihood、-2LL) と赤池情報量規準 (AIC) を用いて、統計的有意性を評価した。共変量は臨床的な意義についても考慮した。パラメータ間の共分散は、オメガの分散共分散行列 (block diagonal 構造に設定) を用いて評価した。さらに、共変量の関連性を評価するために、散布図行列と  $\eta$  の散布図を使用した。

作成した最終モデルについて、診断プロットにより妥当性を評価した。また、Visual Predictive Check (VPC)、サンプリング回数1000回のブートストラップ法によりモデルの適格性を評価した。

## 2.6 モンテカルロシミュレーションによる目標達成確率 (PTA) の分析

PTAを決定するためにPPK解析における最終モデルを用い、モンテカルロシミュレーションを行った。CLcrおよび体重別に模擬患者10,000人分のデータをランダム発生させ、area under curve (AUC) を算出した。解析プログラムには、Phoenix® NLME™ (サターラ合同会社) と Phoenix® WinNonlin™ (サターラ合同会社) を用いた。fAUC/MICは過去の

報告を参考に  $fAUC/MIC = 50$  を目標値と設定<sup>47,57</sup>し、蛋白結合率は 12%とした。PTA  $\geq$  90%を達成する最大の MIC をブレイクポイント MIC とした。

体重は 4 通り (40、50、60、70 kg)、CLcr は 6 通り (40、60、80、100、120、140 mL/min) の合計 24 通りの患者背景を仮定し、フルコナゾールを 1 日 1 回 200 mg または 400 mg を経口投与した場合のシミュレーションを行なった。

## 2.7 フルコナゾール推奨投与量の設計

予防投与量を決定するために、CLSI M60<sup>31</sup>での *C. albicans* や *C. parapsilosis*、*C. tropicalis* の感受性の基準並びに既報の疫学情報を元に<sup>58</sup>、目標 MIC を 2.0  $\mu\text{g/mL}$  とした。なお、CLSI における感受性基準は投与量や投与方法、耐性菌に対する知見、臨床効果に対する知見により決定されている。投与量は 100 mg ごとに loading dose と maintenance dose を設定し、 $fAUC/MIC = 50$  を PTA  $\geq$  90%となる投与量を、体重や CLcr 別にモンテカルロシミュレーションを実施することにより決定した。

### 3 結果

#### 3.1 患者背景

本研究には 54 例が登録された。その患者背景を Table 7 に示す。男性 31 例、女性 23 例であり、年齢中央値は 53 (20 – 77) 歳であった。体重、体表面積 (BSA)、CLcr、eGFR はそれぞれ 57.6 (39.8 – 99.1) kg、1.62 (1.31 – 2.23) m<sup>2</sup>、87.1 (31.1 – 193.6) mL/min、71.2 (25.9 – 148.5) mL/min であった。原疾患は多岐に渡っており、移植後の症例も本解析に含まれた。

Table 7. 患者背景

患者背景	中央値または 症例数	範囲 (最小 – 最大)
患者数 (男性 / 女性)	31 / 23	–
体重 (kg)	57.6	39.8 – 99.1
身長 (cm)	162.6	143.6 – 187.7
年齢 (歳)	53	20 – 77
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7	15.8 – 29.1
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.62	1.31 – 2.23
CG-CLcr (mL/min)	87.1	31.1 – 193.6
eGFRcre (mL/min)	71.2	25.9 – 148.5
eGFRcre (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	69.2	31.6 – 157.5
疾患		
急性骨髄性白血病 (AML) / 骨髄異形成症候群 (MDS)	10	–
急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	6	–
非ホジキンリンパ腫 (NHL)	28	–
ホジキンリンパ腫 (HL)	2	–
多発性骨髄腫 (MM)	3	–
その他	5	–
治療		
化学療法	38	–
自己末梢血幹細胞移植	9	–
骨髄移植	2	–
臍帯血移植	2	–
末梢血幹細胞移植	1	–
その他	2	–

BMI, body mass index; CG-CLcr, Cockcroft-Gault 式を使用した推算 CLcr; eGFRcre, Matsuo 等が報告した式による推算 GFR

### 3.2 フルコナゾール測定の変動係数

検量線の相関係数は 1.0 であり、測定真度は 86.9 - 100.7% の範囲であった。日差および日内変動は、それぞれ < 5.3% および < 7.5% であった。

### 3.3 母集団薬物動態モデルの作成

患者から合計 125 点の血液サンプルを収集し、腎機能が投与中に大幅に変化した 6 点を除外した 119 点を PPK 解析に使用した。検出限界未満の濃度は認められなかった。

ベースモデルは 1 コンパートメントモデル、2 コンパートメントモデルの比較を行った。2 コンパートメントモデルで目的関数の改善が認められなかったため、1 コンパートメントモデルを選択した (Table 8)。残差誤差モデルの検討では、比例誤差モデルと比較して混合誤差モデルが最も目的関数値が低かった (Table 9)。しかし、混合誤差モデルにおける絶対誤差成分は 0.839 とフルコナゾール血中濃度測定法の検出限界未満であり、比例誤差モデルを採用した。分散共分散行列の検討では、共分散ありのモデルで有意に目的関数値が減少したが、パラメータ数が増加していたため、共分散のないモデルを選択した (Table 10)。Vd/F、吸収速度定数 ( $k_a$ ) の個体間変動が非常に小さかったため、Vd/F、 $k_a$  の個体間変動は除外した。

PPK 解析において、ステップワイズを用いた最終モデルでの共変量の探索結果を Table 11 に示す。CL/F の共変量に CLcr、Vd/F の共変量に体重を加えたモデルが -2LL ならびに AIC から最適なモデルであった。また、最終モデル式パラメータとブートストラップによる検証結果を Table 12 に示す。ブートストラップにより得られた結果は、最終モデルのパラメータと同等の結果を示した。診断プロットの検討において、母集団予測フルコナゾール濃度およびパラメータに基づく個別予測フルコナゾール濃度は、それぞれ実測濃度と比例した (Fig. 3)。さらに、Visual predictive check (VPC) の結果を Fig. 4 に示す。実測値と予測

値の 90%信頼区間は類似していた。これらの結果から、最終モデルは妥当であると判断した。

以上より、PPK モデル式は、 $CL/F (L/hr) = 1.03 \times (CCR/5.2)^{1.05} \times 1.17$ 、 $Vd/F (L) = 62.3 \times (体重/58)^{1.06}$ 、 $ka (/hr) = 0.34$  となった。

Table 8. ベースモデルの検討

モデル	-2LL	AIC	<i>p</i> 値
1 コンパートメント	588.254	602.254	
2 コンパートメント	588.256	610.256	1.00

-2LL, -2 Log-Likelihood; AIC, 赤池情報量規準

Table 9. 残差誤差モデルの検討

モデル	-2LL	AIC	<i>p</i> 値
比例誤差モデル	588.254	602.254	
絶対誤差モデル	592.076	606.076	1.00
混合誤差モデル	575.159	591.159	<0.01

-2LL, -2 Log-Likelihood; AIC, 赤池情報量規準

Table 10. 共分散の検討

モデル	-2LL	AIC	パラメータ数	<i>p</i> 値
共分散なし	588.254	602.254	6	
共分散あり	583.093	597.093	7	0.02

-2LL, -2 Log-Likelihood; AIC, 赤池情報量規準

Table 11. ステップワイズを用いた最終モデルでの共変量の探索

モデル	共変量		-2LL	$\Delta -2LL$	AIC	パラメータ数	比較対象
	CL/F	Vd/F					
1	基本モデル		588.25	-	600.25	6	-
2	+体重	-	579.23	9.02	593.23	7	1
3	-	+体重	580.22	8.03	594.22	7	1
4	+BSA	-	578.46	9.79	592.46	7	1
5	+年齢	-	576.90	11.35	590.90	7	1
6	+eGFRcre	-	549.93	38.32	563.93	7	1
7	+CLcr	-	541.24	47.01	555.24	7	1
8	+CLcr +体重	-	540.34	0.90	578.57	8	7
9	+CLcr +BSA	-	540.92	0.32	579.16	8	7
10	+CLcr +年齢	-	540.03	1.21	556.03	8	7
11*	+CLcr	+体重	536.63	4.61	552.63	8	7

CL/F, クリアランス; Vd/F, 分布容積; -2LL, -2 Log-Likelihood; AIC, 赤池情報量規準; BSA, 体表面積; CLcr, Cockcroft-Gault 式を使用した推算 CLcr; eGFRcre, Matsuo 等が報告した式による推算 GFR  
\*本研究で採択したモデル

Table 12. 最終モデルおよびブートストラップ法

パラメータ	最終モデル				ブートストラップ n = 1000	
	予測値	SE	CV (%)	95% CI	中央値	95% CI
$CL/F \text{ (L/hr)} = \theta_1 \times (CL_{Cr} / 5.2)^{\theta_2} \times e^{0.16}$						
$\theta_1$ (L/hr)	1.03	0.08	7.38	0.88 – 1.18	1.03	0.86 – 1.19
$\theta_2$ (L/hr)	1.05	0.14	13.7	0.77 – 1.33	1.07	0.81 – 1.37
$Vd/F \text{ (L)} = \theta_3 \times (BW / 57.6)^{\theta_4}$						
$\theta_3$ (L)	62.3	8.87	14.2	44.7 – 79.9	64.3	47.5 – 87.9
$\theta_4$ (L)	1.06	0.36	34.4	0.34 – 1.78	1.08	0.08 – 2.24
ka (/hr)	0.34	0.12	35.1	0.10 – 0.58	0.41	0.15 – 0.77

SE, 標準誤差; CV, 変動係数; CI, 信頼区間;  $\theta_1$ , CL/F の代表値;  $\theta_2$ , CL/F の共変量である CL<sub>Cr</sub> の指数;  $\theta_3$ , Vd/F の代表値;  $\theta_4$ , Vd/F の共変量である BW の指数; CL/F, クリアランス; Vd/F, 分布容積; ka, 吸収速度定数

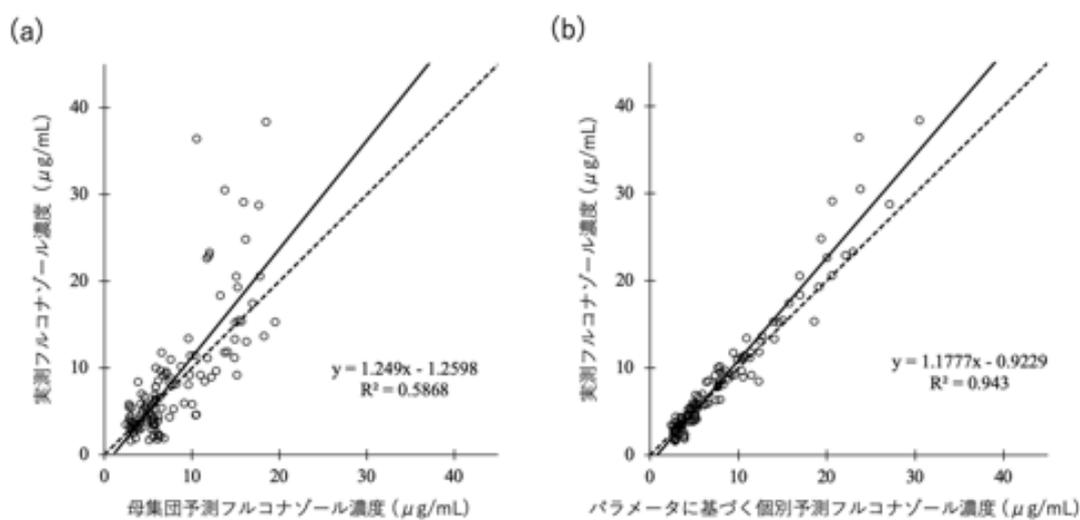


Figure 3. 診断プロット

(a) は実測フルコナゾール濃度と母集団予測フルコナゾール濃度、(b) は実測フルコナゾール濃度とパラメータに基づく個別予測フルコナゾール濃度を示している。実線は2値の回帰直線、点線は  $y = x$  を示す

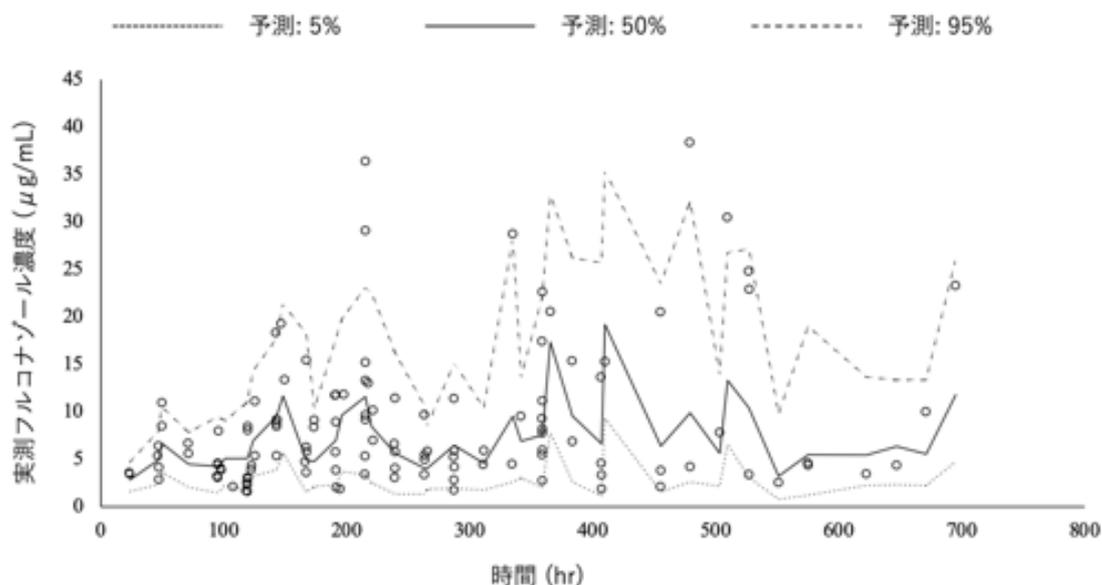


Figure 4. Visual Predictive Check (VPC)

○は、実測フルコナゾール濃度を示し、多くの点が5%と95%の線の間位置している

### 3.4 PTA 分析

フルコナゾール 200 mg または 400 mg/日の固定用量投与を仮定したモンテカルロシミュレーションを行い、 $fAUC/MIC = 50$  の  $PTA \geq 90\%$  の有無を検討し、ブレイクポイント MIC をシナリオ毎に示した (Table 13-15)。初回投与日 (Day1) において 200 mg/日のブレイクポイント MIC は  $0.5-1 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg/日のブレイクポイント MIC は  $1-2 \mu\text{g/mL}$  であった。Day8 と Day15 は、200 mg/日のブレイクポイント MIC は  $1-2 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg/日のブレイクポイント MIC は  $2-4 \mu\text{g/mL}$  であった。ブレイクポイント MIC は、投与1日目では体重と  $CL_{cr}$  で変化したが、8 および 15 日目では  $CL_{cr}$  のみで変化し、体重では変化しなかった。

各シナリオにおいて、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg を投与した場合のモンテカルロシミュレーションを行い、目標  $MIC = 2.0 \mu\text{g/mL}$  に対して  $fAUC/MIC = 50$  を達成可能な、シナリオ毎の必要投与量を算出した。Day1 の結果では、 $CL_{cr}$  が同一であれば、体重が

増加するほど、目標達成に必要な投与量が増加した (Fig. 5)。Day15 の結果では、体重が同一であれば、CLcr が増加するほど、目標達成に必要な投与量が増加した (Fig. 6)。

### 3.5 推奨投与量のノモグラム

初日は loading dose を 1 回投与し、2 日目以降は maintenance dose を 1 日 1 回投与として dosing simulations を実施し、体重および CLcr に基づいた推奨投与量を決定した。体重および CLcr 別に、loading dose を行う必要がある場合は 400 – 700 mg/日、maintenance dose は 200 – 400 mg/日が推奨投与量となった (Table 16-17)。なお、最高血中濃度が 80  $\mu\text{g/mL}$  を超えることはなかった。

Table 13. 体重および CLcr 別の 200mg および 400mg の PTA 分析 (Day1)

Dose (mg/day)	BW (kg)	CLcr (mL/min)	PTA by MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) and <i>f</i> AUC/MIC of 50							
			Day1 (0 - 24 hr)							
			0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16
200	40	40	+	+	+	+	-	-	-	-
		60	+	+	+	+	-	-	-	-
		80	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	-	-	-	-	-
	50	40	+	+	+	+	-	-	-	-
		60	+	+	+	+	-	-	-	-
		80	+	+	+	-	-	-	-	-
		100	+	+	+	-	-	-	-	-
		120	+	+	+	-	-	-	-	-
	60	40	+	+	+	-	-	-	-	-
		60	+	+	+	-	-	-	-	-
		80	+	+	+	-	-	-	-	-
		100	+	+	+	-	-	-	-	-
		120	+	+	+	-	-	-	-	-
	70	40	+	+	+	-	-	-	-	-
		60	+	+	+	-	-	-	-	-
		80	+	+	+	-	-	-	-	-
		100	+	+	+	-	-	-	-	-
		120	+	+	+	-	-	-	-	-
	400	40	40	+	+	+	+	+	-	-
60			+	+	+	+	+	-	-	-
80			+	+	+	+	+	-	-	-
100			+	+	+	+	+	-	-	-
120			+	+	+	+	-	-	-	-
50		40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	-	-	-	-
60		40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	-	-	-	-
70		40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-

CLcr, Cockcroft-Gault 式を使用した推算 CLcr (L/hr); BW, 体重 (kg)  
 + は PTA90%達成可能; -は PTA90%達成不可能

Table 14. 体重および CLcr 別の 200mg および 400mg の PTA 分析 (Day8)

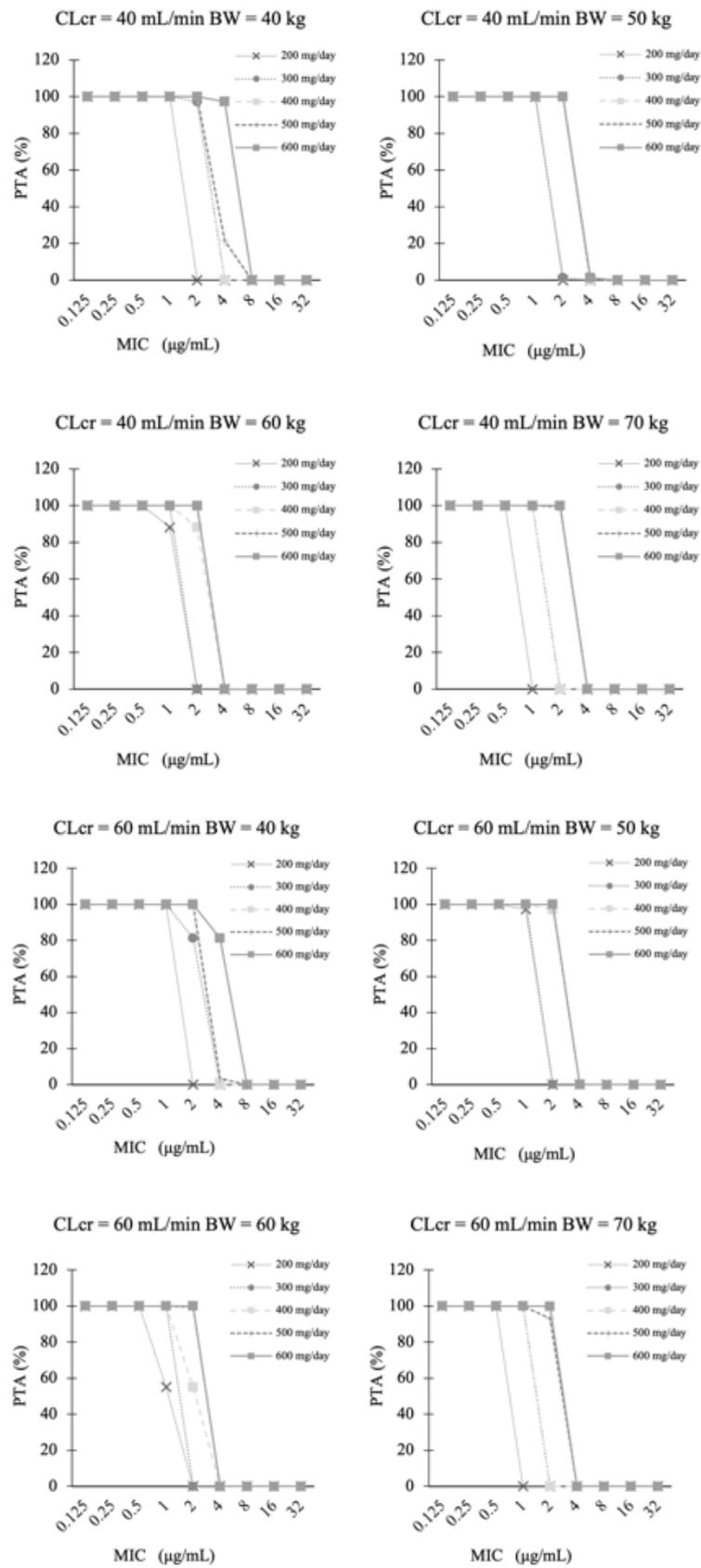
Dose (mg/day)	BW (kg)	CLcr (mL/min)	PTA by MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) and $f\text{AUC/MIC}$ of 50								
			Day8 (168 - 192 hr)								
			0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
200	40	40	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	50	40	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	60	40	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	70	40	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-	-
100		+	+	+	+	+	-	-	-	-	
120		+	+	+	+	+	-	-	-	-	
140		+	+	+	+	+	-	-	-	-	
400	40	40	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	50	40	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	60	40	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	70	40	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	+	-	-	-
100		+	+	+	+	+	+	-	-	-	
120		+	+	+	+	+	+	-	-	-	
140		+	+	+	+	+	+	-	-	-	

CLcr, Cockcroft-Gault 式を使用した推算 CLcr (L/hr); BW, 体重 (kg)  
 + は PTA90%達成可能; -は PTA90%達成不可能

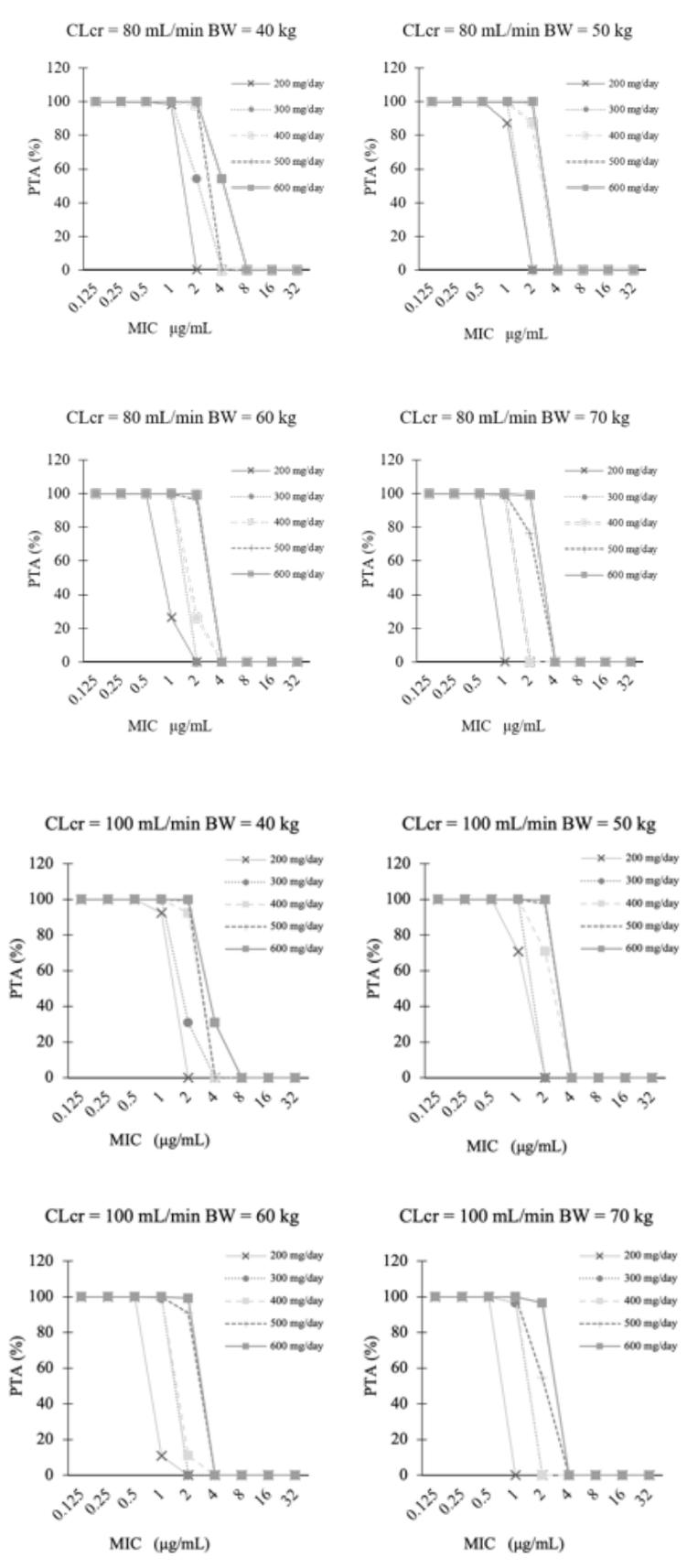
Table 15. 体重および CLcr 別の 200mg および 400mg の PTA 分析 (Day15)

Dose (mg/day)	BW (kg)	CLcr (mL/min)	PTA by MIC ( $\mu$ g/mL) and fAUC/MIC of 50							
			Day15 (336 - 360 hr)							
			0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16
200	40	40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	-	-	-	-
	50	40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	-	-	-	-
	60	40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	-	-	-	-
		100	+	+	+	+	-	-	-	-
		120	+	+	+	+	-	-	-	-
		140	+	+	+	+	-	-	-	-
	70	40	+	+	+	+	+	-	-	-
		60	+	+	+	+	+	-	-	-
		80	+	+	+	+	-	-	-	-
100		+	+	+	+	-	-	-	-	
120		+	+	+	+	-	-	-	-	
140		+	+	+	+	-	-	-	-	
400	40	40	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-
	50	40	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-
	60	40	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
		100	+	+	+	+	+	-	-	-
		120	+	+	+	+	+	-	-	-
		140	+	+	+	+	+	-	-	-
	70	40	+	+	+	+	+	+	-	-
		60	+	+	+	+	+	+	-	-
		80	+	+	+	+	+	-	-	-
100		+	+	+	+	+	-	-	-	
120		+	+	+	+	+	-	-	-	
140		+	+	+	+	+	-	-	-	

CLcr, Cockcroft-Gault 式を使用した推算 CLcr (L/hr); BW, 体重 (kg)  
 + は PTA90%達成可能; -は PTA90%達成不可能



続く



続く

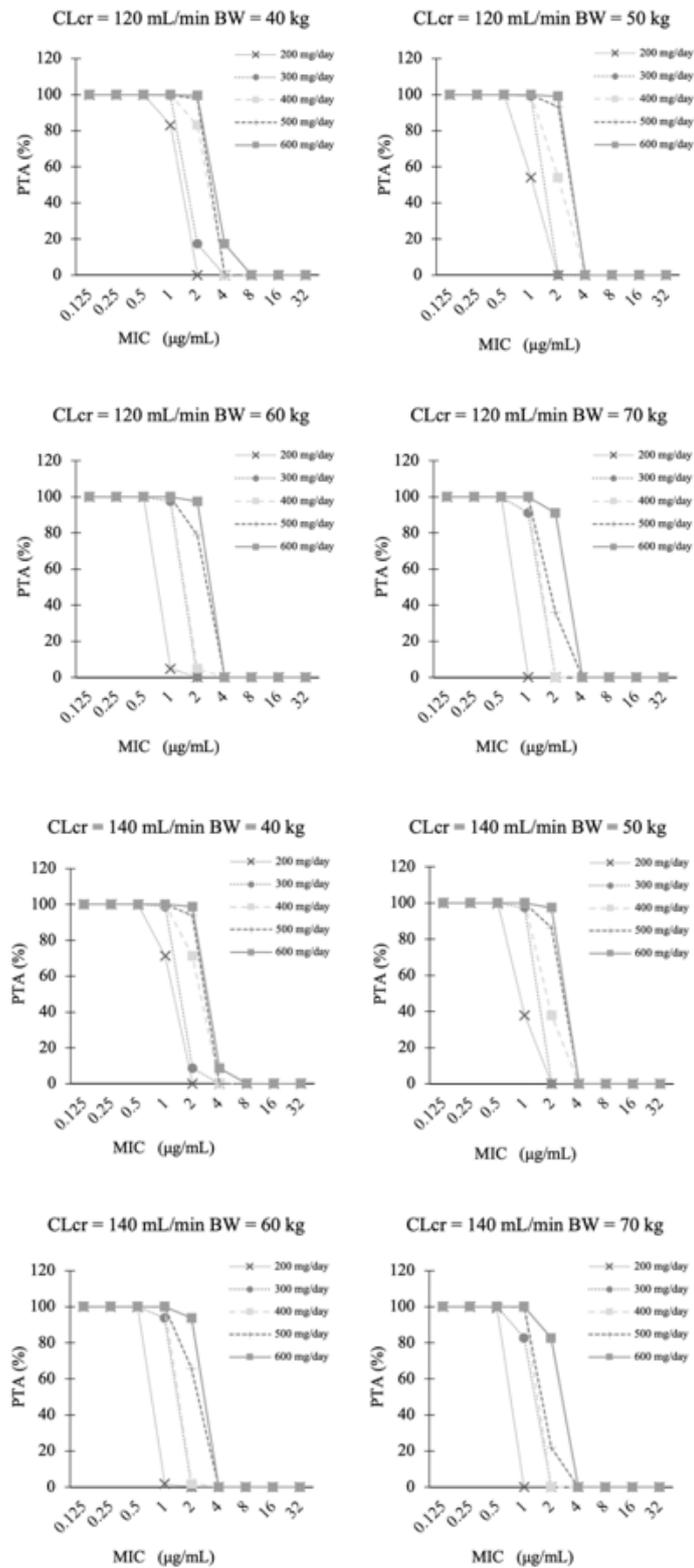
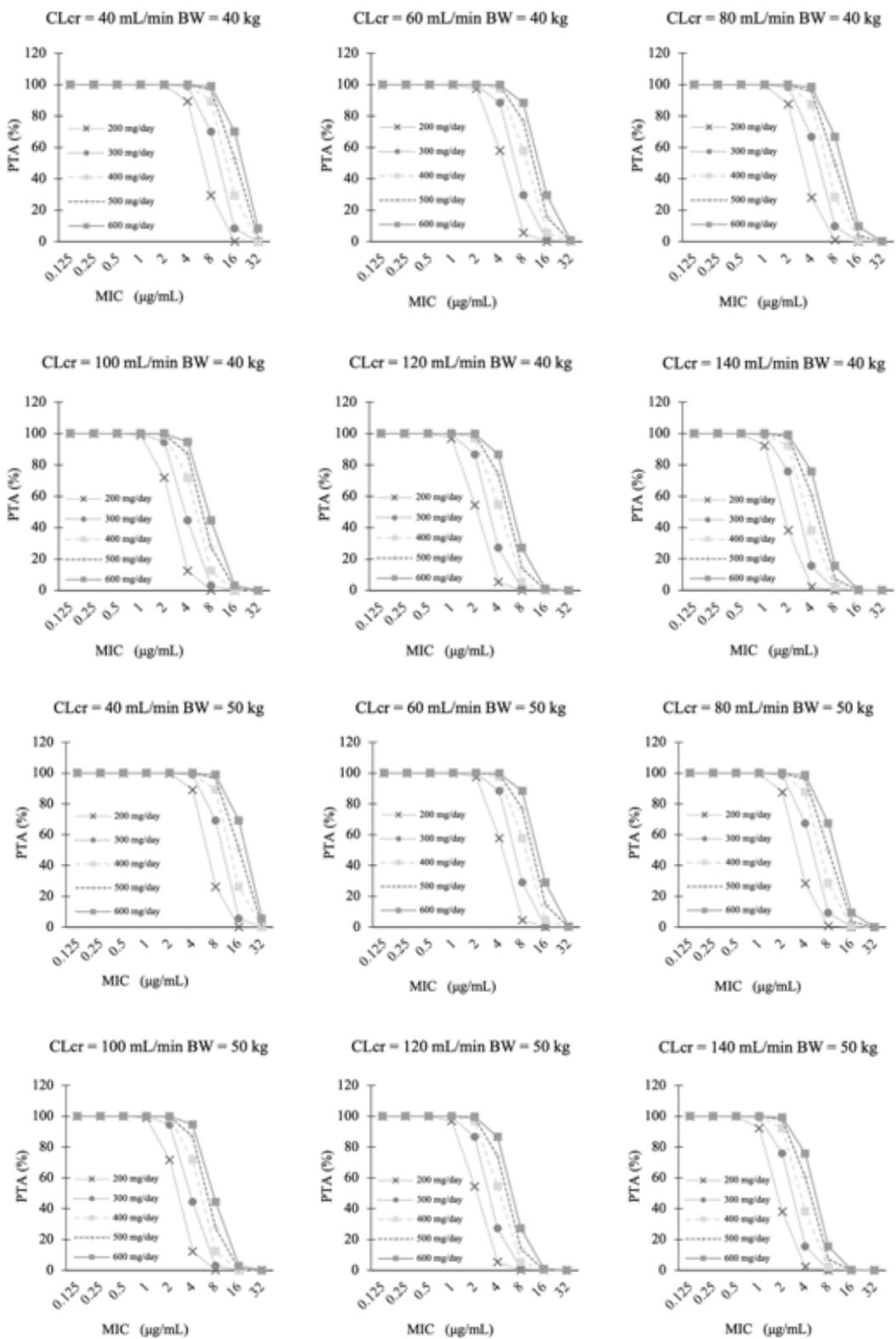


Figure 5. Day1においてフルコナゾール 200、300、400、500、600 mg を投与した場合の PTA 分析



続く

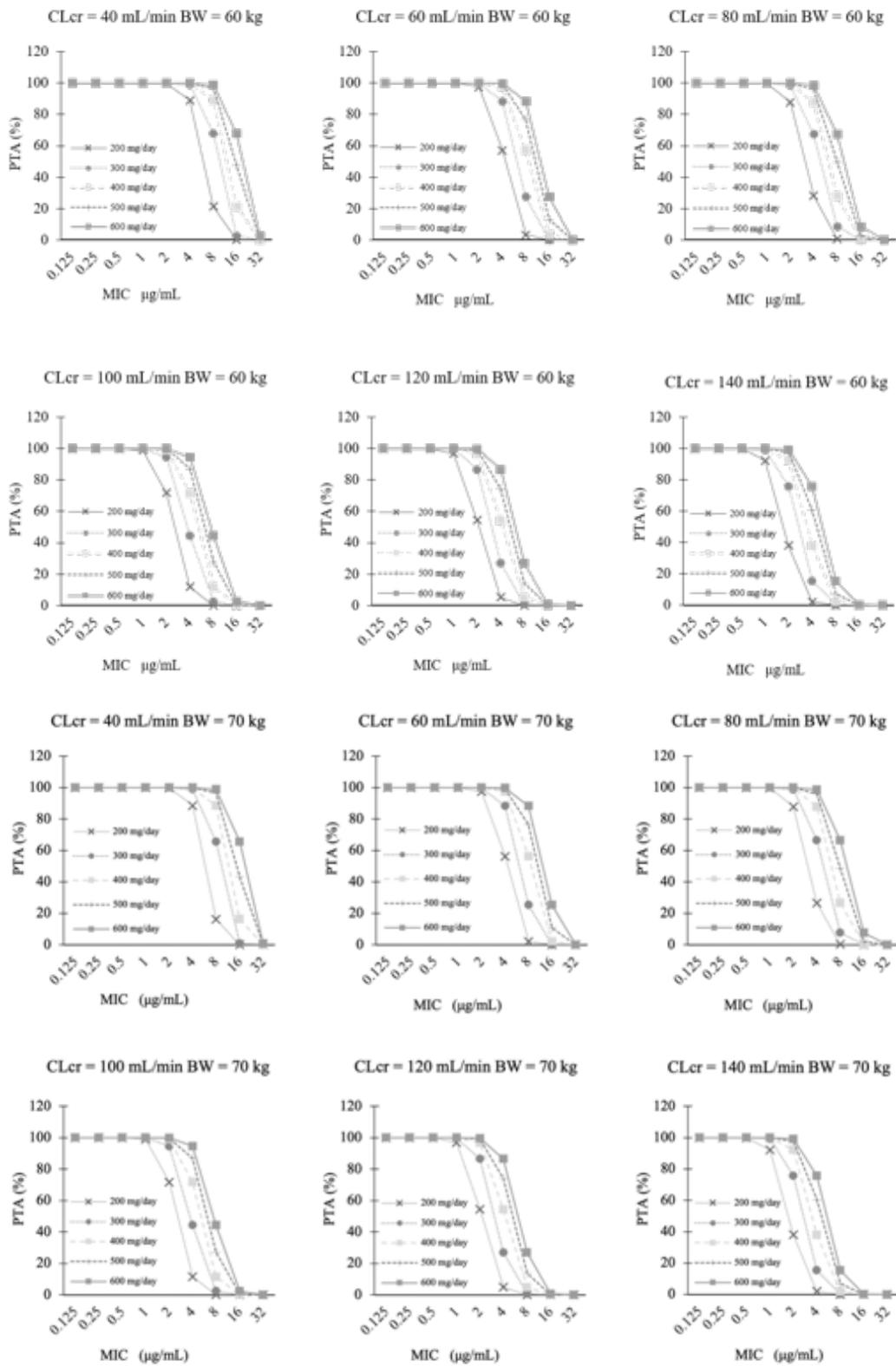


Figure 6. Day15においてフルコナゾール 200、300、400、500、600 mg を投与した場

合の PTA 分析

Table 16. Loading dose の推奨投与量ノモグラム

		CLcr (mL/min)				
		40 – 60	60 – 80	80 – 100	100 – 120	120 – 140
体重 (kg)	40 – 50	400 mg/day	500 mg/day	500 mg/day	500 mg/day	600 mg/day
	50 – 60	500 mg/day	500 mg/day	500 mg/day	600 mg/day	600 mg/day
	60 – 70	500 mg/day	600 mg/day	600 mg/day	600 mg/day	700 mg/day

投与量の設定は好中球低下が 1 週間以内に予想される場合として算出した。

Table 17. Maintenance dose 推奨投与量ノモグラム

		CLcr (mL/min)				
		40 – 60	60 – 80	80 – 100	100 – 120	120 – 140
体重 (kg)	40 – 50	200 mg/day	300 mg/day	300 mg/day	400 mg/day	400 mg/day
	50 – 60	200 mg/day	300 mg/day	300 mg/day	400 mg/day	400 mg/day
	60 – 70	200 mg/day	300 mg/day	300 mg/day	400 mg/day	400 mg/day

## 4 考察

私は造血器腫瘍患者を対象としたフルコナゾールの PPK モデルを初めて構築した。フルコナゾールのクリアランスの共変量として、Cockcroft-Gault 式に基づいた CLcr が、また分布容積の共変量として、体重を組み込んだモデルにおいて、予測精度が最も高かった。フルコナゾールは投与量の 80%が尿中に未変化体として排泄される腎排泄型の薬物であること<sup>59</sup>から、クリアランスに CLcr が組み込まれた本結果は妥当であると考えられた。これまでの報告でもクリアランスの共変量に、CLcr が組み込まれていた<sup>49</sup>。さらに肥満患者では BMI が増加すると共に分布容積が増大することが報告されている<sup>49</sup>。また肝硬変患者では、肝移植後の経過に伴って expanded plasma and blood volume が改善することで、分布容積が低下することが報告されている<sup>47</sup>。フルコナゾールの分布容積は全身の水分量と同一であることも報告されており<sup>60</sup>、分布容積の共変量に体重が選択されることは妥当である。

本研究での母集団中央値によるフルコナゾール経口薬の Vd/F および CL/F はそれぞれ 62.3 L、1.2 L/hr であった。フルコナゾールの PPK 解析に関する研究はこれまでにいくつか報告されている。健康成人における報告では、分布容積は 55.4 – 59.4 L と報告されており<sup>61</sup>、今回の結果の方がわずかに大きかった。Cojutti らは肝移植後患者における Vd/F は 27.0 L と報告し、通常より低い値を示したと述べているが<sup>47</sup>、その詳細な理由については明らかでない。一方、CL/F については、0.55–0.79 L/hr と報告されており<sup>47,50</sup>、今回の結果の方が高い値を示した。したがって、私は造血器腫瘍患者でフルコナゾールの CL/F が高くなることを初めて実証した。これまで腎排泄型薬物であるバンコマイシンやアミカシンのクリアランスが、非造血器腫瘍患者と比較して造血器腫瘍患者では、ARC により大きくなることが報告されている<sup>62,63</sup>。バンコマイシンやアミカシンは therapeutic drug monitoring (TDM) 対象薬であり、血中濃度を測定し、適切な投与量を決定できる。しかし、フルコナゾールは TDM 対象薬ではないため、血中濃度を確認することはできず、最適な投与量を決定することはできない。さらに、予防投与では通常より少ない投与量で投与されるケースが

あり<sup>6,26</sup>、CL/Fが増大している造血器腫瘍患者では用量不足となっている可能性が考えられる。

PTA分析より、フルコナゾールは400 mg/日では定常状態においてMIC = 2 µg/mLまで $fAUC/MIC = 50$ を達成可能であったが、200 mg/日では $CL_{cr} > 60$  mL/minの患者では達成できない結果となった。フルコナゾールのPK/PDパラメータは、AUC/MICであることが報告されており<sup>64</sup>、Cojuttiら<sup>47</sup>やPaiら<sup>57</sup>の報告を参考に、 $fAUC/MIC$ の目標値を50と設定した。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の変動することはないと考えられる。そのため、本研究では総濃度を測定し、蛋白結合率を12%と設定し、遊離体血中濃度を算出した。また、MICはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M60 1st Edition (Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts)<sup>31</sup>における*C. albicans*や*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*の感受性基準や第1章で得られた情報を元に<sup>58</sup>、MIC = 2 µg/mLと設定した。私は、これら目標PK/PDパラメータ( $fAUC/MIC = 50$ とMIC = 2 µg/mL)に基づいてPTA ≥ 90%を達成可能な投与量をシミュレーションした結果、400 mg/日の予防投与は、造血器腫瘍患者で真菌感染症を減少させることが十分可能であると考えられた。Goodmanらは骨髄移植患者において400 mg/日の投与は真菌感染症を減少させるのに十分な投与量であることを報告しており<sup>45</sup>、私の解析結果は、彼らの結果をPK/PD理論に基づいて検証したと考えられる。一方、日本では100–200 mg/日で投与されることが多いが<sup>6,26</sup>、その予防効果については検証されていない。PTA分析では、200 mg/日の投与は定常状態において $CL_{cr} > 60$  mL/minの患者で目標PK/PDパラメータを達成できなかった。そのため、200 mg/日の投与量では、十分な効果が得られない可能性が示唆された。

私はMIC = 2 µg/mLを目標に体重および $CL_{cr}$ 別のフルコナゾールの推奨投与量を検証し、loading doseを考慮する必要がある場合は400–700 mg/日、maintenance doseは200–400 mg/日が必要であることを示した。投与初日のブレイクポイントMICは定常状態でのブレイクポイントMICより低値となった。その理由として、フルコナゾールの半減期が

31 時間と長く<sup>65</sup>、血中濃度が定常状態に達するのに時間を要すると考えられた。治療目的にフルコナゾールを投与する場合には loading dose が推奨されており<sup>4,22</sup>、国内添付文書において予防投与を行う場合は好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましいとされている。予防投与において相互作用等で好中球減少数日前からの投与が行えなかった場合には、loading dose の必要性を考慮すべきであるという結果となった。加えて安全性についても検討した。フルコナゾールは安全性が高く、400 mg/日の投与量においては有害事象がほとんど発現しない<sup>24,40,45</sup>。過去の報告では血中濃度が 80  $\mu$ g/mL を超えると痙攣が発現したと報告されている<sup>66</sup>。今回、推奨投与ノモグラムに基づいた投与量による血中濃度をシュミレーションした結果、loading dose および maintenance dose のどちらにおいても、最高血中濃度は 80  $\mu$ g/mL を超えることはなかった。また定常状態における推奨投与量は、400 mg/日を超えることはなかった。以上の結果から、私が提示した推奨投与量は安全性の面においても問題はないと考えられた。本研究で提示した推奨投与量は、造血器腫瘍患者において血中濃度が低くなることを防ぎ、投与初日から十分に予防効果を発揮できる可能性がある。

本研究においていくつかの限界点がある。1つ目に、単施設の研究であることがある。しかし、本研究は造血器腫瘍患者のみを対象としているため、ARC が問題となる造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの薬物動態を考える際に極めて貴重な初めての報告である。また既報の PPK 解析結果と比較しても<sup>47-51</sup>、本研究で用いた症例数は同等またはそれ以上の患者数（測定ポイント）を用いており、PPK 解析を行うためには十分であり、必要な情報を満たしている。2つ目に今回得られた推奨投与量はモンテカルロシュミレーションに基づいた結果であり、臨床での評価はまだ行われていないことである。Maintenance dose の妥当性については、診療科医師と前向き観察研究の実施に向け準備をしている。Loading dose に関しては、国内での保険適応を考慮するとそのまま臨床現場に応用することは難しく、更なる研究が必要である。好中球減少 1 週間前から予防投与を行うことが可能な場合には、loading dose よりも好中球減少 1 週間前から maintenance dose で投与を行うことが

優先されると考える。3つ目に、本研究では  $fAUC/MIC = 50$  を目標値と設定したが、フルコナゾールの目標 PK/PD パラメータに関する報告は少ない。現在、 $fAUC/MIC = 50$  が最も汎用されている指標であるが、本指標の妥当性は検証が必要である。

造血器腫瘍患者のみを対象とした母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションでは、フルコナゾール 200 mg/日の固定用量では  $CL_{cr} > 60$  mL/min の患者では効果が不十分となる可能性を提示した。今回私が作成した体重および  $CL_{cr}$  別の推奨量を用いることで、フルコナゾール予防投与をより確実なものにすることができ、Antifungal Stewardship に貢献可能と考えられた。

## 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、副作用や耐性化を抑える適正使用は極めて重要である。抗真菌薬における適正使用支援は Antifungal Stewardship と呼ばれ、侵襲性カンジダ症での死亡率を低下させるなど、真菌感染症患者の予後向上に貢献することが目標となる。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。そのため、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個別最適化された投与法を確立した。今回得られた知見を要約し、以下に列記する。

1. カンジダ血流感染症の現状調査では、日本での検出菌の割合は米国とは異なり、*C. albicans* が最も検出頻度が高く、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* と続いた。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が明らかとなった。
2. 抗真菌薬の使用量調査において、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。
3. 造血器腫瘍患者のみを対象としたフルコナゾールの母集団薬物動態モデルの構築により、非造血器腫瘍患者と比較し造血器腫瘍患者ではフルコナゾールの CL/F が増大するなど薬物動態が異なることが明らかとなった。
4. 母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションでは、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。今回私が作成した体重および CLcr 別の推奨量を用いることで、フルコナゾールの個別最適化投与法を確立した。

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* における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抗真菌薬の現状の予防投与方法は科学的根拠に基づいていなかったことから、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。

1. 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; 7(8):596. <https://doi.org/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; 7(11):975. <https://doi.org/10.3390/jof7110975>

2. 参考論文（申請者が著者である、主論文に関する原著論文以外の論文）

なし

## 参考論文

1. The Review on Antimicrobial Resistance (Chaired by Jim O'Neill). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. 2016;(May):1-80.
2. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, et al. Core recommendations for antifungal stewardship: a statement of the mycoses study group education and research consortium. *J Infect Dis.* 2020;222:S175-S198. doi:10.1093/INFDIS/JIAA394
3. Valerio M, Muñoz P, Rodríguez CG, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: A bedside intervention. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):492.e1-492.e9. doi:10.1016/j.cmi.2015.01.013
4. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編. 真菌症フォーラム. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014 小児領域改訂版. 2016.
5. Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, et al. The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother.* 2019;25(2):83-88. doi:10.1016/j.jiac.2018.11.001
6. Imataki O, Kami M, Kim SW, et al. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(12):1173-1179. doi:10.1038/sj.bmt.1704526
7. Samura M, Hirose N, Kurata T, et al. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother.* 2020;26(3):272-279. doi:10.1016/j.jiac.2019.09.016
8. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):283-289. doi:10.1093/jac/dkh053

9. Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, et al. National trends in the distribution of candida species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014: A report by the epidemiological investigation committee for human mycoses in Japan. *Med Mycol J.* 2018;59(1):E19-E22. doi:10.3314/mmj.17-00014
10. Sakagami T, Kawano T, Yamashita K, et al. Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for Candida species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital. *J Infect Chemother.* 2019;25(1):34-40. doi:10.1016/j.jiac.2018.10.007
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S79-S94. doi:10.1093/ofid/ofy358
12. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445-1456. doi:10.1056/NEJMra1315399
13. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: A prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):532-538. doi:10.1128/AAC.01128-10
14. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3300-3308. doi:10.1128/JCM.00179-11
15. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(9):852-858. doi:10.1111/1469-0691.12083
16. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of Candida parapsilosis bloodstream infections: Case-control population-based

- surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1681-1685. doi:10.1128/JCM.44.5.1681-1685.2006
17. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):341-345. doi:10.1016/j.jiac.2019.01.002
  18. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-317. doi:10.1086/421946
  19. Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, et al. Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(4):1213-1219. doi:10.1128/AAC.47.4.1213-1219.2003
  20. 一般社団法人 日本医真菌学会 編. 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン. 2021.
  21. Bizerra FC, Jimenez-Ortigosa C, Souza ACR, et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2438-2440. doi:10.1128/AAC.02189-13
  22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
  23. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(SUPPL.7):19-37. doi:10.1111/1469-0691.12039
  24. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Adults with haematological malignancies and

- after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL.7):53-67. doi:10.1111/1469-0691.12041
25. Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2020;26(11):1164-1176. doi:10.1016/j.jiac.2020.06.008
  26. Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) guideline for prophylaxis and treatment of fungal infection. JSHCT monograph Vol 46. September, 2017.
  27. Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737-779. doi:10.1007/s15010-017-1042-z
  28. Kawabe A, Muraki Y, Inose R, et al. Trends of Antifungal Use Based on Sales Data in Japan from 2006 to 2015. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(8):1248-1252. doi:10.1248/bpb.b20-00302
  29. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect.* 2008;56(2):126-129. doi:10.1016/j.jinf.2007.10.014
  30. Perlin DS. Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 6):S612-S617. doi:10.1093/cid/civ791
  31. Clinical and Laboratory Standards Institute. M60: Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Supplement—1st ed.; CLSI: Wayne, PA, USA, 2017.
  32. Vallabhaneni S, Baggs J, Tsay S, Srinivasan AR, Jernigan JA, Jackson BR. Trends in antifungal use in US hospitals, 2006–12. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2867-2875. doi:10.1093/jac/dky270

33. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(11):692-695. doi:10.1200/JOP.18.00366
34. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3221-3230. doi:10.1093/jac/dky286
35. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12):1283-1297. doi:10.1111/imj.12595
36. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3149-3154. doi:10.1128/AAC.00479-10
37. Andes DR, Diekema DJ, Pfaller MA, Marchillo K, Bohrmueller J. In vivo pharmacodynamic target investigation for micafungin against *Candida albicans* and *C. glabrata* in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(10):3497-3503. doi:10.1128/AAC.00478-08
38. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2113-2121. doi:10.1128/AAC.01430-10
39. Kapralos I, Mainas E, Neroutsos E, et al. Population pharmacokinetics of micafungin over repeated doses in critically ill patients: a need for a loading dose? *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(12):1750-1760. doi:10.1111/jphp.13353

40. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018;97(2):197-207.  
doi:10.1007/s00277-017-3196-2
41. Teng JC, Slavin MA, Teh BW, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica.* 2015;100(11):e462-6.  
doi:10.3324/haematol.2015.126698
42. Togano T, Suzuki Y, Nakamura F, Tse W, Kume H. Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: Analyzing the national autopsy database in Japan. *Med Mycol.* 2021;59(1):50-57. doi:10.1093/mmy/myaa029
43. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1091-1100. doi:10.1086/651263
44. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(2):198-210. doi:10.1055/s-2008-1063858
45. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326(13):845-851. doi:10.1056/NEJM199203263261301
46. Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2003;101(9):3365-3372.  
doi:10.1182/blood-2002-05-1356
47. Cojutti PG, Lugano M, Righi E, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in liver transplantation: implications for target attainment for infections with *Candida albicans*

and non-albicans spp. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1449-1459.

doi:10.1007/s00228-018-2526-1

48. Aoyama T, Hirata K, Hirata R, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole after administration of fosfluconazole and fluconazole in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):356-363. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01297.x
49. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, et al. Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6550-6557. doi:10.1128/AAC.01088-16
50. Mclachlan AJ, Tett SE. Pharmacokinetics of fluconazole in people with HIV infection: A population analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(4):291-298. doi:10.1046/j.1365-2125.1996.03085.x
51. Han S, Kim J, Yim H, et al. Population pharmacokinetic analysis of fluconazole to predict therapeutic outcome in burn patients with candida infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):1006-1011. doi:10.1128/AAC.01372-12
52. Roberts JA, Joynt GM, Choi GYS, Gomersall CD, Lipman J. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: Principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(3):187-192. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.11.002
53. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(1):1-16. doi:10.2165/11318140-000000000-00000
54. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-311; discussion 312.
55. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580

56. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):982-992.  
doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.034
57. Pai MP, Turpin RS, Garey KW. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):35-39. doi:10.1128/AAC.00474-06
58. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: Time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat.* 2010;13(6):180-195.  
doi:10.1016/j.drug.2010.09.002
59. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis.* 1990;12 Suppl 3(Supplement\_3):S318-26.  
doi:10.1093/clinids/12.supplement\_3.s318
60. Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):648-653. doi:10.1128/AAC.28.5.648
61. Shiba K, Saito A, Miyahara T. [Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in healthy volunteers]. *Jpn J Antibiot.* 1989;42(1):17-30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2540363>
62. Izumisawa T, Kaneko T, Soma M, et al. Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy patients. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(12):2089-2094.  
doi:10.1248/bpb.b19-00652

63. Romano S, Fdez De Gatta M, Calvo M V., Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(2):235-242. doi:10.1093/jac/44.2.235
64. Louie A, Drusano GL, Banerjee P, et al. Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(5):1105-1109. doi:10.1128/aac.42.5.1105
65. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(8):805-817. doi:10.4065/mcp.2011.0247
66. Matsumoto K, Ueno K, Yoshimura H, et al. Fluconazole-induced convulsions at serum trough concentrations of approximately 80 microg/mL. *Ther Drug Monit.* 2000;22(5):635-636. doi:10.1097/00007691-200010000-00022

## 謝辞

本研究の遂行にあたり御懇厚なる御指導を賜りました恩師、慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座 松元 一明教授に深甚な謝意を表します。

本研究に対し有益なるご助言を戴きました慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座 田口和明准教授、榎木 裕紀助教に深謝致します。

社会人大学院生として、ともに薬効解析学講座で学んだ佐村 優氏ならびに原 量平氏に深く感謝申し上げます。また、研究を共に行った田代 渉氏、渡部 佑樹氏、磯野 ひかる氏、竹村 渉氏、金崎 勇貴氏、島村 千陽氏、薬効解析学講座の皆様にも深く感謝申し上げます。

ご助言、ご教示を賜り、終始心温かく見守ってくださった横浜市立大学附属病院薬剤部の佐橋 幸子先生、小池 博文先生、薬剤部の先生方に心からの感謝の意を表します。

また、研究実施にあたりご協力賜りました横浜市立大学大学院 医学研究科 幹細胞免疫制御内科学の中島 秀明教授、松本 憲二講師、萩原 真紀講師、加藤 英明講師、血液内科の先生方に深く感謝申し上げます。

最後に、私の大学院での研究生生活を常に温かく見守り、支援してくれた家族や友人に感謝申し上げます。