

200934049A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大島(金子) 久美

平成22年(2010年)3月

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大島(金子) 久美

平成22年(2010年)3月

# 目 次

|  |    |
|--|----|
| I. 総括研究報告  |    |
| 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究                        | 3  |
| 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島久美                            |    |
| II. 分担研究報告   |    |
| 1. シクロスポリンの薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究             | 13 |
| 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島久美                            |    |
| 2. 抗真菌薬の薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究                | 19 |
| N T T東日本関東病院 血液内科 伊豆津宏二                                |    |
| 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島久美                            |    |
| (資料1)臨床研究計画書：化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防    |    |
| (資料2)臨床研究計画書：注射用アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)の血中濃度と有効性・安全性の検討 |    |
| 3. イトラコナゾールの血中濃度モニタリング                                 | 42 |
| 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 森有紀                            |    |
| 4. 腸管移植片対宿主病(GVHD)患者に対する経口ベクロメタゾン投与時の血中濃度に関する検討        | 44 |
| 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 山本久史                           |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                                    | 49 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷  | 53 |

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究代表者 大島(金子)久美  
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教

研究要旨

薬物治療モニタリング(TDM)は、個々の患者の血中薬物濃度を測定することにより、治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う方法である。近年、薬物血中濃度測定の重要性が認識され、多くの薬剤で TDM が一般的になっているが、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、投与方法や有効治療濃度の評価が定まっていない。同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存が多いこと、多数の薬剤を併用することから薬物体内動態が影響を受け易いこと、副作用が重篤な薬剤や有効治療濃度域が狭いと考えられる薬剤を多く使用することから、TDM を導入することによる利益が特に大きいと考えている。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして薬剤の血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指している。

平成 21 年度は、平成 20 年度に立案した臨床計画に基づき、薬物の投与から薬物血中濃度モニタリングと臨床評価を行う症例の蓄積を中心に行った。十分な症例数が蓄積した研究については、データの解析と検討を行い、学会や論文で報告した。平成 20 年度に臨床研究計画の立案に至らなかった研究については、本年度に立案を行い、臨床計画を開始した。研究分担者と協力して、臨床研究計画の立案と遂行に携わっており、TDM を取り入れて造血幹細胞移植を安全かつ有効に行うための研究を続けている。

研究分担者

伊豆津 宏二

NTT東日本関東病院 血液内科 医長

森 有紀

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院  
血液内科 医員

山本 久史

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院  
血液内科 医員

A. 研究目的

薬物治療モニタリング(TDM)では、薬物による毒性を最小限に抑え、より効果的な治療を行うために、個々の患者の血中薬物濃度を含む治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う。近年、血中薬物濃度が治療効果や副作用発現の重要な判断基準になること、治療効果の個人差が感受性だけでなく薬物濃度に由来することが明らかになってきた。同一用量で

あっても血中薬物濃度が等しくならないのは、吸収、組織分布、蛋白結合、肝代謝、腎排泄など薬物体内動態（PK）における個人差が存在するからであり、一方、同一濃度となっても薬理効果・副作用発現の強さが異なるのは、各個人の薬に対する感受性（PD）の違いによる。PKモデルとPDモデルを組み合わせた薬物動態学/薬力学（PK/PD）解析によって、血中濃度の指標と効果の関係も検討されている。現在、ジギタリス製剤、抗てんかん薬、抗生物質などでは既にTDMが一般的になっている。しかし、シクロスポリン（CsA）やタクロリムス（FK）などの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、有効治療濃度の評価が定まっていない。

我々はこの点に着目し、適切な目標血中濃度を用いたCsAによる急性移植片対宿主病（GVHD）の予防法を検討してきた。造血幹細胞移植後のGVHD予防としてCsAとメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々である。CsAの静注方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150～300 ng/mlを、持続静注群では250～400 ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられる。この結果に基づいて、我々は、病初期の患者においては450～550 ng/ml、進行期の患者においては250～350

ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法が試みた。CsAの目標血中濃度を450～550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名と、過去の目標血中濃度を250～350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症は有意に低下した。また、関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されている。このように、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

我々はこの他にも、移植前処置に免疫抑制を目的に用いたアレムツズマブ（治験施行中）や、抗ウイルス剤のガンシクロビルについての薬物血中動態を検討し、臨床所見とあわせて適切な投与量を考察してきている。

これまでに同種造血幹細胞移植におけるTDMの重要性を検討した報告は少なく、治療関連毒性の高いこの領域に個々の患者に最適な薬物投与を行うTDMを適切に導入することは、利益が特に大きいと考える。今回、免疫抑制剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤を主として検討することを考えているが、これには血中濃度測定が保険診療で可能でない薬剤も含まれる。このような場合にも、初期投与量の設定や、投与方法を変更する際の用量設定、一点の採血データに基づいた投与设计を行えるようなデータを蓄積することには大きな意義がある。さらに、著しい臓器障害時の投与が不可欠となる状況もあるため、そのような状況下での薬物血中濃度のデータも蓄積可能である。

本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にしてTDMを取り入れ、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与方法の検討を行うとともに、個々の

患者に対しての治療の最適化をはかることを目標とする。

## B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的とし、免疫抑制剤や抗真菌剤、抗ウイルス剤を中心に、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

現在実施中、検討中のテーマを下記に示す。

- ① 目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ② 目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③ 持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ④ 消化管粘膜障害時のイトラコナゾール内液の血中濃度
- ⑤ アムピゾーム血中濃度モニタリング
- ⑥ ガンシクロビル血中濃度と有効性、安全性の検討
- ⑦ 腸管GVHDに対する経口ベクロメタゾン投与  
免疫抑制剤であるCsAについては、日常診療として薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、目標血中濃度を設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。症例がある程度蓄積されたところで、安全性と有効性を評価する(①、②)。投与方法の変更時に、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要な場合には、臨床研究として実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行った(③)。日常診療として薬物血中濃度測定が不可能な薬剤については、測定可能な機関に委託して研究費で薬物血中濃度測定を行う(④、⑤、⑥)。

さらに、腸管GVHDに対して経口ベクロメタゾンを投与した症例の血中濃度を測定し、検討し

た(⑦)。

血中濃度測定のポイントは、個々の薬剤の既存の血中薬物動態データから決定する。サンプルは、薬物血中濃度測定に必要な最低量を採取し、外注検査会社等に測定を依頼する。薬物動態データの解析は、各施設の薬剤部と協力して行う。有効性や毒性の評価項目は、日常診療のデータを用いる。腎機能障害、肝機能障害、中枢神経障害などの毒性についてはCTCAEに基づいて評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。

### <倫理面への配慮>

日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要と考えられる場合には、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行する。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。登録された症例は症例登録番号で識別され、検体も症例登録番号を記載して取り扱う。測定を依頼する機関には被験者が特定できないようにする。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必

要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

### C. 研究結果、進捗状況

①-②のテーマについては、日常診療としてすでに研究を開始しており、平成 20 年度から症例を蓄積している。「目標血中濃度を 500 ng/ml に設定した CsA 持続静注の安全性と有効性の検討」については、26 症例のデータを蓄積した。週 2-3 回の CsA 血中濃度測定を行い、目標血中濃度と実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整しており、血中濃度のコントロールは順調に行えている。安全性については以前の報告と同様に問題がないと考えている。GVHD 予防効果についても有効性に問題はないと考えているが、再発率、最終的な無病生存率の解析については、疾患が統一していないこともあり更なる症例の蓄積が必要と考えている。十分な症例が蓄積したらそれまでの症例のデータ解析を行い、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度を検討していく予定である。「目標血中濃度を 15 ng/ml に設定した FK 持続静注の安全性と有効性の検討」については、これまでで 3 例しか施行できていない。施行した 3 例については、CsA と同様に週 2-3 回の FK 血中濃度測定により、ほぼ目標血中濃度にコントロール可能であり、安全性にも大きな問題なく経過した。症例数が少ないことについては CsA の持続静注と対象症例が重なることもあり、対象症例の検討、今後の継続の有無も含めて、更なる検討が必要と考えている。③の持続静注から内服への投与方法の変更時には、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」に基づき、12 症例の検討を行った。データを解析した結果、経口薬として CsA のマイクロエマルジョン製剤

であるネオオーラルを使用した場合、大部分の患者では 1:2 の用量変換比が適切であることを確認した。

④のイトラコナゾールについては「自家末梢血幹細胞移植、化学療法時のイトラコナゾール内用液による真菌感染症予防における血中濃度と有効性の関係の検討」「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」の実施計画書を作成し、症例の蓄積を開始している。まず、「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」の臨床研究計画を立案し、倫理委員会の承認を得た。化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、薬物毒性や深在性真菌感染症の予防効果との関連性を検討することを目的とし、主に、イトラコナゾール内用液の内服が継続できる自家末梢血幹細胞移植症例を対象として、研究を開始した。これまでに、6 症例に対して検討を行い、嘔気のため経過中に数日間内服困難となった症例は認められたが、ほとんどの症例で継続投与が可能であった。予防内服 2 週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に、血中濃度が低くなる傾向が認められた。全症例で、深在性真菌症の発症は認めていないが、血中濃度低下時に、好中球減少症時の侵襲性肺アスペルギルス症予防に必要な血中濃度としては、十分でないレベルまで低下している症例があるという結果であった。

「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」は研究分担者の森が中心となって行い、同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症に対するイトラコナゾール内用液の予防投与における血中濃度モニタリングの有用性を検討した。造血幹細胞移植患者に対して、

イトリゾール®内用液 1%200mg(20mL)1日1回の経口予防投与を開始し、内服困難時はイトリゾール®注 1%200mg1日1回の静注投与に変更可として投与を継続し、移植前、移植1週間後及び1ヶ月後に高速液体クロマトグラフィーを用いてイトラコナゾールの血中濃度を測定した。イトラコナゾールの血中濃度の中央値は、移植前が275.23ng/mL、移植1週間後が297.88ng/mL、移植1ヶ月後が492.89ng/mLで、症例間、また同一症例内でも移植前後の時期によってばらつきが大きく、血中濃度が有効域に達していた症例は50-60%程度に過ぎなかった。本研究より、同種造血幹細胞移植患者における深在性真菌感染症予防としてイトラコナゾールを用いる場合は、定期的に血中濃度をモニターする必要があることが示唆された。

⑤のアムビゾーム血中濃度モニタリングについては、「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」として、L-AMB の血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討する臨床研究を立案した。これまで、L-AMB の血中濃度が検討された報告はほとんどなく、L-AMB の血中濃度と、L-AMB の有効性や安全性の関係は検討されていない。現在、倫理委員会の承認を得て、臨床研究を開始している。

⑥のガンシクロビルについては、研究分担者の森が担当しており、これまでの腎機能障害時のガンシクロビル血中濃度のデータに基づき、「投与後4時間値を用いたガンシクロビルの血中濃度下面積とサイトメガロウイルス感染症の予防効果の関係の検討」の実施計画書を作成した。現在症例登録を行っている。

⑦の経口ベクロメタゾンについては、研究分担者の山本が担当し、腸管 GVHD 患者に対して経口ベクロメタゾンを投与した場合の血中濃度に関する検討を行った。全症例5例よりのベクロメタゾンの主要活性代謝物である 17BMP を検出し、うち1例では、2,439pg/ml と吸入剤投与時以上に

血中濃度の上昇しており、必ずしも全身的副作用が無視できるものではないことに留意すべきと考えられた。

研究代表者や研究分担者の施設では、現時点で移植診療を行う環境が十分に整備されており、実施計画書の作成後は、症例数も十分に確保できると考えられる。本年度、いくつかの研究テーマについては、結果をまとめて報告することが可能であった。

#### D. 考察

本研究により、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与法が適正化される。適正化により、GVHD 発症率の低下や真菌感染症・ウイルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が可能になる可能性があり、移植成績の向上をもたらすと考えられる。これは、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与法に関してのガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられる。また、造血幹細胞移植領域では様々な臓器障害や合併症が出現する上に毒性の強い薬剤の使用や適応外薬剤の使用が多いため、臓器障害時や合併症併発時の薬剤投与法や薬剤使用による副作用対策を考える上での基礎データを蓄積することが可能である。さらに、血中濃度測定を通じて、既存の薬剤の最適な使用法について徹底的に検討することは、新規薬剤の使用の適正化に関する基盤を形成することにつながると考える。TDM を通じた薬剤の適正使用の考え方については、移植領域にとどまらず、医療全体に応用可能であると考えられる。

## E. 研究発表

### 1) 国内

#### 1. 論文発表

(研究代表者：大島久美)

1. 大島久美、神田善伸 造血幹細胞移植後 TMA 検査と技術 2009;37(8) : 714-718
2. 大島久美 造血幹細胞移植におけるその他のヘルペス科ウイルス感染対策 化学療法の領域 2009;16(11) : 100-107

(研究分担者：伊豆津宏二)

1. 伊豆津宏二 WHO分類-リンパ腫の診断と臨床 臨床検査 Yearbook 2009 血液検査編 2009;142 : 54-59
3. 伊豆津宏二 再発・治療抵抗性骨髄腫の治療～患者背景による治療選択～ 血液フロンティア 2009;19(8) : 63-69

#### 2. 学会発表

(研究代表者：大島久美)

1. 大島久美、佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、木村俊一、仲宗根秀樹、奥田慎也、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 500 ng/mlを目標血中濃度としたシクロスポリン(CsA)持続静注の安全性と有効性の検討 第32回日本造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月
2. 木村俊一、大島久美、奥田慎也、佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、仲宗根秀樹、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 同種造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時のシクロスポリン薬物動態の検討 第32回日本造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月

### 2) 海外

#### 1. 論文発表

(研究代表者：大島久美)

1. Kimura S, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009 Nov 9.
2. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group of Cell Therapy. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Am J Hematol. 2009 Dec;84(12):809-14.
3. Miyamura F, Kako S, Yamagami H, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Aoki S, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Yoshinaga K, Higuchi T, Nishida J, Demitsu T, Kakehashi A, Kanda Y. Successful treatment of young-onset adult T cell leukemia/lymphoma and preceding chronic refractory eczema and corneal injury by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2009 Aug 25.
4. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Kanda Y. Target blood

concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2009 Aug 24.

5. Kako S, Oshima K, Sato M, Terasako K, Okuda S, Nakasone H, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Kawamura Y, Kiyosaki H, Higuchi T, Nishida J, Konishi F, Kanda Y. Clinical outcome in patients with small intestinal non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009 Oct;50(10):1618-24.
6. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Nakamura I, Yoshida Y, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. Hematology. 2009 Apr;14(2):73-5.

(研究分担者：伊豆津宏二)

1. Nakasone H, Kako S, Endo H, Ito A, Sato M, Terasako K, Okuda S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Kida M, Higuchi T, Izutsu K, Nishida J, Urabe A, Usuki K, Kanda Y. Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. Hematology. 2009 Dec;14(6):361-5
2. Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, Ito A, Kida M, Izutsu K, Urabe A, Tojo A. CD8(+) memory T cells predominate over naive T cells in therapy-free CML

patients with sustained major molecular response. Leuk Res. 2009; Leuk Res. 2009 Sep;33(9):e164-5.

3. Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Ritsuro S, Ota S, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci 2009;100:920-6
4. Araki F, Mimura T, Fukuoka S, Tsuji H, Izutsu K, Yamamoto H, Takazawa Y, Kojima T. Primary orbital lymphomatoid granulomatosis. Br J Ophthalmol. 2009;93:554-68.
5. Nagai S, Izutsu K, Watanabe T, Kurokawa K. Simultaneous appearance of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder and tuberculous meningitis demonstrating the definitive role of immunosuppression. Ann Hematol 2009; 88:589-90

(研究分担者：森有紀)

1. Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Asano-Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa screened using a 'break-point checkerboard plate'. Scand J Infect Dis. (in press)

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. American Journal of Hematology. 2009; 84(11):764-6.
2. Ito T, Watanabe K, Nasu I, Ino K, Minowa M, Furusawa M, Okuno Y, Uchida Y, Miyazaki Y, Tamura H, Hasebe S, Takagi S, Yamamoto H, Matsuno N, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Makino S, Taniguchi S and Hayashi M. 腸管GVHD患者に対する経口ベクロメタゾン投与時の血中濃度に関する検討. Jpn J Cancer Chemother. 2010; 37(2):267-70.

## 2. 学会発表

(研究代表者：大島久美)

1. Oshima K. Role of alemtuzumab in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. BIT Life Sciences' 1st annual International Congress of Antibody 2009 Beijing 2009年5月

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Uchida Y, Ito T, Uchida N, Ishiwata K, Nakano N, Takagi S, Tsuji M, Araoka H, Mori-Asano Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Hayashi M, Taniguchi S. Oral beclomethasone dipropionate monotherapy as an initial treatment for stage 1-2 gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease following unrelated cord blood transplantation. 第51回アメリカ血液学会 New Orleans USA 2009
2. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Araoka H, Mori-Asano Y, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Intravenous busulfan / fludarabine-based conditioning regimen is a feasible and effective option in unrelated cord blood transplantation. Tandem Meeting 2010.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

シクロスポリンの薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究代表者 大島(金子)久美 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 助教

## 研究要旨

同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)予防としては、シクロスポリン(CsA)とメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々であり、有効治療濃度の評価も定まっていない。そのため、CsAについて、薬物治療モニタリング(TDM)を適切に導入する意義は高いと考えられる。

我々はこれまでに、病初期の患者においては通常よりも高い血中濃度である450~550 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法が試み、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症、慢性GVHDの発症は有意に低下したことを報告している。今回、施設が変わってもその安全性と有効性が変わらないことについて、「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」として当施設での26例のデータを検討した。Grade II以上の急性GVHDの発症は19.2%とこれまでと同等に抑えられており、毒性の増加も認められなかった。

さらに、CsAの投与は、24時間持続静注法で開始しても経口投与に変更する際に1日2回12時間毎の投与にする必要があるが、同様の血中濃度を得るために必要な経口投与量について検討した報告はない。そのため、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」として、CsAの持続静注から内服への投与経路変更時の血中濃度を測定し、静注法から経口投与に変更する際の適切な投与量を検討した。12例で血中濃度の測定を行い、経口薬としてCsAのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルを使用した場合、大部分の患者では1:2の用量変換比が適切であることを確認した。

今後、再発や最終的な無病生存率への影響や、併用薬の影響、毒性の発現についても詳しく検討し、CsAの適切な投与方法、目標血中濃度について更なる検討を行っていきたいと考えている。

### A. 研究目的

移植片対宿主病(GVHD)は、同種造血幹細胞移植後にドナー由来の免疫細胞が宿主を異物と見なすことにより生じる病態であり、同種造血幹細胞移植の最大の合併症である。急性GVHD予防のためにはシクロスポリン(CsA)、タクロリムス、メトトレキサート(MTX)など様々な免疫抑制剤が使用されているが、現在、

最も標準的に用いられているGVHD予防法は、CsAと短期MTXを併用した方法である。しかし、CsAの至適投与量、目標血中濃度、投与方法、減量法は施設間・原病の状態により様々であるのが実情である。そこで、CsAの最適な投与量、投与方法、目標薬剤濃度についての検討が必要であると考えた。関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移

植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されており、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

また、同種造血幹細胞移植では多くの薬剤を併用するが、CsAはCYP3A4で代謝を受けるため、薬物相互作用をおこす可能性の高い薬剤が多い。さらに、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存も多く、CsAによる毒性の可能性も高くなる。本研究では、同種造血幹細胞移植において、CsAの血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討する。

移植後早期に用いられるCsAの点滴静脈の方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150~300 ng/mlを、持続静注群では250~400 ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられた。この結果に基づいて、我々は、病初期の患者においては450~550 ng/ml、進行期の患者においては250~350 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を行っている。これまでに、病初期の患者については、「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」として検討

した。CsAの目標血中濃度を450~550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名 (CsA500群)と、過去の目標血中濃度を250~350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名 (CsA300群)を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症はCsA500群で27%と、CsA300群の52%よりも有意に低下した ( $P=0.033$ )。CsAの目標血中濃度は多変量解析で補正しても独立して有意な因子であった ( $P=0.039$ )。さらに、慢性GVHDの発症は47%で、CsA300群の73%と比較して有意に少なかった ( $P=0.016$ )。再発はCsA500群で多い傾向が認められたが ( $P=0.069$ )、慢性骨髄性白血病患者を除いて比較すると、その差は縮小し、最終的な無病生存率は同等という結果であった (72% vs. 63%,  $P=0.68$ )。このことから、目標血中濃度を450~550 ng/mlとしたCsAの持続点滴静注は、安全かつ有効性の高いGVHD予防法であると期待できる。本年度は、施設が変わってもその安全性と有効性が変わらないことについて、症例を重ねて検討した。

また、シクロスポリンの投与は、24時間持続静注法で開始しても、経口投与に変更する際に1日2回12時間毎の投与にする必要がある。同じ薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を得るためには、24時間持続投与とした場合の血中濃度は、1日2回経口投与とした場合のトラフ血中濃度の2.55倍となる必要があるとの報告もあるが、その血中濃度を得るために必要な経口投与量について検討した報告はない。現在の日常診療においては、24時間持続静注時の投与量の2倍を経口投与にするように変更しているが、この際のAUCについての評価も不十分である。そのため、シクロスポリンの持続静注からシクロスポリンの経口エマルジョン製剤の内服への投与経路変更時の血中濃

度を測定し、静注から経口投与に変更する際の投与量の妥当性を検討することを目的とし、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の臨床研究を施行した。

## B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的としており、特にCsAについて、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」については、日常診療としてCsAの薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、週2-3回のCsA血中濃度測定を行い、目標血中濃度を上記に設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。対象は同種造血幹細胞移植をCsAと短期MTXのGVHD予防を用いて施行する症例であり、標準リスク群は第一・第二寛解期の急性白血病、第一慢性期の慢性骨髄性白血病、白血化していない骨髄異形成症候群、非悪性疾患と定義した。我々が以前に報告した目標血中濃度を450-550ng/mlとしてCsAの持続静注法を行った症例(コホート2)、それと比較検討した250-350ng/mlを目標として持続静注法を行った症例(コホート1)と、今回、我々の施設で重ねて検討した目標血中濃度を450-550ng/mlとしてCsAの持続静注法を行った症例(コホート3)を比較検討した。gradeII以上の急性GVHDの発症、慢性GVHDの発症、無病生存率などの移植成績を3群間で比較検討した。毒性については、腎機能障害、肝機能障害、TMA(Thrombotic microangiopathy)の発症を評価し、比較検討した。

CsAの投与方法を静注から経口投与に変更

する際には、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要であり、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の研究計画を立案し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行った。対象は、CsA持続静注とメソトレキサートでGVHD予防を受けた造血幹細胞移植患者とした。シクロスポリンの経口エマルジョン製剤であるネオオーラルは、持続静注最終日の投与量の2倍量を2回に等しく分けて12時間ごとに投与した。切り替え前日(day-1)の9:00、15:00、21:00、切り替え日(day0)と切り替え後3~5日目の濃度安定期にそれぞれ、ネオオーラル内服直前(C0)、内服後1時間(C1)、2時間(C2)、3時間(C3)、4時間(C4)、6時間(C6)、12時間(C12)で血中濃度の測定を行った。

### <倫理面への配慮>

「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」については、血中薬物濃度測定も含め、日常診療の範囲であり、日常診療として症例を蓄積している。しかし、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」は日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要であり、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行している。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を

得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合であっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。

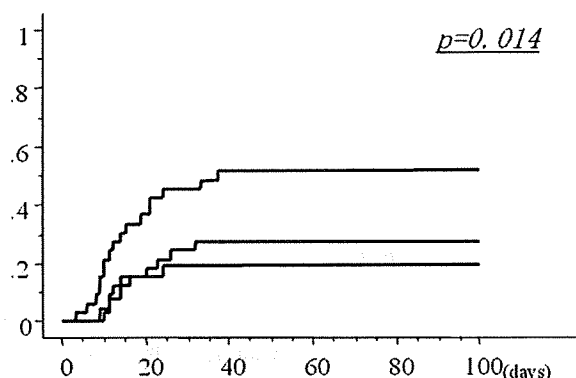
臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

### C. 研究結果、進捗状況

「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」については我々の施設で、26例に対して行った。週2-3回のCsA血中濃度測定を行い、目標血中濃度と実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整し、1、2、3週間後のCsA血中濃度の中央値は350、514、522ng/ml、実投与量の中央値は3.25、4.3、3.75mg/kgであった。今回の症例をコホート3とし、これまでの目標血中濃度を250-350ng/mlを目標として持続静注法を行った症例(コホート1)、450-550ng/mlとしてCsAの持続静注法を行った症例(コホート2)と比較検討した。患者背景は3群で同等であった。毒性として、血清Creが1.5倍以上に上昇する腎障害と高ビリルビン血症(>2 mg/dl)の発症には、3群間に有意差を認めなかった。Grade II以上の急性GVHDの発症はコホート3で19.2%であり、コホート1より有意に少なく、コホート2と同等であった(図1)。慢性GVHDの発症は31.6%で、コホート1より有意に少なく、コホート2と同等であった。無病生存率は、コホート1で63.6%、コホート2は

78.8%、コホート3は88.5%と3群で同等であった。高ビリルビン血症は肝GVHDを発症した1例以外、自然軽快した。Cre上昇も補液や血中濃度の調整でコントロール可能であった。

図1. 「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」におけるII-IV度の急性GVHD発症



コホート1 51.5%、コホート2 27.3%、コホート3 19.2%

持続静注から内服への投与方法の変更時には、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の研究計画(添付)を立案し、倫理委員会の承認を得た。2008年1月から2009年4月までの期間で12人が登録された。CsAはシクロスポリン静注製剤(サンディミュン®)の24時間持続で開始し、生着後ある程度以上食事が取れるようになった時点で、12時間毎1日2回の内服に変更した。内服薬としてはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラル®を使用し、変更時の持続静注量の2倍量を経口投与し、内服開始直前に持続静注を中止した。しかし、実際には3人の患者に変換直後に血中濃度高値のため減量が行われ、1人の患者では静注量と同量への切り替えが行われたにもかかわらず、切り替え後濃度安定期のAUC(AUC<sub>0-12</sub>)は持続静注時のAUC(AUC<sub>0-24</sub>)よりも有意に高値となった(中央値 7508 vs. 6705ng/mlxh, P=0.050)。

AUC<sub>po</sub>/DOSE<sub>po</sub>とAUC<sub>iv</sub>/DOSE<sub>iv</sub>の比で計算されるネオオールのバイオアベイラビリティは中央値で0.685(範囲0.45~1.04)であった。CsAの薬物動態に影響を与えうる因子について解析を行ったところ、経口ポリコナゾールの投与を受けていた患者(n=4)において、それ以外の患者(n=8、経口フルコナゾール、経口イトラコナゾール、ミカファンギン静注のいずれかの投与を受けていた)と比較して有意にバイオアベイラビリティが高値であった(中央値 0.87 vs. 0.54, P=0.017)。CsAの静注から経口投与への変換時には、大部分の患者では1:2の用量変換比が適切であるが、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比が妥当と考えられた。

#### D. 考察

目標血中濃度を450-550ng/mlとしたCsAの持続点滴静注が安全で有効性の高いGVHD予防法であることが再現された。Grade II以上の急性GVHDの発症は19.2%とこれまでと同等に抑えられており、毒性の増加も認められなかった。しかし、一定の割合で毒性を認めているため、今後は毒性を認めた症例についてのさらに詳細な検討や毒性の危険因子の検討を追加したいと考えている。データの解析結果から、再度、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度を設定するとともに、毒性の詳細な評価から毒性対策を検討することを計画している。

CsAの静注から経口への変換においては、大部分の患者では1:2の用量変換比が適切であることを確認した。しかし、経口ポリコナゾールの投与を受けている患者ではより低い変換比で行う必要が考えられたため、追加で検討することを計画中である。

本研究により、同種造血幹細胞移植時の

GVHD予防におけるCsAの使用法の適正化ははかれると考えられる。特に、移植後早期の点滴投与における適正化だけでなく、経口投与への変換時についても評価することにより、長い移植経過を通してのCsAの使用法について検討していくことは、意義が大きい。これにより、GVHD発症率の低下や治療関連死亡の軽減が期待でき、移植成績の向上をもたらすと考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1) 国内

##### 1. 論文発表

1. 大島久美 治験の有害事象の因果関係と重篤度判断 PHAMSTAGE 2009;6:12-19
2. 大島久美、神田善伸 造血幹細胞移植後TMA 検査と技術 2009;37(8):714-718
3. 大島久美 移植前処置における治療関連毒性とその対策 内科 2009;104(2):241-245
4. 大島久美 造血幹細胞移植におけるその他のヘルペス科ウイルス感染対策 化学療法の領域 2009;16(11):100-107

##### 2. 学会発表

1. 大島久美、佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、木村俊一、仲宗根秀樹、奥田慎也、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 500 ng/mlを目標血中濃度としたシクロスポリン(CsA)持続静注の安全性と有効性の検討 第32回日本造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月
2. 木村俊一、大島久美、奥田慎也、佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、仲宗根秀樹、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 同種造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時のシク

ロスポリン薬物動態の検討 第32回日本  
造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月

## 2) 海外

### 1. 論文発表

1. Kimura S, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009 Nov 9.
  2. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group of Cell Therapy. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Am J Hematol. 2009 Dec;84(12):809-14.
  3. Miyamura F, Kako S, Yamagami H, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Aoki S, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Yoshinaga K, Higuchi T, Nishida J, Demitsu T, Kakehashi A, Kanda Y. Successful treatment of young-onset adult T cell leukemia/lymphoma and preceding chronic refractory eczema and corneal injury by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2009 Aug 25.
  4. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Kanda Y. Target blood concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2009 Aug 24.
  5. Kako S, Oshima K, Sato M, Terasako K, Okuda S, Nakasone H, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Kawamura Y, Kiyosaki H, Higuchi T, Nishida J, Konishi F, Kanda Y. Clinical outcome in patients with small intestinal non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009 Oct;50(10):1618-24.
  6. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Nakamura I, Yoshida Y, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. Hematology. 2009 Apr;14(2):73-5.
- ### 2. 学会発表
1. Oshima K. Role of alemtuzumab in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. BIT Life Sciences' 1st annual International Congress of Antibody 2009 Beijing 2009年5月
- ### F. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

抗真菌薬の薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究分担者 伊豆津 宏二 NTT東日本関東病院 血液内科 医長  
研究代表者 大島(金子)久美 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 助教

### 研究要旨

化学療法や造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者は、深在性真菌症の頻度が最も高く、一旦発症したのちの予後も不良である。そのため、真菌感染症対策が重要になる。有効な抗真菌対策を行うために、抗真菌剤の血中濃度モニタリングを行い、薬物治療モニタリングの導入を検討した。

まず、イトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週1回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、血中濃度と有効性・安全性との関連性を検討することを目的として、「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」の臨床研究計画を立案し、倫理委員会の承認を得た。主に、イトラコナゾール内用液の内服が継続できる自家末梢血幹細胞移植症例を対象として、これまでに6症例の検討を行った。嘔気のため数日間内服困難となった症例は認められたが、ほとんどの症例で継続投与が可能であったが、予防内服2週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に、血中濃度が低くなる傾向が認められた。全症例で、深在性真菌症の発症は認めていないが、血中濃度低下時に、好中球減少症時の侵襲性肺アスペルギルス症予防に必要な血中濃度として十分でないレベルまで低下している症例を認めた。今後、症例を蓄積し、更なる検討が必要と考える。

また、「注射用アムホテリシンBリポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度と有効性・安全性の検討」として、L-AMBの血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討する臨床研究を立案した。これまで、L-AMBの血中濃度が検討された報告はほとんどなく、L-AMBの血中濃度と、L-AMBの有効性や安全性の関係は検討されていない。現在、倫理委員会申請中で、承認を得次第、臨床研究を開始する予定である。

#### A. 研究目的

化学療法や造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者は、深在性真菌症の頻度が最も高く、一旦発症したのちの予後も不良である。これは遷延性好中球減少や細胞性免疫不全などの危険因子に加え、粘膜バリアの破壊、臓器障害、その他の合併症、併用薬との相互作用など、様々な要因と関連がある。また、環境因

子も重要であり、深在性真菌症のリスクを評価するためには、施設ごとの疫学データが必要になる。深在性真菌症の発症リスクや、発症後の予後に応じた対策が極めて重症であり、リスクに応じて標的治療、経験的治療、予防投与が用いられる。一旦発症すると治療に難渋し致死率が非常に高いことから、リスクの高い症例については、予防投与が必要になる。