

カンサイダス点滴静注用50mg

カンサイダス点滴静注用70mg

## 第2部(モジュール2)

### CTDの概要(サマリー)

#### 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

- 薬理 -

MSD株式会社

## 目次

	頁
図一覧.....	2
2.6.1 緒言.....	3

図一覧

頁

図 2.6.1: 1 カスポファンギン酢酸塩の化学構造..... 3

### 2.6.1 緒言

カスポファンギンは真菌 *Glarea lozoyensis* 由来のリポペプチド発酵産物である pneumocandin B<sub>0</sub> の半合成誘導体であり、キャンディン系抗真菌薬に属する。カスポファンギンの化学構造を[図 2.6.1: 1]に示す。

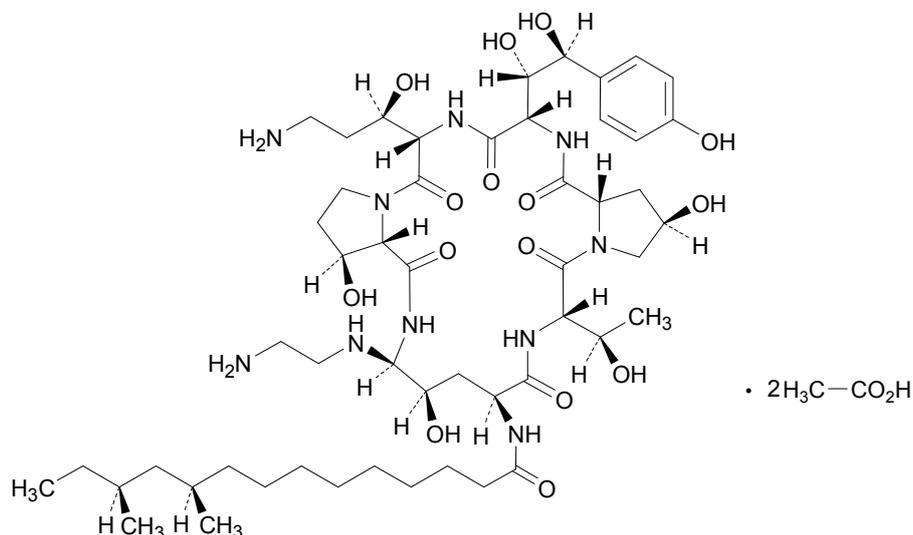


図 2.6.1: 1 カスポファンギン酢酸塩の化学構造

カスポファンギンは、真菌の細胞壁の構成成分である  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害する。ヒトを含む哺乳動物の細胞では、 $\beta$ -(1,3)-D-グルカンが合成されないことから、この作用は真菌に特異的である。カスポファンギンは *in vitro* において、アスペルギルス属及びカンジダ属の臨床分離株を含む多数の真菌に対して抗真菌作用を示した。また、アムホテリシン B、フルコナゾール、フルシトシン等に対して耐性を示すカンジダ分離株に対しても抗真菌作用を示した。加えて、カスポファンギンは、肺アスペルギルス症、播種性アスペルギルス症、播種性カンジダ症あるいは口腔咽頭及び消化器カンジダ症の動物モデルにおいても抗真菌作用を示した。

カスポファンギン酢酸塩は、2000年12月に世界初のキャンディン系の抗真菌剤として、メキシコで承認を得ている。本邦において、今回、以下の適応症について申請を行う。

- 1) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
- 2) カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
  - ・ 食道カンジダ症
  - ・ 侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）
  - ・ アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）

## 目次

	頁
表一覧 .....	4
図一覧 .....	8
略号及び用語の定義 .....	10
2.6.2.1 まとめ .....	11
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 .....	11
2.6.2.1.1.1 <i>In vitro</i> 試験 .....	11
2.6.2.1.1.1.1 作用機序 .....	11
2.6.2.1.1.1.2 感受性試験 .....	11
2.6.2.1.1.1.3 抗真菌作用に及ぼす培養条件の影響 .....	12
2.6.2.1.1.1.4 殺菌作用 .....	12
2.6.2.1.1.1.5 持続的抗真菌作用 (post-antifungal effect、PAFE) .....	12
2.6.2.1.1.1.6 耐性発現に関する検討 .....	12
2.6.2.1.1.2 <i>In vivo</i> 試験 .....	12
2.6.2.1.1.2.1 疾患動物モデルにおける抗真菌作用 .....	12
2.6.2.1.1.2.2 アゾール系抗真菌薬耐性株に対する抗真菌作用 .....	12
2.6.2.1.1.2.3 抗真菌作用と相関する薬物動態 (PK) パラメータの検討 .....	13
2.6.2.1.1.2.4 他の抗真菌薬との併用 .....	13
2.6.2.1.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験 .....	13
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 .....	14
2.6.2.2.1 <i>In vitro</i> 試験 .....	14
2.6.2.2.1.1 作用機序 .....	14
2.6.2.2.1.1.1 <i>Aspergillus fumigatus</i> 及び <i>Candida albicans</i> の $\beta$ -(1,3)-D-グルカ ン合成に対する阻害作用 .....	14
2.6.2.2.1.1.2 真菌の形態変化 .....	16
2.6.2.2.1.2 感受性試験 .....	21
2.6.2.2.1.2.1 アスペルギルス属保存株に対する抗真菌作用 .....	21
2.6.2.2.1.2.2 酵母 (カンジダ属及びクリプトコックス属) に対する抗真菌 作用 .....	24
2.6.2.2.1.2.3 アスペルギルス属以外の糸状菌及び二形性真菌に対する抗真 菌作用 .....	31
2.6.2.2.1.2.4 日本で分離された主要真菌に対するカスポファンギンの抗真 菌作用 .....	33
2.6.2.2.1.3 抗真菌作用に及ぼす培養条件 (血清蛋白質添加) の影響 .....	37
2.6.2.2.1.4 殺菌作用 .....	38
2.6.2.2.1.5 持続的抗真菌作用 (post-antifungal effect、PAFE) の検討 .....	40

2.6.2.2.1.6	耐性発現に関する検討	41
2.6.2.2.2	<i>In vivo</i> 試験	43
2.6.2.2.2.1	アスペルギルス感染症モデルにおける抗真菌作用	43
2.6.2.2.2.1.1	C5欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価	43
2.6.2.2.2.1.2	顆粒球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価	44
2.6.2.2.2.1.3	汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価	45
2.6.2.2.2.1.4	慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価	46
2.6.2.2.2.1.5	汎血球減少動物を用いた肺アスペルギルス症モデルにおける評価	48
2.6.2.2.2.2	カンジダ感染症モデルにおける抗真菌作用	51
2.6.2.2.2.2.1	免疫正常又はC5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける生存率による評価	51
2.6.2.2.2.2.2	C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数による評価	52
2.6.2.2.2.2.3	免疫正常又は顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価	61
2.6.2.2.2.2.4	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価	64
2.6.2.2.2.2.5	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価	66
2.6.2.2.2.2.6	マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける評価	71
2.6.2.2.2.3	クリプトコックス感染症モデルにおける抗真菌作用	73
2.6.2.2.2.4	アゾール系抗真菌薬耐性株を含む各種カンジダ属に対する抗真菌作用	75
2.6.2.2.2.5	抗真菌作用と相関する薬物動態 (PK) パラメータの検討	77
2.6.2.2.2.5.1	単回投与時の抗真菌作用の用量依存性と血中薬物濃度の比較	77
2.6.2.2.2.5.2	抗真菌作用と相関する PK/薬力学 (PD) パラメータの検討	79
2.6.2.2.2.5.3	抗真菌作用と AUC/MIC の相関性の検討	81
2.6.2.2.2.6	他の抗真菌薬との併用	83
2.6.2.2.2.6.1	播種性アスペルギルス症モデルにおける評価	83
2.6.2.2.2.6.2	播種性カンジダ症モデルにおける評価	84
2.6.2.2.2.6.3	播種性クリプトコックス症モデルにおける評価	85
2.6.2.3	副次的薬理試験	87
2.6.2.3.1	溶血作用	87
2.6.2.3.2	ヒスタミン遊離作用	87
2.6.2.3.3	各種酵素及び受容体に対する作用	88

2.6.2.4	安全性薬理試験.....	92
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験.....	93
2.6.2.6	考察及び結論.....	94
2.6.2.6.1	作用機序及び耐性について.....	94
2.6.2.6.2	国内外の臨床分離株のカスポファンギンに対する感受性の比較.....	95
2.6.2.6.3	臨床試験との関連性について.....	96
2.6.2.6.3.1	MIC とヒト血中薬物濃度の比較.....	96
2.6.2.6.3.2	疾患動物モデルにおける作用用量と臨床用法・用量の比較.....	97
2.6.2.6.4	類薬との抗真菌作用の比較.....	99
2.6.2.6.5	副次的薬理試験及び安全性薬理試験について.....	102
2.6.2.7	図表.....	102
2.6.2.8	参考文献.....	102

表一覧

	頁
表 2.6.2: 1	アスペルギルス属保存株のカスポファンギンに対する感受性..... 21
表 2.6.2: 2	CLSI M38-P 法により測定したアスペルギルス属の海外保存株のカスポファンギンに対する感受性..... 23
表 2.6.2: 3	ディスク寒天拡散法により測定した <i>A. fumigatus</i> 保存株のカスポファンギン及び AmB に対する感受性..... 24
表 2.6.2: 4	酵母の海外保存臨床分離株のカスポファンギン及び AmB に対する感受性..... 25
表 2.6.2: 5	<i>C. dubliniensis</i> の海外保存臨床分離株 (71 株) の抗真菌薬に対する感受性..... 26
表 2.6.2: 6	カンジダ属の海外新鮮臨床分離株のカスポファンギン、AmB 及び FCZ に対する感受性..... 27
表 2.6.2: 7	抗真菌薬に耐性の酵母のカスポファンギン及び AmB に対する感受性..... 29
表 2.6.2: 8	カスポファンギンと AmB を併用したときの <i>A. fumigatus</i> における FIC、並びに <i>C. albicans</i> 及び <i>Cr. neoformans</i> における FFC..... 31
表 2.6.2: 9	アスペルギルス属以外の糸状菌に対するカスポファンギンの抗真菌作用..... 31
表 2.6.2: 10	アスペルギルス属以外の糸状菌及び二形性真菌に対するカスポファンギンの抗真菌作用..... 32
表 2.6.2: 11	国内保存臨床分離株 (アスペルギルス属) に対するカスポファンギン、AmB 及び ITCZ の抗真菌作用..... 34
表 2.6.2: 12	国内保存臨床分離株 (カンジダ属) に対するカスポファンギン、AmB 及び FCZ の抗真菌作用..... 34
表 2.6.2: 13	国内第Ⅲ相臨床試験において分離された新鮮臨床分離株 (アスペルギルス属) に対する抗真菌作用..... 36
表 2.6.2: 14	国内第Ⅲ相臨床試験において分離された新鮮臨床分離株 (カンジダ属) に対する抗真菌作用..... 36
表 2.6.2: 15	<i>C. albicans</i> のカスポファンギン及び AmB に対する感受性に及ぼすマウス及びヒト血清添加の影響..... 37
表 2.6.2: 16	カスポファンギンによる <i>C. albicans</i> 及び <i>C. tropicalis</i> の殺菌速度及び殺菌時間.... 38
表 2.6.2: 17	カスポファンギン存在下で <i>C. albicans</i> を継代培養したときの MIC 及び MFC 値の推移..... 41
表 2.6.2: 18	<i>C. albicans</i> のカスポファンギンとの継代培養前及び終了後の MIC 及び MFC 値の推移..... 42
表 2.6.2: 19	C5 欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける種々の用法を用いたときの抗真菌作用..... 43
表 2.6.2: 20	顆粒球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、5 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値..... 44
表 2.6.2: 21	汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、14 日間反

	復腹腔内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値.....	45
表 2.6.2: 22	慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存率.....	47
表 2.6.2: 23	慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 及び ED <sub>90</sub> 値.....	47
表 2.6.2: 24	非線形回帰分析による用量反応曲線のパラメータ.....	50
表 2.6.2: 25	免疫正常及び C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復投与時の感染 21 日後の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値.....	51
表 2.6.2: 26	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 4 日間反復投与時の感染 7 日後の腎臓内生菌数.....	53
表 2.6.2: 27	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 4 日間反復投与時の感染 7 日後の腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	54
表 2.6.2: 28	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、2 日間反復投与時の感染 4 日後の腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	54
表 2.6.2: 29	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移.....	55
表 2.6.2: 30	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、14 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移.....	56
表 2.6.2: 31	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、14 日間反復腹腔内投与時の感染 7 日後の腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	56
表 2.6.2: 32	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の感染 7 日後の腎臓内生菌数.....	57
表 2.6.2: 33	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の感染 7 日後の腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	57
表 2.6.2: 34	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、2 日間反復投与時の種々の投与経路による感染 4 日後の腎臓内生菌数.....	58
表 2.6.2: 35	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、2 日間反復投与時の種々の投与経路による腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	59
表 2.6.2: 36	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、2 日間反復腹腔内投与時の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数、並びに ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	60
表 2.6.2: 37	免疫正常及び顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値.....	61
表 2.6.2: 38	免疫正常及び顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	63
表 2.6.2: 39	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	65
表 2.6.2: 40	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔	

	内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値.....	65
表 2.6.2: 41	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数.....	67
表 2.6.2: 42	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数に基づく ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	67
表 2.6.2: 43	Th 細胞欠損マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の口腔内生菌数.....	71
表 2.6.2: 44	無菌免疫正常マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、15 日間反復腹腔内投与時の糞中生菌数.....	73
表 2.6.2: 45	C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 値.....	74
表 2.6.2: 46	C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおける 1 日 2 回、8 日間反復腹腔内投与時の臓器内生菌数.....	74
表 2.6.2: 47	FCZ 耐性株を含む各種カンジダ属による C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED <sub>90</sub> 及び ED <sub>99</sub> 値.....	76
表 2.6.2: 48	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の腎臓内生菌数.....	78
表 2.6.2: 49	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の血漿中薬物濃度.....	78
表 2.6.2: 50	C5 欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の 1 日 1 回、5 日間反復腹腔内併用投与時の生存率.....	83
表 2.6.2: 51	C5 欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるカスポファンギン及び AmB の 1 日 1 回、5 日間反復腹腔内単独投与時の生存率に基づく ED <sub>50</sub> 及び ED <sub>90</sub> 値.....	84
表 2.6.2: 52	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の腎臓内生菌数.....	84
表 2.6.2: 53	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンと FCZ の 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の腎臓内生菌数.....	85
表 2.6.2: 54	C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の脾臓内及び脳内生菌数.....	86
表 2.6.2: 55	C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおけるカスポファンギンと FCZ の 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の脾臓内及び脳内生菌数.....	86
表 2.6.2: 56	各種酵素に対するカスポファンギンの作用.....	88
表 2.6.2: 57	各種受容体に対するカスポファンギンの作用.....	89
表 2.6.2: 58	国内外の臨床分離株のカスポファンギンに対する感受性.....	96
表 2.6.2: 59	主要な真菌感染動物モデルにおける成績.....	98

表 2.6.2: 60 主要な原因真菌の種々の抗真菌薬に対する感受性の比較..... 100  
表 2.6.2: 61 主要な真菌感染動物モデルにおける種々の抗真菌薬の抗真菌作用の比較..... 101

図一覧

	頁
図 2.6.2: 1	カスポファンギンの <i>A. fumigatus</i> MF4839 由来 $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用..... 15
図 2.6.2: 2	カスポファンギンの <i>C. albicans</i> MY1208 由来 $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用..... 15
図 2.6.2: 3	カスポファンギンにより種々の時間処理した <i>A. fumigatus</i> の顕微鏡写真..... 17
図 2.6.2: 4	カスポファンギン処理後、生細胞染色色素である CFDA により染色した <i>A. fumigatus</i> の顕微鏡写真..... 18
図 2.6.2: 5	カスポファンギン処理後、死細胞染色色素である DiBAC <sub>4</sub> (3)により染色した <i>A. fumigatus</i> の顕微鏡写真..... 19
図 2.6.2: 6	カスポファンギン処理後、各種染色色素により染色した <i>C. albicans</i> の顕微鏡写真..... 20
図 2.6.2: 7	<i>C. albicans</i> に対するカスポファンギンの殺菌作用の濃度及び時間依存性..... 39
図 2.6.2: 8	<i>C. tropicalis</i> に対するカスポファンギンの殺菌作用の濃度及び時間依存性..... 39
図 2.6.2: 9	カスポファンギンで 0.5 時間処理した後の <i>C. albicans</i> の生菌数の推移..... 40
図 2.6.2: 10	汎血球減少ラット肺アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、10 日間反復投与時の生存率 (AmB との比較) ..... 49
図 2.6.2: 11	汎血球減少マウス肺アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内投与時の肺内生菌数 (MCFG との比較) ..... 50
図 2.6.2: 12	C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移..... 56
図 2.6.2: 13	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数..... 64
図 2.6.2: 14	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンの 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存曲線..... 68
図 2.6.2: 15	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける AmB の 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存曲線..... 68
図 2.6.2: 16	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける FCZ の 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存曲線..... 69
図 2.6.2: 17	慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、6 日間反復静脈内投与時の腎臓内生菌数..... 70
図 2.6.2: 18	Th 細胞欠損マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の糞中生菌数..... 72
図 2.6.2: 19	免疫正常マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数と PK/PD パラメータとの相関性..... 80
図 2.6.2: 20	汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数と投与用量又

は fAUC/MIC との相関性 .....	82
図 2.6.2: 21 真菌細胞における $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成 .....	95
図 2.6.2: 22 カスポファンギンの作用機序 (推定) .....	95

略号及び用語の定義

略号	定義	
カスポファンギン	Caspofungin	開発番号：MK-0991、L-743872又はL-000743872
AmB	Amphotericin B	アムホテリシン B
AUC	Area under the concentration-time curve	血中薬物濃度—時間曲線下面積
C5	Complement component 5	補体第5成分
CFU	Colony forming units	コロニー形成単位
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準委員会
ED	Effective dose	作用用量
5-FC	5-fluorocytosine	フルシトシン
FCZ	Fluconazole	フルコナゾール
hERG	Human ether-á-go-go-related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	Inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
L-AmB	Amphotericin B lipid complex	AmB のリボソーム複合体
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MEC	Minimum effective concentration	最小作用濃度
MFC	Minimum fungicidal concentration	最小殺真菌濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	Minimum inhibitory concentration 50%	50%以上の株の発育を阻止する濃度
MIC <sub>90</sub>	Minimum inhibitory concentration 90%	90%以上の株の発育を阻止する濃度
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards	米国臨床検査標準委員会
PAFE	Post-antifungal effect	持続的抗真菌作用
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDA	Potato dextrose agar	ポテトデキストロース寒天
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SDA	Sabouraud dextrose agar	サブローデキストロース寒天
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール
YNB	Yeast nitrogen base	酵母ニトロゲンベース

### 2.6.2.1 まとめ

カスポファンギンは、真菌 *Glarea lozoyensis* 由来のリポペプチド発酵産物であるニューモカンジン B<sub>0</sub> (pneumocandin B<sub>0</sub>) の半合成誘導体であり[資料4.3: 1]、キャンディン系抗真菌薬に属する。カスポファンギンは下記に示すとおり、アスペルギルス属及びカンジダ属の臨床的に重要な病原真菌に対し、*in vitro* 及び *in vivo* において、抗真菌作用を示した。

#### 2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

##### 2.6.2.1.1.1 *In vitro* 試験

##### 2.6.2.1.1.1.1 作用機序

カスポファンギンは、真菌の細胞壁の構成成分である  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害した。すなわち、カスポファンギンは *Aspergillus fumigatus* 及び *Candida albicans* の膜標本におけるウリジン二リン酸-グルコースから  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンへのグルコースの酵素的転移を阻害し、その50%阻害濃度は、それぞれ9.6及び0.6 nM であった。

*C. albicans* 及び *A. fumigatus* に対するカスポファンギンの抗真菌作用を、色素による生細胞測定法及び顕微鏡を用いて形態学的に検討した。その結果、カスポファンギンの処理により、*C. albicans* においては著しい形態変化を伴う細胞死が誘導された。*A. fumigatus* においては菌糸の先端及び分岐部の多くの細胞が平坦かつ透明化し、溶菌した像が認められた。

##### 2.6.2.1.1.1.2 感受性試験

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が提唱する微量液体希釈法を用いて、カスポファンギンの糸状菌及び酵母に対する抗真菌作用を検討した。その結果、国内又は海外で分離された臨床的に分離頻度の高い菌種に対するカスポファンギンの、90%以上の菌株の発育が阻止される濃度 (MIC<sub>90</sub>値) は、*A. fumigatus* 0.25~0.5、*A. niger* 0.23、*C. albicans* 0.5~1、*C. tropicalis* 0.5~2、*C. glabrata* 0.5~2、*C. krusei* 2、*C. lusitaniae* 0.5、*C. parapsilosis* 0.5~>8及び *C. guilliermondii* 2.0~>8  $\mu\text{g/mL}$  であった。それら臨床的に分離頻度が高い菌種のカスポファンギンに対する感受性には、国内及び海外で大きな差は認められなかった。

また、カスポファンギンの抗真菌作用を類薬と比較した。その結果、キャンディン系抗真菌薬に対する感受性が低いことが報告されている *C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* を除く臨床的に分離頻度の高いアスペルギルス属又はカンジダ属に対する、カスポファンギンの幾何平均最小作用濃度 (MEC 値) /最小発育阻止濃度 (MIC 値)は、アムホテリシン B (AmB)、フルコナゾール (FCZ) 及びイトラコナゾール (ITCZ) と比較して、ほぼ同等か小さく、ミカファンギン (MCFG) 及びボリコナゾールよりも大きかった。

さらに、AmB、FCZ 及びフルシトシン耐性の酵母は、カスポファンギンに感受性を示したが、キャンディン系抗真菌薬に耐性の酵母は、カスポファンギンに対しても低感受性であった。

*In vitro* においてカスポファンギンと AmB を併用したときの *A. fumigatus*、*C. albicans* 及び *Cryptococcus neoformans* に対する抗真菌作用を検討した。その結果、これらの菌種においては、カスポファンギンと AmB の併用により拮抗作用は認められず、相加又は相乗効果を示唆する

結果が得られた。

#### 2.6.2.1.1.1.3 抗真菌作用に及ぼす培養条件の影響

カスポファンギンの *C. albicans* に対する抗真菌作用に及ぼす血清蛋白質の添加の影響を検討した結果、ヒト血清を50%まで添加しても明らかな影響は認められなかった。

#### 2.6.2.1.1.1.4 殺菌作用

*C. albicans* 及び *C. tropicalis* に対するカスポファンギンの殺菌作用を検討した結果、99%殺菌に要した培養時間は5.4～8.5時間であった。

#### 2.6.2.1.1.1.5 持続的抗真菌作用 (post-antifungal effect、PAFE)

カスポファンギンの *C. albicans* に対する PAFE を検討した結果、MIC 値以上の濃度で15分から1時間作用させることにより、12時間以上の抗真菌作用の持続が認められた。

#### 2.6.2.1.1.1.6 耐性発現に関する検討

*C. albicans* に対するカスポファンギンの耐性発現誘導作用について検討した。MIC 値以下のカスポファンギンとともに継代培養したが、MIC 及び最小殺真菌濃度 (MFC) 値の有意な上昇は認められなかった。

#### 2.6.2.1.1.2 *In vivo* 試験

##### 2.6.2.1.1.2.1 疾患動物モデルにおける抗真菌作用

免疫正常又は免疫抑制動物における、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症、播種性カンジダ症、並びに口腔咽頭及び消化器カンジダ症に対する各種疾患動物モデルを用いて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。カスポファンギンを1日1回、静脈内又は腹腔内に単回又は反復投与したときの、生存率又は臓器内生菌数に基づく作用用量 (ED<sub>50</sub>値、ED<sub>99</sub>値等) は、多くの真菌感染動物モデルで1 mg/kg 以下であり、推奨臨床用量 (体重を50 kg としたとき、推奨臨床用量である50及び70 mg は、それぞれ1及び1.4 mg/kg に相当) と比較して同等か小さかった。

各種真菌感染動物モデルにおけるカスポファンギンの抗真菌作用を類薬と比較した。カスポファンギンの作用用量は、類薬である MCFG、AmB、AmB のリポソーム複合体 (L-AmB) 及び FCZ と比較して、同等か又は小さかった。

##### 2.6.2.1.1.2.2 アゾール系抗真菌薬耐性株に対する抗真菌作用

アゾール系抗真菌薬に耐性のカンジダ属による播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。カスポファンギンは FCZ 耐性 *C. tropicalis* 及び *C. krusei* によるマウス播種性カンジダ症モデルにおいて、FCZ 感受性株と同等の抗真菌作用を示した。

#### 2.6.2.1.1.2.3 抗真菌作用と相関する薬物動態 (PK) パラメータの検討

マウス播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを単回投与したときの、抗真菌作用の用量依存性と血中薬物濃度を比較した。カスポファンギンの0.25~2.0 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、いずれの用量においても、投与6時間後までに腎臓内生菌数が90%以上減少し、そのときのカスポファンギンの血漿中濃度は0.20 µg/mL 以上であり、MIC 値 (0.25 µg/mL) と同等かそれ以上であった。また、0.25、0.5及び1.0 mg/kg 投与時では、それぞれ投与24、24及び30時間後で血漿中薬物濃度は MIC 値を下まわったが、72時間後まで生菌数の減少が持続した。

カスポファンギンの抗真菌作用と相関する PK/薬力学 (PD) パラメータを検討した。その結果、マウス播種性カンジダ症モデルにおいて、腎臓内生菌数に基づく抗真菌作用と最も相関する PK/PD パラメータは、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) /MIC であった。

#### 2.6.2.1.1.2.4 他の抗真菌薬との併用

マウス播種性アスペルギルス症、カンジダ症及びクリプトコックス症モデルを用いて、カスポファンギンと AmB 又は FCZ との併用による抗真菌作用を検討した。その結果、併用による拮抗作用は認められず、また、明らかな相乗作用を示す結果も得られなかった。

#### 2.6.2.1.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験

カスポファンギンはヒトの推定血漿中濃度の範囲において、ヒトの赤血球に対して溶血作用を示さなかった。イヌ及びアカゲザルを用いた試験において、カスポファンギンの忍容性は良好であった。カスポファンギンに副次的な酵素阻害作用及び受容体結合能は認められなかった。ラット及びアカゲザルにおいて、カスポファンギンの急速静脈内投与により内在性ヒスタミンの遊離による症状がみられた。アカゲザルでは、点滴静脈内投与することによりこの症状はみられなくなった。カスポファンギンに対する感受性はラットで高く、点滴静脈内投与してもヒスタミン遊離による症状が減弱したのみであった。*In vitro* 試験において、ラット腹腔の肥満細胞では、ヒトの肥満細胞に比べてはるかに低い濃度でヒスタミンの遊離を惹起した。カスポファンギンは *in vitro* でヒトの好塩基球、肺及び皮膚の肥満細胞に対してごく軽度の影響しか示さず、ヒトでヒスタミン遊離による症状が発現する可能性は、ラットに比べて低いと考えられた。

安全性薬理試験として、CHO-K1細胞の hERG チャネルに及ぼす影響、イヌの心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響並びにマウスの中枢神経系及び消化器系に及ぼす影響を検討した結果、カスポファンギンに意義ある作用は認められなかった。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

### 2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

#### 2.6.2.2.1.1 作用機序

##### 2.6.2.2.1.1.1 *Aspergillus fumigatus* 及び *Candida albicans* の $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成に対する阻害作用（評価[資料4.2.1.1.1: F5] [資料4.2.1.1.2: F4]）

*A. fumigatus* MF4839及び*C. albicans* MY1208の膜標品を用いて、カスポファンギンの $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成に対する阻害作用を検討した。

#### 方法

*A. fumigatus* : マイクロタイタープレートに、終濃度0.00064~2  $\mu$ M (0.00078~2.4  $\mu$ g/mL) のカスポファンギン又は溶媒 (水)、*A. fumigatus* MF4839由来膜結合型酵素標品、ウリジン二リン酸 (UDP)-グルコース、UDP-[6,  $^3$ H]-グルコースを含む反応液を加え、室温 (22°C) で150分間インキュベートした。トリクロロ酢酸 (TCA) を加え、反応を停止させ、不溶性生成物の放射活性を液体シンチレーションカウンターにより計測した。

*C. albicans* : マイクロタイタープレートに、終濃度0.005~1.5  $\mu$ M (0.0061~1.8  $\mu$ g/mL) のカスポファンギン又は溶媒 (2.5%ジメチルスルホキシド、DMSO)、*C. albicans* MY1208由来膜結合型酵素標品、UDP-グルコース、UDP-[6,  $^3$ H]-グルコースを含む反応液を加え、24°C で60分間インキュベートした。TCA を加え、反応を停止させ、不溶性生成物の放射活性を液体シンチレーションカウンターにより計測した。

UDP-グルコースの  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンへの取込みに対するカスポファンギンの50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を算出した。

#### 成績

*A. fumigatus* 及び *C. albicans* の膜標品において、カスポファンギンは UDP-グルコースから $\beta$ -(1,3)-D-グルカンへのグルコースの酵素的転移を阻害し、そのときの IC<sub>50</sub>値は、それぞれ9.6及び0.6 nM (11.7及び0.73 ng/mL) であった[図2.6.2: 1][図2.6.2: 2]。

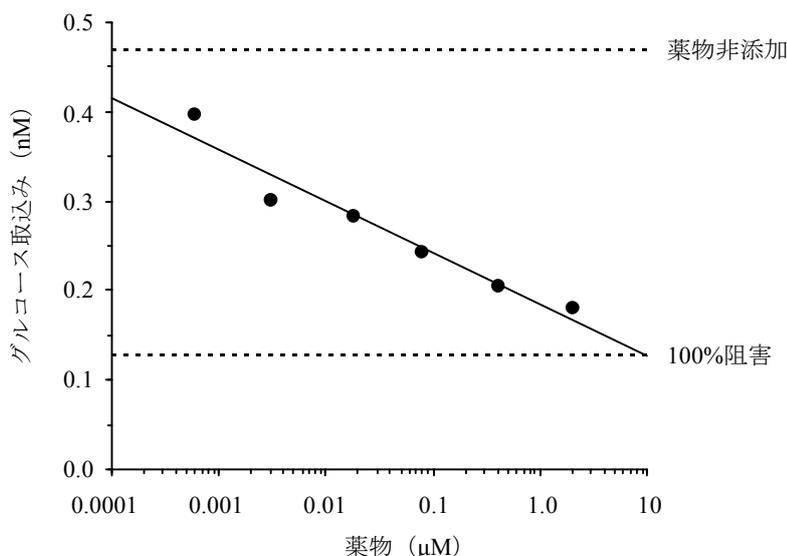


図 2.6.2: 1 カスポファンギンの *A. fumigatus* MF4839 由来  $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用 (評価[資料 4.2.1.1.1: F5])

カスポファンギンの類薬である pneumocandin A<sub>0</sub> (15  $\mu$ M) を添加したときのグルコース取込み量 (0.12 nM, n = 2) を100%阻害とし、被験薬物非添加時 (0.47 nM, n = 8) との中央値を50%阻害率として、最小二乗法により IC<sub>50</sub>値を算出した。  
 評価[資料4.2.1.1.1: F5]、9頁の Figure 1 を変更して示した。

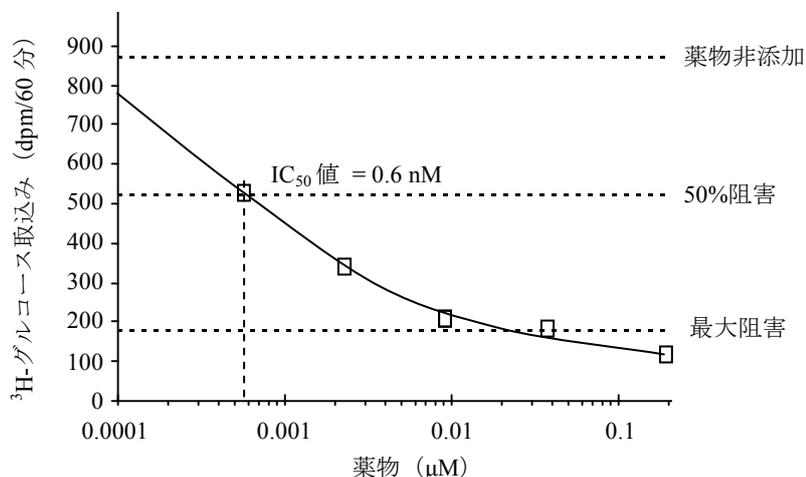


図 2.6.2: 2 カスポファンギンの *C. albicans* MY1208 由来  $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素に対する阻害作用 (評価[資料 4.2.1.1.2: F4])

カスポファンギンの類薬である pneumocandin A<sub>0</sub>及び pneumocandin B<sub>0</sub>による最大阻害率が約80%であったことから、80%阻害を最大値とし、被験薬物非添加時の<sup>3</sup>H-グルコース取込み量との中央値を50%阻害率として、IC<sub>50</sub>値を算出した。  
 評価[資料4.2.1.1.2: F4]、8頁の FIGURE 1 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.1.1.2 真菌の形態変化（評価[資料4.2.1.1.3: F6]）

蛍光色素を用いる生細胞測定法及びノマルスキー微分干渉顕微鏡を用いて、*A. fumigatus* MF5668及び*C. albicans* MY1055に対するカスポファンギンの抗真菌作用及び形態に及ぼす影響を検討した。

##### 方法

*A. fumigatus* MF5668 及び *C. albicans* MY1055 を 0.165 M MOPS（3-(*N*-morpholino) propane-sulfonic acid、pH 7.0) 添加 RPMI-1640 培地中で、それぞれ 0.3 及び 0.2 µg/mL の被験薬物又は溶媒（蒸留水）とともに、37°C にて *A. fumigatus* では 3～15 時間、*C. albicans* では 15 時間培養した。細胞を洗浄後、0.1 M MOPS 緩衝液中に懸濁した。生細胞の染色には、50 µg/mL の CFDA（5,(6)-carboxyfluorescein diacetate）色素を添加し、遮光下で 37°C にて 45 分間振盪培養した。また、死細胞の染色には、2 µg/mL の DiBAC<sub>4</sub>(3)（bis-(1,3-dibutylbarbituric acid) trimethine oxonol）色素又は SYBR Green I（2-[*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-propylamino]-4-[2,3-dihydro-3-methyl-(benzo-1,3-thiazol-2-yl)-methylidene]-1-phenyl-quinolinium）色素を添加し、遮光下で、それぞれ室温及び 4°C にて 1 時間振盪培養した。なお、CFDA 色素は細胞に取り込まれた後、エステラーゼにより分解され、細胞膜が正常であれば細胞内に留まり、生細胞を染色する。DiBAC<sub>4</sub>(3) 色素は生細胞には取り込まれず、死細胞では細胞膜の細胞質側に存在するリン脂質に結合して染色する。SYBR Green I 色素は生細胞にはほとんど取り込まれず、死細胞では核及びミトコンドリアの DNA に結合して染色する。染色した真菌細胞の顕微鏡写真をノマルスキー微分干渉機能付き落射蛍光顕微鏡を用いて撮影した。

##### 成績

*A. fumigatus* においては、0.3 µg/mL のカスポファンギンの処理により、菌糸の先端部及び分岐部の多くの細胞が平坦かつ透明化し、溶菌した像が認められた[図 2.6.2: 3][図 2.6.2: 4][図 2.6.2: 5]。また、それらの細胞は生細胞染色色素（CFDA）では全く染色されないか、ほとんど染色されなかったのに対して[図 2.6.2: 4]、死細胞染色色素（DiBAC<sub>4</sub>(3)）では鮮明に染色された[図 2.6.2: 5]。

*C. albicans* においては、0.2 µg/mL のカスポファンギンの処理により、著しい形態変化を伴う、溶菌像が認められた[図 2.6.2: 6]。また、生細胞染色色素（CFDA）による染色細胞が減少し、死細胞染色色素（DiBAC<sub>4</sub>(3) 及び SYBR Green I）による染色細胞が増加していた[図 2.6.2: 6]。

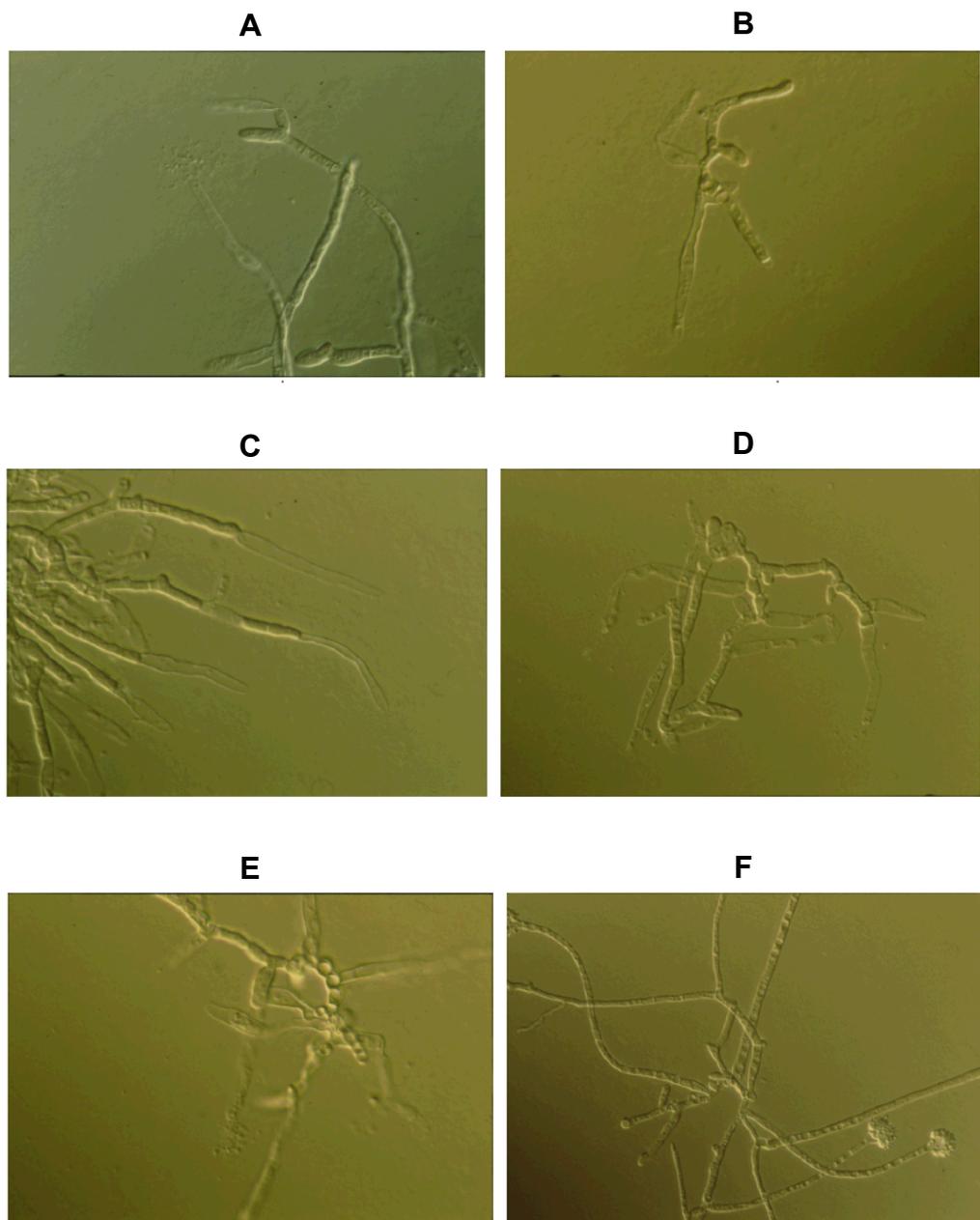


図 2.6.2: 3 カスポファンギンにより種々の時間処理した *A. fumigatus* の顕微鏡写真

カスポファンギン存在下で3 (A)、6 (B)、9 (C)、12 (D) 及び 15 (E) 時間、又はカスポファンギン非存在下 (F) で23時間培養した。  
評価[資料4.2.1.1.3: F6]、38頁の Figure 10を変更して示した。

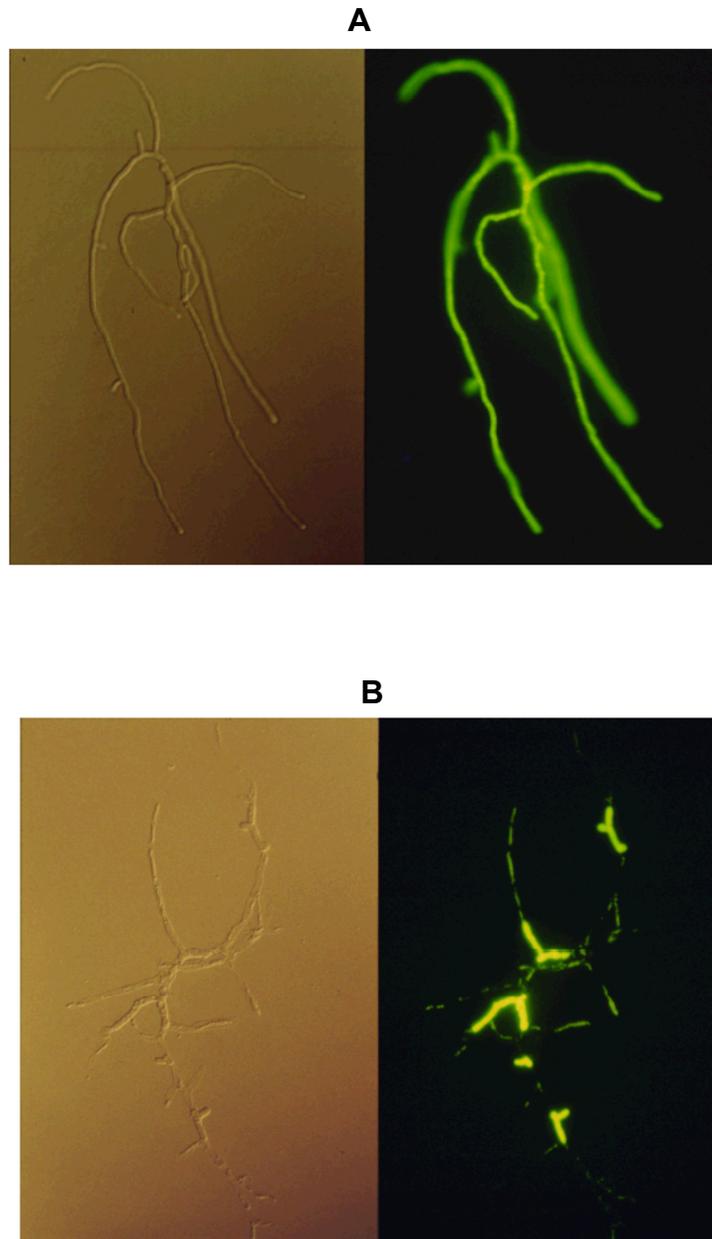


図 2.6.2: 4 カスポファンギン処理後、生細胞染色色素である CFDA により染色した *A. fumigatus* の顕微鏡写真

カスポファンギン非存在下 (A) 又は存在下 (B) で6時間培養した。  
右図に染色像を示した。  
評価[資料4.2.1.1.3: F6]、40頁の Figure 12を変更して示した。

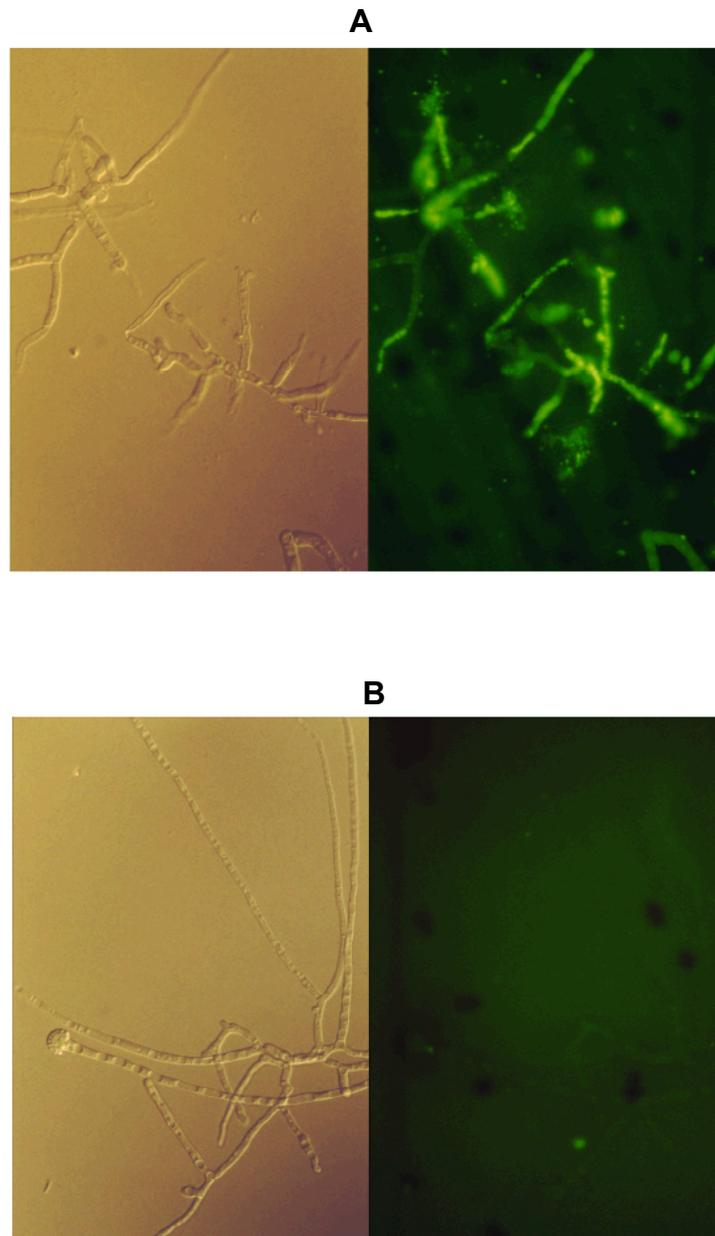


図 2.6.2: 5 カスポファンギン処理後、死細胞染色色素である DiBAC<sub>4</sub>(3)により染色した *A. fumigatus* の顕微鏡写真

カスポファンギン存在下 (A) 又は非存在下 (B) で6時間培養した。  
右図に染色像を示した。  
評価[資料4.2.1.1.3: F6]、41頁の Figure 13を変更して示した。

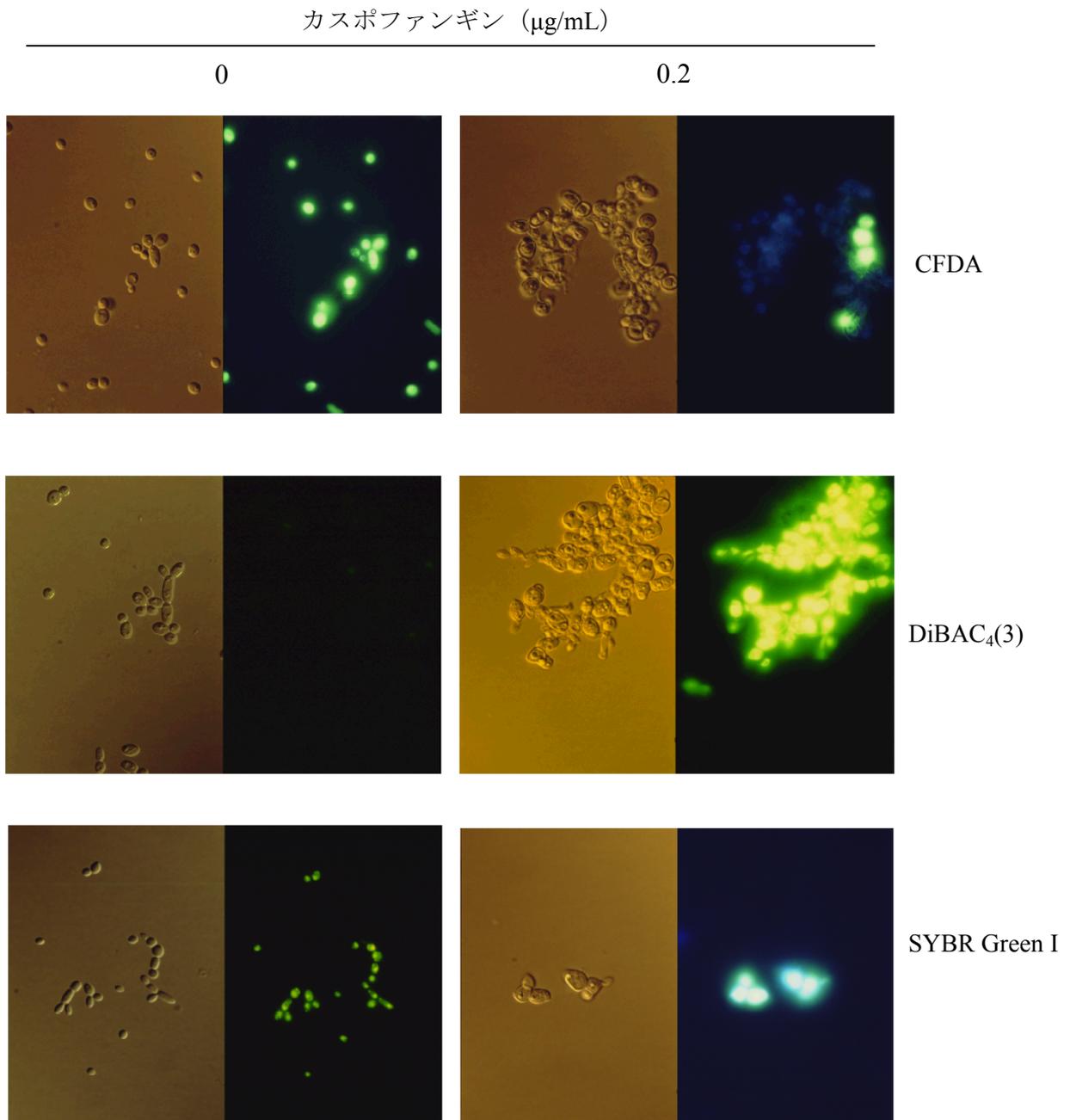


図 2.6.2: 6 カスポファンギン処理後、各種染色色素により染色した *C. albicans* の顕微鏡写真

右図に染色像を示した。  
 評価[資料4.2.1.1.3: F6]、33頁の Figure 5を変更して示した。

### 2.6.2.2.1.2 感受性試験

#### 2.6.2.2.1.2.1 アスペルギルス属保存株に対する抗真菌作用

数種の方法を用いてアスペルギルス属に対するカスポファンギンの抗真菌作用を測定した。

##### 2.6.2.2.1.2.1.1 最小作用濃度 (MEC) による評価 (評価[資料4.2.1.1.4: F20])

キャンディン系薬物で処理した *A. fumigatus* の顕微鏡検査から、菌糸の形状が劇的に変化する濃度があることが明らかになっている。顕微鏡にてこのような菌の形態変化（短く分枝した菌糸）が起こる濃度では、目視では顆粒状の小菌塊を形成することから、この濃度を MEC と定義し、目視により菌の増殖が完全に（100%）阻害される最小発育阻止濃度（MIC）と比較した。

#### 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、2%デキストロース添加 Yeast Nitrogen Base (YNB) 培地にて調整したアスペルギルス属を約  $5 \times 10^3$  コロニー形成単位 (CFU) /well 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35~37°Cにて 24 時間培養した。MIC を目視により菌の発育が完全に（100%）阻止される最小濃度とし、また、MEC を顕微鏡により、菌の形態変化（短く分枝した菌糸）が認められる最小濃度とした。

#### 成績

4種類のアスペルギルス属を用いてカスポファンギンの増殖阻害作用を検討した。カスポファンギンの MEC 値は0.008~0.50 µg/mL であったのに対して、MIC 値は64~128 µg/mL 以上であった[表2.6.2: 1]。なお、アスペルギルス症動物モデルにおいて抗真菌作用が確認されている他のキャンディン系薬物（pneumocandin A<sub>0</sub>及び pneumocandin B<sub>0</sub>）でも、同様の結果が報告されている（データを示さず）[資料4.3: 2]。

表 2.6.2: 1 アスペルギルス属保存株のカスポファンギンに対する感受性

菌種	n	カスポファンギン		記載箇所 <sup>†</sup> 評価[資料4.2.1.1.4: F20]
		MIC 値 (µg/mL)	MEC 値 (µg/mL)	
<i>A. flavus</i> MF0383	7	≥128	0.03 - 0.25	36頁、Table 25
<i>A. fumigatus</i> MF4839	15	64 - ≥128	0.008 - 0.25	37頁、Table 26
<i>A. fumigatus</i> MF5668	15	≥128	0.008 - 0.25	38頁、Table 27
<i>A. fumigatus</i> MF5669	7	≥128	0.03 - 0.50	39頁、Table 28

<sup>†</sup> : 比較のために別の試験成績をまとめて示した。

#### 2.6.2.2.1.2.1.2 MICによる評価（評価[資料4.2.1.1.3: F6]、参考[資料4.2.1.1.5: F99]）

MICを、目視により増殖が完全に（100%）阻害されるカスポファンギンの最小濃度と定義すると、MICは128 µg/mL以上となり、形態変化を伴うかなりの増殖阻害が認められたが、完全な増殖阻害は認められなかった（Trailing現象）（[2.6.2.2.1.2.1.1 項]；21頁参照）。この現象は臨床的に重要な糸状菌において、一般的に認められている[資料4.3: 3][資料4.3: 4]。そのため、National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS、現 Clinical and Laboratory Standards Institute、CLSI）が提唱する糸状菌の測定法では、最初に提唱されたM38-P法（11/1998）以後、抗真菌薬の種類によりMICを目視により明らかな増殖阻害がみられる最小濃度とする微量液体希釈法が採用された[資料4.3: 5]。Espinel-Ingroff [資料4.2.1.1.3: F6]及びRex [資料4.2.1.1.5: F99]の報告においては、アスペルギルス属に対するカスポファンギンの感受性試験として、この評価方法が有用であることが示されている。すなわち、Espinel-Ingroff（4/2000）は102種類のアスペルギルス属を用いて、24時間後のMEC値とCLSI M38-P法でのMIC値（目視により明らかな（50%以上）増殖阻害が認められる最小濃度）との比較を行った。その結果、0.165 M MOPS添加RPMI-1640培地及びAntibiotic Medium 3培地を用いて検討した場合、MEC値とM38-P法でのMIC値との間に正の相関関係が認められ、相関係数はそれぞれ0.828及び0.995であったが、両値は完全に一致してはいなかった（データを示さず）。また、Rex（1/2001）らは、RPMI-1640培地、2%グルコース添加RPMI-1640培地及びAntibiotic Medium 3培地を用いて、82種類のアスペルギルス属のカスポファンギンに対する24、48及び72時間後のMEC値とM38-P法でのMIC値を比較した。その結果、Rexらによる結果も本質的に同様であった（データを示さず）。

なお、最近提唱された、微量液体希釈法を用いた糸状菌の感受性試験方法（CLSI M38-A2法、4/2008）では、キャンディン系薬物の終末点の評価方法としてMEC（目視により顆粒状の小菌塊が認められる最小濃度）が採用されている。しかしながら、以下の試験及び国内保存臨床分離株の試験（[2.6.2.2.1.2.4.1 項]；33頁参照）については、M38-A2法が提唱される以前に実施した試験であるため、MIC（目視により明らかな（50%以上）増殖阻害が認められる最小濃度）により評価した結果を示した。

## 方法

微量液体希釈法（CLSI M38-P 法）により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地にて調整したアスペルギルス属を加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35℃にて 24 時間培養した。MIC を目視により明らかな（50%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、90%以上の株の発育を阻止する濃度（MIC<sub>90</sub> 値）又は MIC の幾何平均値を算出した。

## 成績

アスペルギルス属の海外保存株に対するカスポファンギンの MIC<sub>90</sub>値及び MIC の幾何平均値を[表2.6.2: 2]にまとめて示す。カスポファンギンのアスペルギルス属に対する MIC<sub>90</sub>値は0.2～0.50 µg/mL であり、MIC の幾何平均値は0.41～2.72 µg/mL であった。

表 2.6.2: 2 CLSI M38-P 法により測定したアスペルギルス属の海外保存株のカスポファンギンに対する感受性

菌種	MIC <sub>90</sub> 値 <sup>†</sup> (µg/mL)	MIC の幾何平均値 <sup>‡</sup> (µg/mL)
<i>A. fumigatus</i>	0.50 (n = 56)	0.73 (n = 26)
<i>A. flavus</i>	0.2 (n = 13)	2.72 (n = 27)
<i>A. nidulans</i>	0.50 (n = 13)	0.63 (n = 3)
<i>A. niger</i>	0.23 (n = 10)	0.41 (n = 17)
<i>A. terreus</i>	0.20 (n = 11)	0.5 (n = 9)

<sup>†</sup> : 評価[資料 4.2.1.1.3: F6]、63～64 頁の Table 3 より抜粋して示した。

<sup>‡</sup> : 別試験であるが、参考[資料 4.2.1.1.5: F99]、328 頁の TABLE 1 より抜粋してまとめて示した。  
*A. nidulans* については 48 時間培養した。

### 2.6.2.2.1.2.1.3 ディスク寒天拡散法による評価（評価[資料4.2.1.1.6: F26]）

ディスク寒天拡散法を用いて *A. fumigatus* に対するカスポファンギンの臨界濃度（CC）を算出した。CC 値は発育阻止帯境界端における濃度の計算値である。CC 値は、液体希釈法における MIC 値と類似しているが、全く同じではない。

## 方法

成書[資料4.3: 6]で解説されている方法を改変したディスク拡散法を用いて、*A. fumigatus* の感受性試験を実施した。プレート（100×15 mm）に、*A. fumigatus* の約1×10<sup>5</sup> 個/mL を含むポテトデキストロース寒天（PDA）培地を加え、その表面に被験薬物の希釈液を浸漬させたペーパーディスクを置いた。プレートを35℃にて24時間培養した後、発育阻止帯を測定して平均値を求め、被験薬物の CC 値を算出した。

## 成績

カスポファンギンは *A. fumigatus* の発育を阻害し、そのときの CC 値は0.13～0.82 µg/mL であり、アムホテリシン B（AmB）よりも同等か大きかった[表2.6.2: 3]。

表 2.6.2: 3 ディスク寒天拡散法により測定した *A. fumigatus* 保存株のカスポファンギン及び AmB に対する感受性

菌種	CC 値 (µg/mL)		
	カスポファンギン		AmB
	実験1	実験2	実験2
<i>A. fumigatus</i> MF5668	0.27	0.27	0.43
<i>A. fumigatus</i> CLY 0315	0.37	0.38	0.04
<i>A. fumigatus</i> CLY 0522	0.30	0.25	0.13
<i>A. fumigatus</i> CLY 0523	0.82	0.13	0.12

評価[資料4.2.1.1.6: F26]、10頁の Table 1及び2をまとめて示した。

複数の感受性試験法により、*in vitro* においてカスポファンギンがアスペルギルス属に対して抗真菌作用を有することが示された。

#### 2.6.2.2.1.2.2 酵母（カンジダ属及びクリプトコックス属）に対する抗真菌作用

臨床的に重要な酵母である、カンジダ属及び *Cryptococcus neoformans* に対する *in vitro* におけるカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

##### 2.6.2.2.1.2.2.1 海外保存臨床分離株に対する抗真菌作用（評価[資料4.2.1.1.7: F8]、参考[資料4.2.1.1.8: F11]）

酵母に対する測定法である現行の CLSI M27-A3 法では、キャンディン系薬物の終末点の評価方法として、目視によりコントロールウエルと比較して 50%以上の菌の発育阻止がみられる最小濃度を MIC と定義している。しかしながら、以下の一部の試験では、MIC を完全な（100%）菌の発育阻止がみられる濃度としていた、CLSI M27-A 法に準じて試験を行った。

#### 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整した酵母を約 $5 \times 10^3$  CFU/well 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35~37°Cにて24時間（カンジダ属）又は48時間（*Cr. neoformans*）培養した。MIC を目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度とし、50%及び90%以上の株の発育を阻止する濃度（それぞれ、MIC<sub>50</sub>及び MIC<sub>90</sub>値）、並びに MIC の幾何平均値を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 4]に示す。カンジダ属に対するカスポファンギンの MIC 値はいずれも2.0 µg/mL 以下であった。また、*Cr. neoformans* に対するカスポファンギンの MIC 値は16.0~32.0 µg/mL であった。さらに、*Cr. neoformans* 以外の菌種に対するカスポファンギンの MIC<sub>90</sub>値は、AmB とほぼ同等か大きかった。

表 2.6.2: 4 酵母の海外保存臨床分離株のカスポファンギン及び AmB に対する感受性 (評価 [資料 4.2.1.1.7: F8])

菌種	株数	抗真菌薬	MIC 値 (µg/mL)			
			範囲	MIC <sub>50</sub> 値	MIC <sub>90</sub> 値	幾何平均値
<i>C. albicans</i>	40	カスポファンギン	0.25–0.50	0.50	0.50	0.37
		AmB	0.125–0.50	0.25	0.25	0.25
<i>C. tropicalis</i>	20	カスポファンギン	0.25–1.0	0.50	1.0	0.54
		AmB	0.25–0.50	0.25	0.50	0.29
<i>C. parapsilosis</i>	20	カスポファンギン	0.25–1.0	0.50	0.50	0.52
		AmB	0.5–1.0	1.0	1.0	0.76
<i>C. lusitaniae</i>	20	カスポファンギン	0.125–0.50	0.25	0.50	0.30
		AmB	0.50–4.0	1.0	2.0	1.11
<i>C. guilliermondii</i>	20	カスポファンギン	0.25–2.0	1.0	2.0	1.19
		AmB	0.125–0.25	0.125	0.25	0.16
<i>C. krusei</i>	20	カスポファンギン	0.50–2.0	1.0	2.0	1.04
		AmB	0.25–0.50	0.25	0.50	0.30
<i>C. pseudotropicalis</i> ( <i>C. kefyi</i> )	20	カスポファンギン	0.125–0.50	0.25	0.50	0.27
		AmB	0.125–0.50	0.25	0.50	0.28
<i>C. glabrata</i>	20	カスポファンギン	0.25–2.0	0.50	1.0	0.66
		AmB	0.125–0.50	0.25	0.50	0.25
<i>Cr. neoformans</i>	19	カスポファンギン	16.0–32.0	32.0	32.0	23.90
		AmB	0.125–0.50	0.25	0.50	0.27

評価[資料4.2.1.1.7: F8]、9～10頁の Table 1を変更して示した。

また、病原真菌である *C. dubliniensis* の保存臨床分離株 71 株 (FCZ 耐性 (MIC 値: ≥32 µg/mL) 株 5 株を含む) に対するカスポファンギンの抗真菌作用を検討した結果が報告されており、その成績を以下に示す。

#### 方法

CLSI M27-A 法に準じて微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地にて調整した酵母を  $0.25 \times 10^3 \sim 1.25 \times 10^3$  個/mL 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下にて、35°C で 48 時間培養した。MIC を、カスポファンギン及び AmB では目視により菌の完全な (100%) 発育阻止が認められる最小濃度、それ以外の薬物では目視により明らかな (80% 以上) 発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> 値を算出した。

#### 成績

結果を[表 2.6.2: 5]に示す。カスポファンギンは *C. dubliniensis* 71 株に対して、抗真菌作用を示し、そのときの MIC はいずれも 1.0 µg/mL 以下であった。また、カスポファンギンの MIC<sub>90</sub> 値 (0.5 µg/mL) はフルコナゾール (FCZ) よりも小さく、他の抗真菌薬よりも大きかった。

表2.6.2: 5 *C. dubliniensis* の海外保存臨床分離株（71株）の抗真菌薬に対する感受性  
 （参考[資料4.2.1.1.8: F11]）

薬物	MIC 値 (µg/mL)		
	範囲	MIC <sub>50</sub> 値	MIC <sub>90</sub> 値
FCZ	0.12–64	0.25	8.0
イトラコナゾール	0.015–0.5	0.06	0.25
BMS-207147	≤0.008–0.25	≤0.008	0.03
SCH 56592	0.015–0.12	0.03	0.06
ポリコナゾール	≤0.008–0.5	≤0.008	0.03
カスポファンギン	0.03–1.0	0.25	0.5
AmB	0.05–0.38	0.19	0.25
フルシトシン	≤0.12	≤0.12	≤0.12

参考[資料4.2.1.1.8: F11]、2頁の TABLE 1を変更して示した。

#### 2.6.2.2.1.2.2.2 海外新鮮臨床分離株に対する抗真菌作用（評価[資料4.2.1.1.3: F6]）

カスポファンギンの海外第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られた、950を超える臨床酵母分離株に対するカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

#### 方法

CLSI M27-A 法に準じて微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整した酵母を $0.5 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^3$  CFU/mL 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35°Cにて24又は48時間培養した。MIC をカスポファンギン及び AmB では目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度、FCZ では目視により明らかな（80%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値及び MIC の幾何平均値を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 6]に示す。カスポファンギンの *C. guilliermondii* 及び *C. parapsilosis* に対する MIC<sub>90</sub>値は>8 µg/mLであった。それら以外のカスポファンギンの MIC<sub>90</sub>値は2 µg/mL以下であり、AmB と比較して同等か大きく、FCZ と比較して同等か小さかった。

表 2.6.2: 6 カンジダ属の海外新鮮臨床分離株のカスポファンギン、AmB 及び FCZ に対する感受性

菌種	株数	抗真菌薬	MIC 値 (µg/mL)			
			範囲	MIC <sub>50</sub> 値	MIC <sub>90</sub> 値	幾何平均値
<i>C. albicans</i>	771	カスポファンギン	0.03→8	0.5	1	0.54
		AmB	0.03→1	0.5	0.5	0.37
		FCZ	0.125→>64	0.5	8	0.96
<i>C. glabrata</i>	74	カスポファンギン	0.25→2	2	2	1.34
		AmB	0.25→1	0.5	1	0.55
		FCZ	1→>64	8	16	>6.57
<i>C. guilliermondii</i>	44	カスポファンギン	2→>64 <sup>†</sup>	>8	>8	>8.26
		AmB	0.125→0.5	0.25	0.5	0.27
		FCZ	2→32	8	8	6.32
<i>C. kefyr</i>	1	カスポファンギン	0.5	—	—	—
		AmB	0.5	—	—	—
		FCZ	1	—	—	—
<i>C. krusei</i>	18	カスポファンギン	1→2	2	2	1.65
		AmB	0.03→1	0.5	1	0.54
		FCZ	16→>64	64	64	50.80
<i>C. lipolytica</i>	7	カスポファンギン	0.5→2	2	—	1.64
		AmB	0.25→0.5	0.5	—	0.37
		FCZ	1→4	2	—	2.44
<i>C. lusitaniae</i>	1	カスポファンギン	1	—	—	—
		AmB	0.125	—	—	—
		FCZ	1	—	—	—
<i>C. parapsilosis</i>	16	カスポファンギン	1→>8	4	>8	3.67
		AmB	0.125→0.5	0.5	0.5	0.35
		FCZ	0.5→8	1	2	1.00
<i>C. tropicalis</i>	31	カスポファンギン	0.25→>8	1	2	>1.09
		AmB	0.125→1	0.5	0.5	0.43
		FCZ	0.25→64	2	4	1.87

<sup>†</sup> : Trailing がみられた (1~2 µg/mL で 80%の増殖阻害がみられた)。

— : 値を算出せず。

評価[資料 4.2.1.1.3: F6]、7 頁の Table 1 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.1.2.2.3 抗真菌薬に耐性の酵母に対する抗真菌作用（評価[資料4.2.1.1.9: F18]）

AmB、フルシトシン（5-fluorocytosine、5-FC）、FCZ、ケトコナゾール又はキャンディン系薬物に対して耐性を示す酵母に対する、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

##### 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整した酵母を約 $5 \times 10^3$  CFU/well 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35～37℃にて24時間（カンジダ属）又は48時間（*Cr. neoformans*）培養した。MIC を目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度とした。また、培養後、最小殺真菌濃度（MFC）を測定するために、その一部を Sabouraud Dextrose 寒天（SDA）培地を加えたマイクロタイタープレートに播種し、35～37℃にて24時間（カンジダ属）又は48時間（*Cr. neoformans*）培養した。目視により菌の発育がみられないか、コロニー数が4個以下のときの最小濃度を MFC とした。また、1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine の添加又は紫外線照射により変異を誘導し、キャンディン系薬物（echinocandin B）又は5-FC 存在下で培養することにより得られた *C. albicans* 及び *C. glabrata* の耐性株も試験に用いた。

##### 結果

結果を[表2.6.2: 7]に示す。カスポファンギンは AmB、5-FC 又は FCZ に耐性のカンジダ属及び *Cr. neoformans* に対して、感受性株と同等の MIC 及び MFC 値を示したが、キャンディン系薬物に耐性のカンジダ属に対しては、感受性株と比較して MIC 及び MFC 値は高値を示した。また、AmB は5-FC、FCZ 又はキャンディン系薬物に耐性のカンジダ属及び *Cr. neoformans* に対して、感受性株と同等の抗真菌作用を示した。

他の研究者も薬物耐性株に対するカスポファンギンの抗真菌作用を検討している。FCZ に耐性（MIC 値：20～80 µg/mL）の *C. albicans*（10株）及び *C. glabrata*（7株）は、カスポファンギンに対して感受性を示し、MIC 値はそれぞれ、0.10～0.80 µg/mL 及び0.05～0.40 µg/mL であった（データを示さず）[資料4.3: 7]。また、FCZ に耐性（MIC 値：32～64 µg/mL）の *C. dubliniensis* 分離株5株に対するカスポファンギンの MIC 値は0.03～0.25 µg/mL であった（データを示さず）参考[資料4.2.1.1.8: F11]。さらに、AmB 又は FCZ に対して耐性を示すカンジダ属もカスポファンギンに感受性を示し、感受性株（15株）及び耐性株（15株）に対する24時間 MIC 値は<0.0625～0.5 µg/mL であった（データを示さず）[資料4.3: 8]。

表 2.6.2: 7 抗真菌薬に耐性の酵母のカスポファンギン及び AmB に対する感受性

菌種	耐性薬物	菌株番号	MIC 値 (µg/mL)		MFC 値 (µg/mL)	
			カスポファンギン	AmB	カスポファンギン	AmB
<i>C. albicans</i>	—	489	0.25	0.50	0.25	0.50
	5-FC	536	0.125	1	0.125	1
	AmB	537	1	4	0.25	8
	5-FC, FCZ	538	0.125	0.50	0.125	0.50
	FCZ	539	0.25	0.50	0.25	0.50
	FCZ	540	0.125	0.50	0.125	0.50
	FCZ	541	0.50	1	0.25	1
	ケトコナゾール	542	0.125	0.50	0.25	0.50
	FCZ	543	0.25	0.50	0.25	1
	5-FC	544	0.125	0.50	0.06	0.50
	Echinocandin B	490	>32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	491	>32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	492	>32	0.50	2	0.50
	Echinocandin B	493	>32	0.50	2	0.50
<i>C. tropicalis</i>	—	425	0.25	0.25	0.25	0.25
	FCZ	545	0.125	1	0.25	1
<i>C. glabrata</i>	—	257	0.50	0.25	0.50	0.125
	5-FC	494	0.50	0.50	0.50	0.50
	5-FC	535	0.50	1	0.25	1
	5-FC, echinocandin B	495	1	0.50	1	0.50
	5-FC, echinocandin B	496	2	0.50	2	0.50
	5-FC, echinocandin B	497	2	1	2	1
	5-FC, echinocandin B	498	2	0.50	2	1
	5-FC, echinocandin B	499	4	0.50	4	0.50
<i>C. lusitaniae</i>	—	298	0.50	1	0.50	1
	AmB	533	2	8	1	8
	AmB	534	1	8	1	8
<i>Cr. neoformans</i>	—	34	16	0.25	16	0.25
	FCZ	525	32	0.50	32	1
	FCZ	526	32	1	32	1
	FCZ	527	16	1	16	1
	FCZ	528	16	1	16	1
	FCZ	529	32	1	16	0.5
	FCZ	530	16	1	16	1
	5-FC	531	16	1	16	1
	FCZ	532	16	0.50	16	1

— : 感受性株

評価[資料4.2.1.1.9: F18]、10～13頁の Table 2及び3を変更し、まとめて示した。

#### 2.6.2.2.1.2.2.4 他の抗真菌薬との併用作用（評価[資料4.2.1.1.10: F29]）

カスポファンギンと AmB を併用したときの、*A. fumigatus*、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* に対する抗真菌作用を検討した。

##### 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地にて調整した菌株を加え、種々の濃度のカスポファンギン (0.008~128 µg/mL) 及び AmB (0.03~32 µg/mL) 又は同培地存在下で、35~37°Cにて 24 時間 (*C. albicans*) 又は 48 時間 (*A. fumigatus* 及び *Cr. neoformans*) 培養した。培養後、MFC を測定するために、その一部を SDA 培地を加えたマイクロタイタープレートに播種し、35~37°Cにて 24 時間 (*C. albicans*) 又は 48 時間 (*Cr. neoformans*) 培養した。目視により菌の発育がみられないか、コロニー数が 4 個以下のときの最小濃度を MFC とした。*A. fumigatus* については MFC を測定せず、MIC により評価し、培養後、MIC を目視により菌の完全な (100%) 発育阻止が認められる最小濃度として測定した。次の式を用いて、*A. fumigatus* については、MIC に基づき Fractional Inhibitory Concentration (FIC) を、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* については、MFC に基づき Fractional Fungicidal Concentration (FFC) を算出した。

$$\text{薬物 A の FIC 又は FFC} = \frac{\text{併用時の薬物AのMIC又はMFC}}{\text{薬物A単独時のMIC又はMFC}}$$

$$\text{薬物 B の FIC 又は FFC} = \frac{\text{併用時の薬物BのMIC又はMFC}}{\text{薬物B単独時のMIC又はMFC}}$$

$$\text{各併用時の平均 FIC 又は FFC} = \frac{\text{薬物AのFIC又はFFC} + \text{薬物BのFIC又はFFC}}{\text{サンプル数}}$$

その結果を基に、以下のとおり、判定した。

相乗作用 = FIC 又は FFC ≤ 0.50、相加作用 = 0.50 < FIC 又は FFC < 4.0、

拮抗作用 = FIC 又は FFC ≥ 4.0

##### 成績

いずれの菌株においても、カスポファンギンと AmB の併用により、明らかな拮抗作用は認められず、FIC 値 (*A. fumigatus*) 並びに FFC 値 (*C. albicans* 及び *Cr. neoformans*) が約 0.9 以下であることから、相加又は相乗作用が認められた[表 2.6.2: 8]。

表 2.6.2: 8 カスポファンギンと AmB を併用したときの *A. fumigatus* における FIC、並びに *C. albicans* 及び *Cr. neoformans* における FFC

菌種	FIC 又は FFC
<i>A. fumigatus</i> MF5668	0.52
<i>A. fumigatus</i> MF5669	0.39
<i>C. albicans</i> MY1055	0.74
<i>C. albicans</i> MY1750	0.90
<i>Cr. neoformans</i> MY1051	0.66
<i>Cr. neoformans</i> MY2061	0.39

評価[資料 4.2.1.1.10: F29]、8 頁の Table 1 を変更して示した。

2.6.2.2.1.2.3 アスペルギルス属以外の糸状菌及び二形性真菌に対する抗真菌作用（参考[資料 4.2.1.1.11: F27][資料4.2.1.1.12: F12]）

アスペルギルス属以外の糸状菌及び二形性真菌に対するカスポファンギンの *in vitro* における抗真菌作用を検討した結果が報告されており、その成績を以下に示す。

方法

マクロ液体希釈法により検討した。試験管（12×75 mm）に、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640 培地にて調整した菌株を  $0.2 \times 10^3 \sim 2.6 \times 10^3$  CFU/mL 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、30°Cにて24～144時間培養した。MIC を目視により明らかな（80%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC の幾何平均値を算出した。

成績

結果を[表2.6.2: 9]に示す。カスポファンギンはアルタナリア属、*Curvularia lunata*、*Exophiala jeanselmei*、*Fonsecaea pedrosoi*、*Paecilomyces variotii* 及び *Scedosporium apiospermum* に対して約 1 µg/mL 又はそれ以下の MIC 値又はその幾何平均値を示し、*Fusarium oxysporum*、*Fusarium solani*、*Paecilomyces lilacinus*、*Rhizopus arrhizus* 及び *Scedosporium prolificans* に対しては、8 µg/mL 以上の値を示した。

表 2.6.2: 9 アスペルギルス属以外の糸状菌に対するカスポファンギンの抗真菌作用（参考[資料 4.2.1.1.11: F27]）

菌種	株数	MIC 値の範囲 (µg/mL)	MIC の幾何平均値 (µg/mL)
<i>Alternaria</i> spp.	1	≤0.09	—
<i>Curvularia lunata</i>	4	≤0.09—0.78	0.38
<i>Exophiala jeanselmei</i>	2	0.39—3.12	1.10
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	4	≤0.09—0.19	0.13
<i>Fusarium oxysporum</i>	5	50—>100	75.78
<i>Fusarium solani</i>	5	50—>100	59.46
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	5	3.12—>100	49.98
<i>Paecilomyces variotii</i>	2	≤0.09	≤0.09
<i>Rhizopus arrhizus</i>	5	>100	>100
<i>Scedosporium apiospermum</i>	4	0.19—0.78	0.38
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	6.25—12.5	8.83

—：値を算出せず。

参考[資料4.2.1.1.11: F27]、2頁の TABLE 1を抜粋して示した。

## 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整した菌株を $0.9 \times 10^4 \sim 4.7 \times 10^4$  CFU/mL 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35°Cにて24時間から増殖がプラトーになるまで培養した。MIC を目視により明らかな（50%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC の幾何平均値を算出した。

## 成績

結果を[表2.6.2: 10]に示す。カスポファンギンは *Acremonium strictum*、ビポラーリス属、*Pseudallescheria boydii* 及び *Histoplasma capsulatum* に対しては、約1 µg/mL の MIC 又は MIC の幾何平均値を示したが、それ以外の糸状菌及び二形性真菌に対する MIC 値はそれ以上の高値を示した。

表 2.6.2: 10 アスペルギルス属以外の糸状菌及び二形性真菌に対するカスポファンギンの抗真菌作用（参考[資料 4.2.1.1.12: F12]）

	菌種	株数	MIC 値の範囲 (µg/mL)	MIC の幾何平均値 (µg/mL)
糸状菌	<i>Acremonium strictum</i>	1	0.5	—
	<i>Bipolaris</i> spp.	6	1.0–2	1.7
	<i>Cladophialophora bantiana</i>	5	2–8	3.6
	<i>Fusarium oxysporum</i>	6	>16	>16
	<i>Fusarium solani</i>	6	16–>16	>16
	<i>Phialophora</i> spp.	5	1.0–16	2.8
	<i>Pseudallescheria boydii</i>	6	0.5–4	1.3
	<i>Rhizopus arrhizus</i>	5	>16	>16
	<i>Scedosporium prolificans</i>	2	4–8	—
二形性真菌	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	5	0.5–8	2
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	5	0.5–4	1.3
	<i>Sporothrix schenckii</i>	5	1.0–>16	5.4

—：値を算出せず。

参考[資料4.2.1.1.12: F12]、2頁の TABLE 1より抜粋して示した。

これらの真菌に対する感染動物モデルを用いた試験を実施しておらず、カスポファンギンの *in vivo* における抗真菌作用は不明である。

#### 2.6.2.2.1.2.4 日本で分離された主要真菌に対するカスポファンギンの抗真菌作用

##### 2.6.2.2.1.2.4.1 国内保存臨床分離株（参考[資料4.2.1.1.13: SUR1]）

2011～2014年に、アスペルギルス症又はカンジダ症の日本人患者から分離された保存臨床分離株に対する、カスポファンギン、AmB、FCZ 又はイトラコナゾール（ITCZ）の抗真菌作用を検討した。深在性真菌症患者において分離頻度が高いもの及び非日本人での臨床分離株のデータを参考に菌種を選択した。

#### 方法

アスペルギルス属については CLSI M38-A 法、カンジダ属については CLSI M27-A2法に準じた微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整したアスペルギルス属 ( $0.4 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$  個/mL) 又はカンジダ属を加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35°Cにて24時間（カスポファンギン）又は48時間（AmB、FCZ 及び ITCZ）培養した。MIC を、カスポファンギン及びFCZ では目視により明らかな（50%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度、AmB 及び ITCZ では目視により完全な（100%）菌の発育阻止が認められる最小濃度とし、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値及び MIC の幾何平均値を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 11]及び[表2.6.2: 12]に示す。日本人の真菌感染症患者から分離されたアスペルギルス属 (*A. fumigatus* 及び *A. niger*) 並びにカンジダ属 (*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii*) に対するカスポファンギンの MIC の幾何平均値は、それぞれ0.125～0.21 µg/mL 及び0.28～1.07 µg/mL であり、AmB、FCZ 又は ITCZ と比較して、ほぼ同等であった。

表 2.6.2: 11 国内保存臨床分離株（アスペルギルス属）に対するカスポファンギン、AmB 及び ITCZ の抗真菌作用

菌種	株数	MIC 値 (µg/mL)			
		薬物	カスポファンギン	AmB	ITCZ
<i>A. fumigatus</i>	18	範囲	0.125-0.25	1-2	0.5->16
		幾何平均値	0.21	1.04	1.12
		MIC <sub>50</sub> 値	0.25	1	1
		MIC <sub>90</sub> 値	0.25	1	>16
<i>A. niger</i>	2	範囲	0.125	1	1
		幾何平均値	0.125	1	1

10株未満の場合は、MIC<sub>50</sub>又はMIC<sub>90</sub>値を算出せず。  
 参考[資料4.2.1.1.13: SUR1]、Table 4を変更して示した。

表 2.6.2: 12 国内保存臨床分離株（カンジダ属）に対するカスポファンギン、AmB 及び FCZ の抗真菌作用

菌種	株数	MIC 値 (µg/mL)			
		薬物	カスポファンギン	AmB	FCZ
<i>C. albicans</i>	20	範囲	0.125-0.5	0.5-2	0.125-0.25
		幾何平均値	0.28	0.81	0.13
		MIC <sub>50</sub> 値	0.25	1	0.125
		MIC <sub>90</sub> 値	0.5	2	0.125
<i>C. tropicalis</i>	10	範囲	0.5	0.5	0.25-1
		幾何平均値	0.5	0.5	0.44
		MIC <sub>50</sub> 値	0.5	0.5	0.5
		MIC <sub>90</sub> 値	0.5	0.5	0.5
<i>C. glabrata</i>	10	範囲	0.25-1	0.25-1	16->64
		幾何平均値	0.44	0.57	42.22
		MIC <sub>50</sub> 値	0.5	0.5	32
		MIC <sub>90</sub> 値	0.5	1	>64
<i>C. krusei</i>	5	範囲	1	0.5-1	32->64
		幾何平均値	1	0.87	55.72
<i>C. lusitanae</i>	5	範囲	0.5	0.5-1	0.125-1
		幾何平均値	0.5	0.76	0.38
<i>C. parapsilosis</i>	10	範囲	1-2	1	0.5-2
		幾何平均値	1.07	1	0.71
		MIC <sub>50</sub> 値	1	1	0.5
		MIC <sub>90</sub> 値	1	1	1
<i>C. guilliermondii</i>	5	範囲	1	0.5	4-8
		幾何平均値	1	0.5	4.59

10株未満の場合は、MIC<sub>50</sub>又はMIC<sub>90</sub>値を算出せず。  
 参考[資料4.2.1.1.13: SUR1]、Table 2を変更して示した。

#### 2.6.2.2.1.2.4.2 国内第Ⅲ相臨床試験における新鮮臨床分離株（評価[資料4.2.1.1.14: SUR2]

20■■～20■■年に国内第Ⅲ相臨床試験（治験実施計画書番号：062）において分離された新鮮臨床分離株（アスペルギルス属 15 株及びカンジダ属 20 株）に対する、カスポファンギン、ミカファンギン（MCFG）、AmB、FCZ、ITCZ 又はボリコナゾール（VRCZ）の抗真菌作用を検討した。

##### 方法

アスペルギルス属については CLSI M38-A2法、カンジダ属については CLSI M27-A3法に準じた微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地にて調整したアスペルギルス属 ( $4.0 \times 10^3 \sim 5 \times 10^4$  CFU/mL) 又はカンジダ属 ( $5.0 \times 10^2 \sim 2.5 \times 10^3$  CFU/mL) を加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35°Cにて24～48時間培養した。アスペルギルス属においては、カスポファンギン及びMCFGでは顕微鏡により菌の形態変化が認められる最小濃度を MEC とし、AmB、ITCZ 及びVRCZでは目視により完全な（100%）菌の発育阻止が認められる最小濃度を MIC とした。カンジダ属においては、カスポファンギン、MCFG、FCZ 及びVRCZでは目視により明らかな（50%以上）菌の発育阻止が認められる最小濃度、AmBでは目視により完全な（100%）菌の発育阻止が認められる最小濃度を MIC とした。MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値及びMEC/MICの幾何平均値を算出した。

##### 成績

結果を[表 2.6.2: 13]及び[表 2.6.2: 14]に示す。アスペルギルス属 (*A. fumigatus*、*A. flavus* 及び *A. niger*) に対するカスポファンギンの MEC の幾何平均値は、0.25 µg/mL であり、MCFG よりも大きかった。なお、MIC と MEC 値には相関性が認められるが、完全には一致しないことから ([2.6.2.2.1.2.1.2 項]; 22 頁参照)、カスポファンギンの MEC 値を AmB、ITCZ 及びVRCZ の MIC 値と直接比較できなかつた。

カンジダ属 (*C. albicans* 及び *C. glabrata*) に対するカスポファンギンの MIC 値又はその幾何平均値は、0.25～0.5 µg/mL であり、AmB 及びFCZ とほぼ同等か小さく、MCFG 及びVRCZ よりも大きかった。また、*C. albicans* に対するカスポファンギンの MIC<sub>90</sub> 値は 0.5 µg/mL であった。

表 2.6.2: 13 国内第Ⅲ相臨床試験において分離された新鮮臨床分離株（アスペルギルス属）に対する抗真菌作用

菌種	株数	MEC/MIC	MEC 値 (µg/mL)		MIC 値 (µg/mL)		
			カスポファンギン	MCFG	AmB	ITCZ	VRCZ
<i>A. fumigatus</i>	9	範囲	0.12-0.5	≤0.002-0.008	0.12-1	0.12-0.5	0.12-0.5
		幾何平均値	0.25	0.0049	0.68	0.23	0.21
<i>A. flavus</i>	2	範囲	0.12-0.5	≤0.002-0.004	0.5-1	0.5->8	0.5-1
		幾何平均値	0.25	0.0028	0.71	2.8	0.71
<i>A. niger</i>	3	範囲	0.25	≤0.002-0.008	0.12-0.25	0.5-1	0.25-1
		幾何平均値	0.25	0.0031	0.16	0.79	0.50
<i>Aspergillus spp.</i>	1	範囲	0.12	0.008	0.25	0.5	0.03

10株未満の場合は、MEC<sub>50</sub>/MIC<sub>50</sub>又は MEC<sub>90</sub>/MIC<sub>90</sub>値を算出せず。  
 評価[資料4.2.1.1.14: SUR2]、表6を変更して示した。

表 2.6.2: 14 国内第Ⅲ相臨床試験において分離された新鮮臨床分離株（カンジダ属）に対する抗真菌作用

菌種	株数	MIC 値 (µg/mL)					
		薬物	カスポファンギン	MCFG	AmB	FCZ	VRCZ
<i>C. albicans</i>	19	範囲	0.06-0.5	0.008	0.12-0.5	≤0.12-1	0.004-0.015
		幾何平均値	0.25	0.0078	0.22	0.29	0.0068
		MIC <sub>50</sub> 値	0.25	0.008	0.25	0.25	0.008
		MIC <sub>90</sub> 値	0.5	0.008	0.25	0.5	0.015
<i>C. glabrata</i>	1	範囲	0.5	0.008	0.25	8	0.25

10株未満の場合は、MIC<sub>50</sub>又は MIC<sub>90</sub>値を算出せず。  
 評価[資料4.2.1.1.14: SUR2]、表5を変更して示した。

### 2.6.2.2.1.3 抗真菌作用に及ぼす培養条件（血清蛋白質添加）の影響（評価[資料4.2.1.1.15: F13]

マウス又はヒトの血清を添加したときのカスポファンギンの抗真菌作用に及ぼす影響について検討した。

#### 方法

微量液体希釈法により検討した。マイクロタイタープレートに、マウス又はヒト血清を0%、10%、20%、30%、40%又は50%を含む、1%デキストロース添加 YNB 培地又は0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地で調整した *C. albicans* MY1055を約 $5 \times 10^3$  CFU/well 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35～37℃にて24時間培養した。MIC を目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度とした。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 15]に示す。RPMI-1640培地を用いて測定したカスポファンギンの MIC 値は、マウス血清を50%添加することにより、8倍以上増加した。しかしながら、ヒトの血清を50%まで添加しても、いずれの培地においても、カスポファンギンの MIC 値は明らかな影響を受けなかった。また、AmB の MIC 値は、マウス又はヒト血清を50%まで添加しても、いずれの培地においても影響を受けなかった。

表2.6.2: 15 *C. albicans* のカスポファンギン及び AmB に対する感受性に及ぼすマウス及びヒト血清添加の影響

添加	培地	薬物	MIC 値 (µg/mL)					
			0%	10%	20%	30%	40%	50%
マウス血清	RPMI-1640	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.50
		AmB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50
	YNB	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125
		AmB	0.25	0.25	0.50	0.25	0.25	0.25
ヒト血清	RPMI-1640	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	0.125	0.125	0.125	0.25
		AmB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50
	YNB	カスポファンギン	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		AmB	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

評価[資料4.2.1.1.15: F13]、9～10頁の Table 1より抜粋して示した。

#### 2.6.2.2.1.4 殺菌作用（評価[資料4.2.1.1.16: F14]）

*C. albicans* MY1055及び*C. tropicalis* CLY545の生菌数の時間推移に及ぼすカスポファンギンの影響を検討した。

##### 方法

マクロ液体希釈法により検討した。試験管に1%デキストロース添加 YNB 液体培地にて調整した *C. albicans* MY1055及び *C. tropicalis* CLY545を約 $1 \times 10^5$  CFU/mL 加え、種々の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、35～37℃にて振盪（225 rpm）培養した。培養開始後0、1、3、4、5、7、9、24及び30時間の時点で、その一部を回収し、希釈後、SDA 培地上に塗抹した。プレートを35～37℃で24～48時間培養し、コロニー（生菌）数（CFU/mL）を算出した。培養開始0時間のコロニー数から99%、又は2 log 減少した場合を殺菌と定義し、殺菌率を求め、回帰直線より殺菌速度及び殺菌に要した時間（殺菌時間）を算出した。

##### 成績

*C. albicans* では、99%殺菌に要した時間は5.6～8.5時間であった[表2.6.2: 16][図2.6.2: 7]。また、*C. tropicalis* では、99%殺菌に要した時間は5.4～6.7時間であった[表2.6.2: 16] [図2.6.2: 8]。いずれの試験においても、MIC を超える濃度では、殺菌速度及び殺菌時間に濃度依存性はみられなかった。これらの結果から、カスポファンギンはカンジダ属に対して殺菌作用を有することが示された。

さらに、他の研究者によっても、*C. albicans*、*C. tropicalis* 及び *C. glabrata* の各2株を用いて、カスポファンギンの殺菌作用について検討された[資料4.3: 9]。その結果、同様の殺菌作用が認められ、一部の菌株では、24時間のカスポファンギン処理により3 log 以上の生菌数の減少が認められた（データを示さず）。

表 2.6.2: 16 カスポファンギンによる *C. albicans* 及び *C. tropicalis* の殺菌速度及び殺菌時間

カスポファンギン濃度 (µg/mL)	<i>C. albicans</i> <sup>†</sup>		<i>C. tropicalis</i>	
	殺菌速度 (log CFU/hr)	殺菌時間 (hr)	殺菌速度 (log CFU/hr)	殺菌時間 (hr)
0.06	0.23	7.6	0.24	6.7
0.125	0.21	8.5	0.25	5.6
0.25	0.23	7	0.22	5.4
0.5	0.34	5.6	0.24	6.5
1.0	0.29	7	0.25	6.1

<sup>†</sup> : *C. albicans* については、2試験のうち1試験の成績を示した。  
 評価[資料4.2.1.1.16: F14]、10～11頁の Table 2及び3を示した。

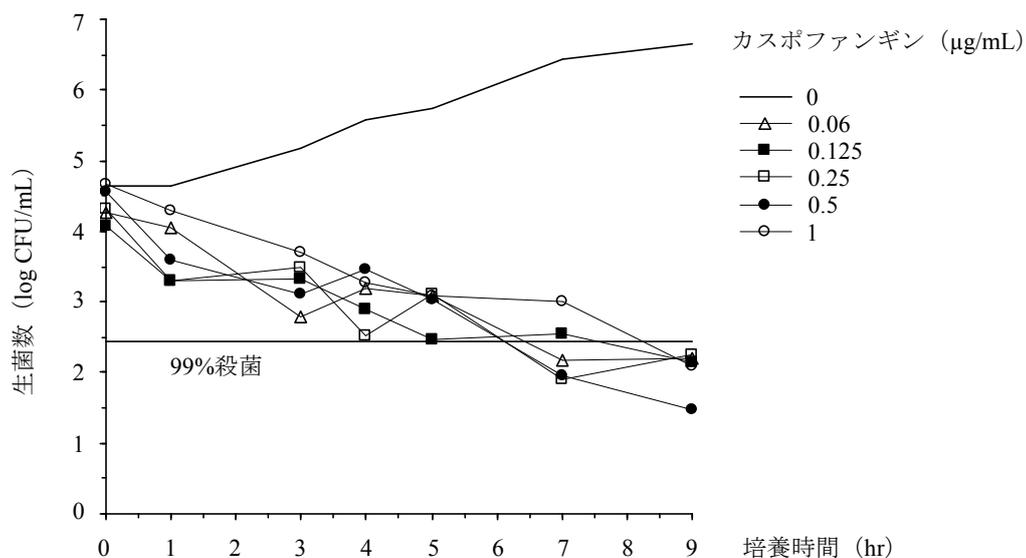


図 2.6.2: 7 *C. albicans* に対するカスポファンギンの殺菌作用の濃度及び時間依存性

評価[資料4.2.1.1.16: F14]、10頁の Figure 2を変更して示した。

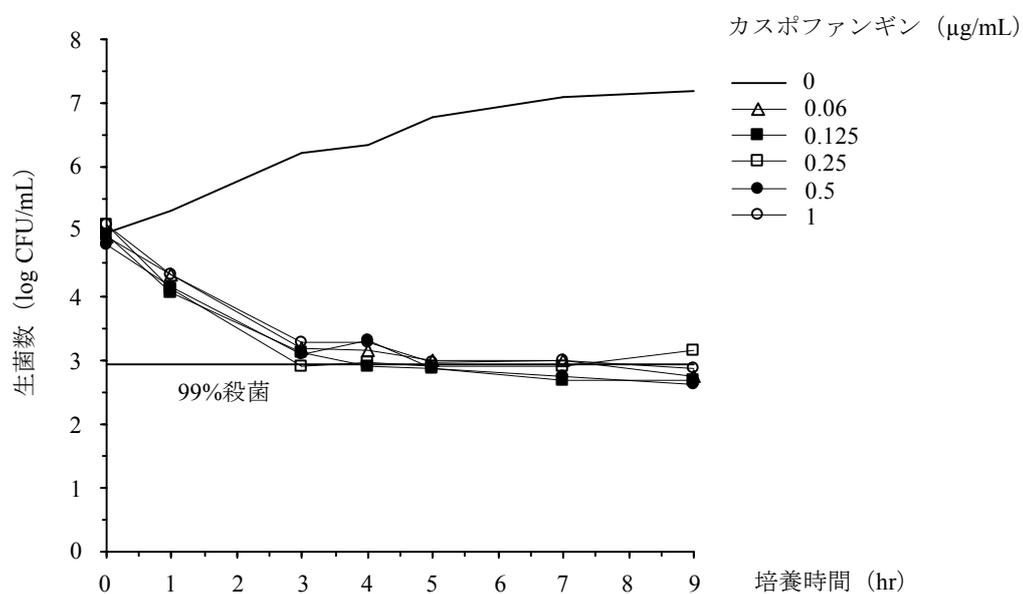


図 2.6.2: 8 *C. tropicalis* に対するカスポファンギンの殺菌作用の濃度及び時間依存性

評価[資料4.2.1.1.16: F14]、11頁の Figure 3を変更して示した。

### 2.6.2.2.1.5 持続的抗真菌作用 (post-antifungal effect, PAFE) の検討 (参考[資料4.2.1.1.17: F86])

*C. albicans* に対するカスポファンギンの抗真菌作用の持続性を検討した報告を以下に示す。

#### 方法

バイアル瓶に、0.165 M MOPS 添加 RPMI-1640培地で McFarland 0.5の濁度に調整した *C. albicans* を加え、MIC 値 (0.03 µg/mL) の0.125倍から4倍の濃度の被験薬物又は同培地存在下で、0.25~1時間培養した。細胞を洗浄し、同培地にて培養を開始後、0、2、4、6、8、10、12及び24時間の時点で、その一部を回収し、希釈後、PDA 培地上に塗抹した。プレートを35°Cで24~48時間培養し、コロニー (生菌) 数 (CFU/mL) を算出した。

#### 成績

カスポファンギンを0.25時間処理した場合、MIC 値以上の濃度で12時間以上の抗真菌作用の持続がみられた (データを示さず)。また、カスポファンギンを0.5時間処理した場合、MIC 値未満の濃度では0~2時間、MIC 値以上の濃度では12時間以上、抗真菌作用が持続した[図2.6.2: 9]。さらに、カスポファンギンを1時間処理した場合、MIC 値 (0.03 µg/mL) 以上の濃度で12時間以上の抗真菌作用の持続が認められた (データを示さず)。

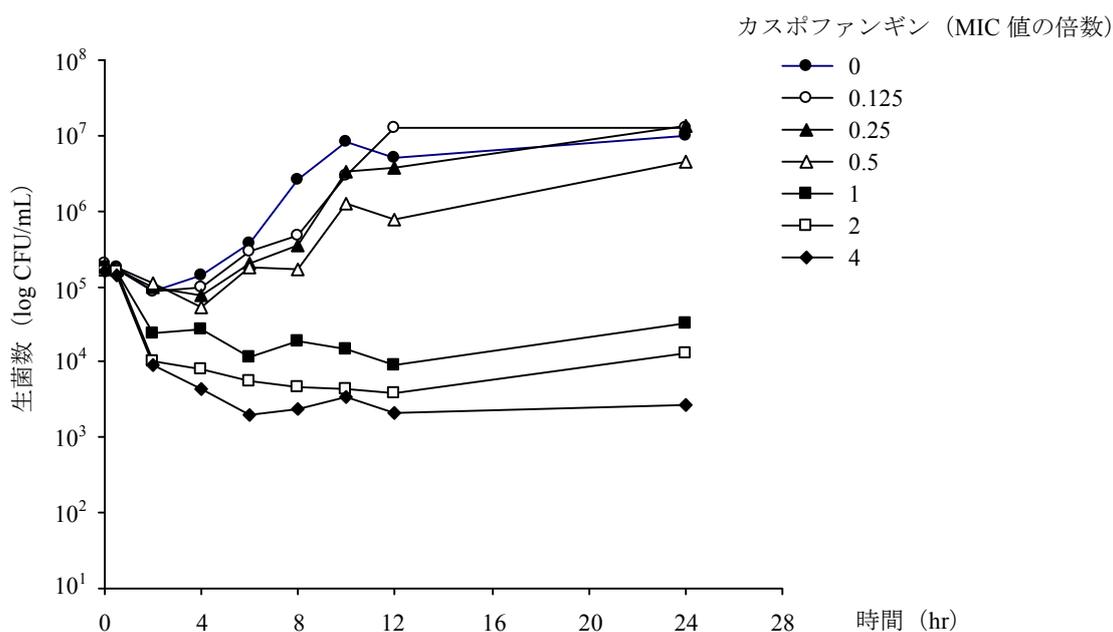


図 2.6.2: 9 カスポファンギンで 0.5 時間処理した後の *C. albicans* の生菌数の推移

参考[資料4.2.1.1.17: F86]、2頁の FIG. 1を変更して示した。

2.6.2.2.1.6 耐性発現に関する検討（評価[資料4.2.1.1.18: F32]）

*C. albicans* をカスポファンギンとともに継代培養することにより、耐性株が出現するか否かを検討した。

方法

試験管に、1%デキストロース添加 YNB 液体培地で調整した *C. albicans* MY1055を加え、種々の濃度の被験薬物存在下で、37°Cにて24時間振盪（220 rpm）培養した。目視により増殖が認められる最高濃度の試験管を選択し、その一部を別の新しい同培地に移し、被験薬物の存在下で培養した。この操作を週3又は4回の頻度で20回繰り返した。各継代時に MIC を測定し、MIC を目視により菌の完全な（100%）発育阻止が認められる最小濃度とした。また、MFC を測定するために、その一部を回収し、希釈後、SDA 培地を加えたプレートに播種し、培養した。目視により菌の発育がみられないか、コロニー数が4個以下のときの最小濃度を MFC とした。対照として、カスポファンギンを添加せず、同様に *C. albicans* MY1055を継代した。また、継代前後の MIC 及び MFC を測定した。顕微鏡及び API 20C 酵母同定キットを用いて、形態学的な評価及び菌の同定を行った。

成績

*C. albicans* MY1055株に対して MIC 濃度以下のカスポファンギンを20回の継代培養にわたり反復曝露しても、培養前の菌株と比較して、MIC 値及び MFC 値の明らかな上昇は認められなかった[表2.6.2: 17][表2.6.2: 18]。明らかな形態変化もみられなかった（データを示さず）。培養前及び20回継代培養した菌株はすべて、API 20C 酵母同定キットを用いて、*C. albicans* であることが確認された（データを示さず）。

表2.6.2: 17 カスポファンギン存在下で *C.albicans* を継代培養したときの MIC 及び MFC 値の推移

継代回数	カスポファンギン (µg/mL)	
	MIC 値	MFC 値
1	0.004	0.030
2	0.008	0.030
3	0.008	0.030
4	0.004	0.016
5	0.008	0.016
6	0.008	0.016
7	0.004	0.016
8	0.004	0.016
9	0.008	0.030
10	0.008	0.016
11	0.008	0.016
12	0.016	0.030
13	0.008	0.030
14	0.008	0.030
15	0.008	0.060
16	0.008	0.060
17	0.008	0.125
18	0.008	0.125
19	0.008	0.125
20	0.008	0.125

評価[資料4.2.1.1.18: F32]、7頁の Table 1を示した。

表2.6.2: 18 *C.albicans* のカスポファンギンとの継代培養前及び終了後の MIC 及び MFC 値の推移

菌株	カスポファンギン (µg/mL)	
	MIC 値	MFC 値
継代前	0.06	0.125
20回継代終了後	0.125	0.25

評価[資料4.2.1.1.18: F32]、7頁の Table 2を変更して示した。

### 2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

#### 2.6.2.2.2.1 アスペルギルス感染症モデルにおける抗真菌作用

マウスの播種性又は肺アスペルギルス感染症モデルを用いて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。酵母による感染症モデルで使用されている CFU に基づく組織内生菌数の測定を糸状菌には適用できないため、生存率により評価した。補体第5成分 (C5) 欠損マウス、顆粒球減少マウス及び汎血球減少マウスを用いた。

##### 2.6.2.2.2.1.1 C5欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価 (評価[資料 4.2.1.1.19: F51])

C5欠損マウスを用いた播種性アスペルギルス症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を種々の用法を用いて検討した。

#### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 10) に *A. fumigatus* MF5668  $4.8 \times 10^5 \sim 1.8 \times 10^6$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後又は24時間後 (遅延投与) より、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して1日1回又は1日2回、5日間反復静脈内、腹腔内又は経口投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染28日後の生存率を求め、50%及び90%有効用量 (それぞれ ED<sub>50</sub>及び ED<sub>90</sub>値) をプロビット法により算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 19]に示す。カスポファンギンを1日1回、腹腔内投与したときの感染28日後の ED<sub>50</sub>及び ED<sub>90</sub>値は、それぞれ0.063及び0.444 mg/kg/回であった。カスポファンギンを1日2回、静脈内又は腹腔内投与したときの ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.02及び0.013～0.13 mg/kg/回であり、両投与経路でほぼ同等であった。なお、カスポファンギンを経口投与したときの ED<sub>50</sub>及び ED<sub>90</sub>値は、いずれも高値を示した。感染24時間後まで投与を遅らせても (遅延投与)、感染15～30分後から投与した場合と比較して、ED<sub>50</sub>値はほぼ同等であった。また、カスポファンギンを1日2回、腹腔内投与したときの ED<sub>50</sub>及び ED<sub>90</sub>値は、いずれも AmB とほぼ同等であった。

表 2.6.2: 19 C5欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける種々の用法を用いたときの抗真菌作用

薬物	用法 (5日間反復投与)	感染28日後の ED 値 (mg/kg/回)	
		ED <sub>50</sub> 値	ED <sub>90</sub> 値
カスポファンギン	1日1回、腹腔内	0.063	0.444
	1日2回、静脈内	0.02	NE
	1日2回、腹腔内	0.013～0.13	0.124～0.33
	1日2回、経口	7.98～20.53	>50
	1日2回、腹腔内 (遅延投与)	0.082	0.245
AmB	1日2回、腹腔内	0.046	0.214

NE : 値を算出できず。

評価[資料 4.2.1.1.19: F51]、11 頁の Table 2 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.1.2 顆粒球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価（評価[資料4.2.1.1.20: F46]）

顆粒球減少マウスを用いた播種性アスペルギルス症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

##### 方法

C3H/HeN マウス (n = 30) にマウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体を、感染1日前に500 µg/マウス、感染2及び4日後に250 µg/マウスを腹腔内投与した。 *A. fumigatus* MF5668  $1.0 \times 10^4 \sim 8.0 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染直後より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、5日間反復腹腔内投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染7、14及び21日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値を算出した。

##### 成績

結果を[表2.6.2: 20]に示す。カスポファンギンの感染7～21日後の ED<sub>50</sub>値は、0.63～1.05 mg/kg/回であり、AmB と同程度であった。

表 2.6.2: 20 顆粒球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、5 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値

薬物	ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回		
	感染7日後	感染14日後	感染21日後
カスポファンギン	0.63 (0.43, 0.93)	1.05 (0.73, 1.51)	1.05 (0.73, 1.51)
AmB	0.65 (0.46, 0.90)	0.85 (0.61, 1.19)	0.85 (0.61, 1.19)

評価[資料4.2.1.1.20: F46]、78頁の Table 31を変更して示した。

2.6.2.2.2.1.3 汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価（評価[資料4.2.1.1.21: F53]）

汎血球減少マウスを用いた播種性アスペルギルス症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

方法

ICR マウス (n = 10) にシクロホスファミドを、感染3日前に6 mg/マウス、感染1から10日後まで2 mg/マウスを3日ごとに腹腔内投与した。A. fumigatus MF5668 1.6×10<sup>4</sup>個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、14日間反復腹腔内投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染14、21及び28日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値を算出した。

成績

結果を[表2.6.2: 21]に示す。カスポファンギンの感染14～28日後の ED<sub>50</sub>値は0.192～0.245 mg/kg/回であり、AmB と同程度であった。また、AmB のリポソーム複合体（L-AmB）の ED<sub>50</sub>値はそれらより高値を示した。

表 2.6.2: 21 汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、14 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値

感染後の日数	ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回		
	カスポファンギン	AmB	L-AmB
14	0.192 (0.126, 0.302)	0.257 (0.143, ∞)	1.225 (0.748, 2.121)
21	0.226 (0.144, 0.383)	0.260 (0.155, ∞)	1.438 (0.873, 2.569)
28	0.245 (0.157, 0.412)	0.264 (0.167, ∞)	1.438 (0.873, 2.569)

∞：無限大を示す。

評価[資料4.2.1.1.21: F53]、4頁の Table 1を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.1.4 慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価（評価[資料 4.2.1.1.20: F46]）

慢性汎血球減少マウスを用いた播種性アスペルギルス症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

##### 方法

ICR マウスにシクロホスファミドを、感染3日前に6 mg/マウス、感染1から25日後まで2 mg/マウスを3日ごとに経口投与した。*A. fumigatus* MF5668  $1.0 \times 10^4$ 個/マウス（試験番号98-6）、 $2.4 \times 10^4$ 個/マウス（試験番号98-10）又は $1.88 \times 10^4$ 個/マウス（試験番号99-3）を静脈内接種することにより感染させた。感染24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、7日間反復腹腔内投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染28日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値をプロビット法により算出した。

##### 成績

生存率及びED値の結果を、それぞれ[表2.6.2: 22]及び[表2.6.2: 23]に示す。感染28日後における、1.0 mg/kg/回のカスポファンギン投与時の生存率は50%～92%であり、AmB とほぼ同等であった。また、そのときのカスポファンギンのED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値は、それぞれ0.173～0.400 mg/kg/回及び0.486～>1 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等か小さかった。

表 2.6.2: 22 慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間  
 反復腹腔内投与時の生存率

免疫抑制/感染/薬物 (mg/kg/回) (1日1回、7日間遅延腹腔内)	感染28日後の生存率 (%)		
	試験番号98-6 (n = 10)	試験番号98-10 (n = 10)	試験番号99-3 (n = 50)
+ / + / -	10	10	22
+ / + / カスポファンギン 0.25	40	30	86
+ / + / カスポファンギン 0.5	80	100	90
+ / + / カスポファンギン 1.0	80	50	92
+ / + / AmB 0.25	30	30	56
+ / + / AmB 0.5	40	70	80
+ / + / AmB 1.0	80	50	90
- / - / -	100	100	95 (n = 20)
無処置/無処置/無処置	90	100	100 (n = 20)

- : 媒体を投与した。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、116 頁の Table 51 を変更して示した。

表 2.6.2: 23 慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、7 日  
 間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値

試験	薬物	感染28日後の ED 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回	
		ED <sub>50</sub> 値	ED <sub>90</sub> 値
試験番号98-6 (n = 10)	カスポファンギン	0.328 (0.199, 0.522)	>1 (NC)
	AmB	0.500 (0.314, ∞)	>1 (NC)
試験番号98-10 (n = 10)	カスポファンギン	0.400 (0.194, ∞)	>1 (NC)
	AmB	0.600 (0.329, ∞)	>1 (NC)
試験番号99-3 (n = 50)	カスポファンギン	0.173 (0.136, 0.207)	0.486 (0.389, 0.684)
	AmB	0.235 (0.189, 0.282)	0.753 (0.582, ∞)

NC : 値を算出せず。

∞ : 無限大を示す。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、117 頁の Table 52 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.1.5 汎血球減少動物を用いた肺アスペルギルス症モデルにおける評価

##### 2.6.2.2.2.1.5.1 AmB との比較 (参考[資料4.2.1.1.22: F91])

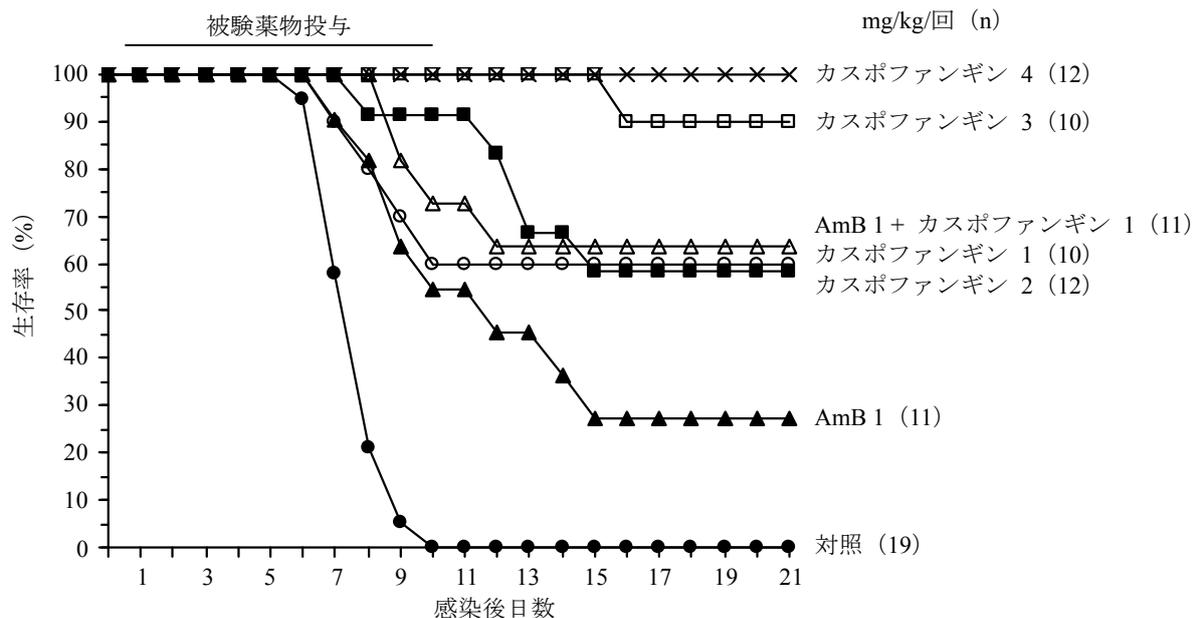
Van Vianen らはラット肺アスペルギルス症モデルを用いてカスポファンギンの抗真菌作用を AmB と比較しており、その成績を以下に示す。

#### 方法

RP ラットにシクロホスファミドを、感染5及び1日前にそれぞれ75及び60 mg/kg、感染3及び7日後にそれぞれ50及び40 mg/kg を腹腔内投与した。*A. fumigatus* の臨床分離株 $6 \times 10^4$ 個/ラットを左肺に気管内接種することにより感染させた。感染16時間後（遅延投与）より、カスポファンギンを媒体（生理食塩液）により調製し、AmB を5%デキストロース溶液により調製して1日1回、10日間、それぞれ反復腹腔内及び静脈内投与した。ラットの生存数を感染21日後まで経時的に計数し、生存率の差をログランク検定により評価した。

#### 成績

結果を[図2.6.2: 10]に示す。被験薬物非投与群では感染後10日目までに全例死亡した。カスポファンギンの1 mg/kg/日投与群では投与終了時（11日目）の生存率は60%であり、観察期間終了時まで生存率は維持された。カスポファンギンの用量の増加に伴って生存率が増加し、4 mg/kg/日投与群では全例生存した。カスポファンギンの1 mg/kg/日投与群の観察期間終了時の生存率は、同用量の AmB と同等であった。カスポファンギンに AmB を併用投与しても、生存率の増加は認められなかった。



mg/kg/回	感染21日後の生存率の差における p 値					
	カスポファンギン 3	カスポファンギン 2	カスポファンギン 1	AmB 1	AmB 1+ カスポファンギン 1	対照
カスポファンギン 4	0.2733	0.0137	0.0168	0.0002	0.0239	<0.0001
カスポファンギン 3		0.0884	0.1045	0.0022	0.1406	<0.0001
カスポファンギン 2			0.7842	0.0636	0.9917	<0.0001
カスポファンギン 1				0.2421	0.7094	<0.0001
AmB 1					0.1001	<0.0001
AmB 1+ カスポファンギン 1						<0.0001

図 2.6.2: 10 汎血球減少ラット肺アスペルギルス症モデルにおける 1 日 1 回、10 日間反復投与時の生存率 (AmB との比較)

参考[資料4.2.1.1.22: F91]、736頁の Figure 1を変更して示した。

2.6.2.2.2.1.5.2 MCFG との比較 (参考[資料4.2.1.1.23: F95])

Lewis らはマウス肺アスペルギルス症モデルを用いてカスポファンギンの抗真菌作用を MCFG と比較しており、その成績を以下に示す。

方法

BALB/c マウスに150 mg/kg のシクロホスファミドを感染4及び1日前に、300 mg/kg の酢酸コルチゾンを感染1日前に腹腔内投与した。A. fumigatus AF 293 5 × 10<sup>7</sup>個/マウスを点鼻することにより感染させた。感染12時間後 (遅延投与) より、被験薬物を媒体 (生理食塩液) により調製して1日1回、4日間反復腹腔内投与した。投与4日後、肺を無菌的に摘出し、肺内生菌数を定量的リアルタイム PCR 法により測定した。すなわち、ホモジナイズした肺組織から抽出した DNA

量を、*Aspergillus* の18S リボソーム RNA 遺伝子に対する特異的プライマーを用いて定量した。DNA 量を *A. fumigatus* の分生子相当数 (conidial equivalents, CEs) として算出した。非線形回帰分析により用量反応曲線を Emax モデル (Hill の式) にあてはめ、相関係数、ED<sub>50</sub>値、ED<sub>90</sub>値及び Hill 係数を算出した。

成績

結果を[図2.6.2: 11]及び[表2.6.2: 24]に示す。MCFG の用量反応曲線の傾き (Hill 係数) は、カスポファンギンと比較して小さかった。カスポファンギンの ED<sub>50</sub>及び ED<sub>90</sub>値は MCFG と同等であった。

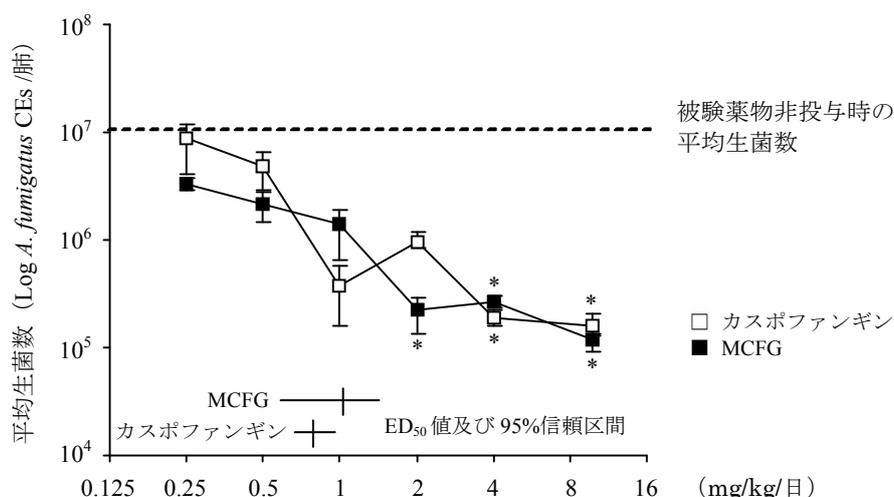


図2.6.2: 11 汎血球減少マウス肺アスペルギルス症モデルにおける1日1回、4日間反復腹腔内投与時の肺内生菌数 (MCFG との比較)

各点は生菌数の平均値 ± S.D.を示す (n = 10)。  
 \* : p<0.05で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Tukey 検定)。  
 参考[資料4.2.1.1.23: F95]、1142頁の Figure 2を変更して示した。

表2.6.2: 24 非線形回帰分析による用量反応曲線のパラメータ

	MCFG	カスポファンギン
相関係数 (R <sup>2</sup> )	0.93	0.98
ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)	1.03 mg/kg (0.56, 1.50)	0.79 mg/kg (0.63, 0.95)
ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)	2.34 mg/kg (1.78, 2.54)	1.42 mg/kg (1.24, 1.69)
Hill 係数 (95%信頼区間)	-1.38 (-1.9, -0.9)	-2.71 (-3.2, -2.1)

参考[資料4.2.1.1.23: F95]、1143頁の Table 1を変更して示した。

### 2.6.2.2.2.2 カンジダ感染症モデルにおける抗真菌作用

カンジダ属による感染症モデルでは、生存率による評価に加えて組織内生菌数による評価も可能である。免疫機能が正常又は機能が低下したマウスを用いて、各種カンジダ感染症モデルにおけるカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

#### 2.6.2.2.2.2.1 免疫正常又は C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける生存率による評価（評価[資料4.2.1.1.24: F35]）

免疫正常又は C5欠損マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を生存率に基づき検討した。

#### 方法

免疫正常 CD-1マウス又は C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に、それぞれ *C. albicans* MY1055  $9.4 \times 10^6$ 個/マウス又は  $9.4 \times 10^5$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日2回、4日間反復腹腔内又は経口投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染21日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 25]に示す。カスポファンギンを免疫正常及び C5欠損マウスに腹腔内投与したときの ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.10及び0.04 mg/kg/回であった。一方、カスポファンギンを経口投与したときの ED<sub>50</sub>値は、いずれの感染動物モデルにおいても高値を示した。カスポファンギンを腹腔内投与したときの ED<sub>50</sub>値は、いずれの感染動物においても AmB とほぼ同等か小さかった。

表 2.6.2: 25 免疫正常及び C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復投与時の感染 21 日後の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値

薬物（投与経路）	ED <sub>50</sub> 値（95%信頼区間）、mg/kg/回	
	免疫正常 CD-1マウス	C5欠損 DBA/2N マウス
カスポファンギン（腹腔内）	0.10 (0.06, 0.17)	0.04 (NE)
カスポファンギン（経口）	42.70 (21.7, 84.2)	14.80 (8.5, 25.8)
AmB（腹腔内）	0.30 (0.14, 0.54)	0.30 (0.14, 0.54)
FCZ（経口）	9.56 (2.67, 35.9)	1.03 (0.61, 1.84)

NE：値を算出できず。

評価[資料 4.2.1.1.24: F35]、9 頁の Table 1 より抜粋して示した。

#### 2.6.2.2.2.2.2 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数による評価

##### 2.6.2.2.2.2.2.1 反復投与時の用量依存性（評価[資料4.2.1.1.25: F38] [資料4.2.1.1.26: F39] [資料4.2.1.1.27: F40] [資料4.2.1.1.28: F44]）

C5欠損マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを反復投与したときの抗真菌作用の用量依存性を腎臓内生菌数に基づき検討した。

#### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055  $3.4 \times 10^4 \sim 9.4 \times 10^4$  CFU/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後又は24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回又は1日2回、2又は4日間反復静脈内、腹腔内又は経口投与し、感染4又は7日後の腎臓内生菌数を求めた。すなわち、臓器を無菌的に摘出し、ホモジナイズした。その一部を回収し、希釈後、SDA 培地上に塗抹した。プレートを35℃で24～48時間培養し、コロニー数（CFU/g 臓器）を算出した。臓器内生菌数を90%又は99%減少させるのに必要な用量（それぞれ ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値）を回帰分析により算出した。また、臓器内生菌数が検出限界以下（臓器あたりの生菌数が49 CFU/臓器以下）になった場合を、真菌学的治癒と定義し、真菌学的治癒率を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 26]、[表2.6.2: 27]及び[表2.6.2: 28]に示す。0.18 mg/kg/回以上のカスポファンギンを1日1回、4日間腹腔内投与したときの感染7日後の腎臓内生菌数は被験薬物非投与群と比較し99.99%減少し、100%のマウスに真菌学的治癒が認められ[表2.6.2: 26]、そのときの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.02及び0.04 mg/kg/回であった[表2.6.2: 27]。また、0.09 mg/kg/回以上のカスポファンギンを1日2回4日間腹腔内投与した場合、腎臓内生菌数が99.9%以上減少し、60%～100%のマウスに真菌学的治癒が確認され[表2.6.2: 26]、そのときの ED<sub>99</sub>値は0.012～0.04 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等であった[表2.6.2: 27]。カスポファンギンを1日2回4日間腹腔内投与又は静脈内投与したときの腎臓内生菌数はほぼ同等であった[表2.6.2: 26]。さらに、別試験であるが、合計4回（1日2回、2日間）のカスポファンギンの腹腔内投与でも、合計8回投与（1日2回、4日間）と同様の ED<sub>99</sub>値（0.025～0.047 mg/kg/回）が得られた[表2.6.2: 28]。

カスポファンギンの投与を感染24時間後まで遅延させた場合、0.09 mg/kg/回以上の用量で腎臓内生菌数は99.99%以上減少し[表2.6.2: 26]、用量0.09 mg/kg/回では真菌学的治癒例はみられなかったが、0.375 mg/kg/回以上では80%のマウスに真菌学的治癒が認められた[表2.6.2: 26]。一方、カスポファンギンを経口投与した場合、抗真菌作用を示す用量は高値を示した[表2.6.2: 26]、[表2.6.2: 27]及び[表2.6.2: 28]。

表2.6.2: 26 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける4日間反復投与時の感染7日後の腎臓内生菌数 (評価[資料4.2.1.1.25: F38])

薬物	投与 (4日間)	試験 番号	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%)、mg/kg/回									統合 S.D.	
			0	0.00125	0.005	0.01	0.02	0.05	0.09	0.18	0.375		1.5
カスポファンギン	腹腔内 1日1回	94-1	6.86 (0) <sup>[3]</sup>	NT	全例死亡	6.59 (0) -46.13	6.23 (0) -76.27	5.37* (0) -96.80	2.59* (40) -99.99	2.16* (100) -99.99	2.20* (100) -99.99	NT	0.50
		92-13	5.75 (0)	NT	NT	NT	5.16 (0) -74.65	NT	2.19* (100) -99.97	NT	2.33* (100) -99.97	NT	0.73
	腹腔内 1日2回	93-2	4.40 (0)	6.68 (0) <sup>[3]</sup>	5.48 (0) <sup>[4]</sup>	NT	4.56 (0)	NT	2.34 (80)	NT	2.27 (100)	NT	NE
		93-3	6.96 (0) <sup>[3]</sup>	NT	7.96 (0) <sup>[3]</sup> >100	NT	5.67 (0) -94.87	NT	2.45* (80) -99.99	NT	2.23* (100) -99.99	NT	0.90
		93-10	6.24 (0)	5.62 (0) -75.90	4.89* (0) -95.45	NT	4.45* (0) -98.36	NT	2.21* (100) -99.99	NT	2.21* (100) -99.99	NT	0.98
		93-11	5.67 (0)	NT	5.32 (0)	4.62 (0)	4.41 (0)	3.03 (0)	2.28 (80)	NT	NT	NT	
		94-1	6.86 (0) <sup>[3]</sup>	NT	6.87 (0) <sup>[3]</sup> 1.55	5.82 (0) <sup>[3]</sup> -96.80	5.49 (0) <sup>[4]</sup> -99.99	3.38* (20) -99.99	2.15* (100) -99.99	NT	NT	NT	1.37
		94-7	6.80 (0)	NT	6.36 (0) <sup>[4]</sup> -63.15	7.09 (0) 95.88	5.39* (0) -96.11	3.19* (0) -99.98	2.29* (80) -99.99	NT	NT	NT	0.62
	94-11	6.04 (0)	NT	5.33 (0) -80.68	5.50 (0) -71.03	5.08 (0) -89.19	3.17* (0) -99.87	2.22* (60) -99.99	NT	NT	NT		
	遅延 腹腔内 1日2回	94-1	6.86 (0) <sup>[3]</sup>	NT	3.72 (0) <sup>[1]</sup> -99.93	NT	5.93 (0) <sup>[1]</sup> -88.16	NT	2.55* (0) -99.99	NT	2.17* (80) -99.99	2.14* (80) -99.99	0.28
静脈内 1日2回	93-2	4.69 (0)	5.99 (0)	5.30 (0)	NT	4.66 (0)	NT	4.83 (0)	NT	2.26 (100)	NT	NE	
AmB	腹腔内 1日2回	93-11	5.67 (0)	NT	5.69 (0)	NT	4.70 (0)	NT	3.14 (0)	NT	3.08 (20)	2.24 (60)	NE
	静脈内 1日2回	93-2	4.69 (0)	4.70 (0) <sup>[4]</sup>	2.93(0)	NT	3.26 (0)	NT	2.23 (100)	NT	毒性†	NT	NE

薬物	投与 (4日間)	試験 番号	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%)、mg/kg/回						統合 S.D.	
			0	0.78	3.13	6.25	12.5	25.0		50.0
カスポファンギン	経口 1日2回	93-3	6.62 (0)	8.09 (0) <sup>[1]</sup> >100	6.09 (0) -69.80	NT	2.76* (40) -99.99	NT	2.34* (100) -99.99	1.3
		93-10	5.65 (0)	NT	NT	4.02* (20) -97.63	4.00* (0) -97.74	2.21* (100) -99.96	2.24* (80) -99.96	0.81
		94-1	7.08 (0) <sup>[4]</sup>	NT	6.98 (0) -19.83	6.10 (0) -89.62	4.47* (0) -99.76	2.80* (0) -99.99	NT	0.76

□ : 1群あたりの例数 (他は n = 5)。

NT : 検討せず。

NE : 値を算出せず。

† : 薬物の毒性により全例死亡。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Dunnett 検定)。

評価[資料4.2.1.1.25: F38]、10~11頁の Table 1を変更して示した。

表2.6.2: 27 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける4日間反復投与時の感染7日後の腎臓内生菌数に基づく ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値 (評価[資料4.2.1.1.25: F38])

薬物	投与 (4日間)	試験番号	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回
カスポファンギン	腹腔内 1日1回	94-1	0.02 (0.015, 0.026)	0.04 (0.03, 0.05)
		腹腔内 1日2回	92-13	0.025 (0.01, 0.03)
	93-2		NE	NE
	93-3		0.02 (0.01, 0.03)	0.03 (0.02, 0.04)
	93-10		0.002 (0.001, 0.005)	0.012 (0.005, 0.02)
	93-11		0.011 (0.007, 0.015)	0.03 (0.02, 0.04)
	94-1		0.011 (0.005, 0.016)	0.02 (0.01, 0.03)
	94-7		0.017 (0.015, 0.02)	0.027 (0.024, 0.03)
	94-11		0.011 (0.004, 0.024)	0.026 (0.011, 0.057)
	遅延腹腔内 1日2回	94-1	NE	NE
	静脈内 1日2回	93-2	NE	NE
	経口 1日2回	93-3	3.5 (2.2, 4.6)	5.5 (4.1, 7.7)
		93-10	4.0 (0.8, 7.2)	10.6 (5.1, 15.2)
94-1		5.4 (4.3, 6.5)	8.9 (7.5, 10.5)	
AmB	腹腔内 1日2回	93-11	0.02 (0.01, 0.03)	0.09 (0.06, 0.15)
	静脈内 1日2回	93-2	NE	NE

NE : 有意な用量反応関係が認められなかったため、値を算出できず。  
 評価[資料4.2.1.1.25: F38]、12頁の Table 2 を変更して示した。

表2.6.2: 28 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、2日間反復投与時の感染4日後の腎臓内生菌数に基づく ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値 (評価[資料4.2.1.1.26: F39])

薬物	投与 (2日間)	試験番号	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回
カスポファンギン	腹腔内 1日2回	94-13	0.014 (NE)	0.025 (NE)
		94-16	0.022 (0.011, 0.046)	0.047 (0.025, 0.089)
		94-17	0.022 (0.015, 0.033)	0.039 (0.027, 0.057)
	経口 1日2回	94-13	8.94 (NE)	18.23 (NE)
		94-17	2.95 (NE)	9.87 (NE)

NE : 有意な用量反応関係が認められなかったため、値を算出できず。  
 評価[資料4.2.1.1.26: F39]、10頁の Table 2 を変更して示した。

さらに、同じ C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルを用いて、カスポファンギン投与後の腎臓内生菌数の推移を検討した。

### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055  $4.6 \times 10^4 \sim 7.4 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後又は24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日2回、4日間又は1日1回、14日間反復腹腔内投与し、感染後経時的に腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに回帰分析により ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。

### 成績

結果を[表2.6.2: 29]、[表2.6.2: 30]、[表2.6.2: 31]及び[図2.6.2: 12]に示す。0.09及び0.375 mg/kg/回のカスポファンギンの1日2回、4日間腹腔内投与により、感染（投与）開始翌日の早期から腎臓内生菌数が減少し、28日後まで、被験薬物非投与群と比較して低く（<3 log<sub>10</sub> CFU/g 腎臓）維持された[表2.6.2: 29]及び[図2.6.2: 12]。また、感染2～42日後の0.09及び0.375 mg/kg/回のカスポファンギンによる真菌学的治癒率は80%～100%であった[表2.6.2: 29]。

カスポファンギンの投与を感染 24 時間後まで遅延させて 1 日 1 回、14 日間腹腔内投与した場合、0.09 及び 0.375 mg/kg/回の用量で感染 7 日以後の腎臓内生菌数は 99.78%以上減少し、真菌学的治癒率は 20%～100%であった[表 2.6.2: 30]。また、感染 7 日後の ED<sub>90</sub> 及び ED<sub>99</sub> 値は、それぞれ 0.008 及び 0.02 mg/kg/回であった[表 2.6.2: 31]。

表2.6.2: 29 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、4日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移（評価[資料4.2.1.1.27: F40]）

感染後の 日数	平均 log CFU/g 腎臓（真菌学的治癒率%）、カスポファンギン（mg/kg/回）						統合 S.D
	0	0.001	0.005	0.02	0.09	0.375	
0.25	2.70 (0)	2.72 (20)	2.77 (0)	2.97 (0)	2.46 (0)	2.36 (40)	0.30
1	5.44 (0)	5.41 (0)	5.07* (0)	4.93* (0)	2.41* (20)	2.17* (80)	0.25
2	6.33 (0)	6.09 (0)	6.23 (0)	5.57* (0)	2.19* (100)	2.18* (100)	0.28
3	6.37 (0)	6.15 (0)	5.92* (0)	5.91* (0)	2.19* (100)	2.17* (100)	0.25
4	5.64 (0)	5.80 (0)	5.75 (0)	5.19 (0)	2.14* (100)	2.15* (100)	0.61
7	6.24 (0)	5.62 (0)	4.89* (0)	4.45* (0)	2.21* (100)	2.21* (100)	0.98
10	7.24 (0)	6.09 (0)	5.34 (0)	5.42 (0)	2.19* (100)	2.22* (100)	1.52
14	7.72 (0)	7.72 (0)	6.44 (0)	4.99* (0)	2.18* (100)	2.18* (100)	1.19
21	6.99 (0)	7.25 (0)	7.61 (0)	6.29 (20)	2.16* (80)	2.19* (100)	1.55
28	6.12 (0)	8.10 (0)	6.28 (0) [4]	7.00 (0)	2.16* (100)	2.16* (100)	1.60
35	8.23 (0) [1]	6.12 (0)	全例死亡	4.33 (40)	2.17 (100)	2.16 (100)	NE
42	全例死亡	全例死亡	全例死亡	3.72 (60)	2.15 (100)	2.22 (100) [4]	NE

[ ] : 1 群あたりの例数（他は n = 5）。

NE : 被験薬物非投与群で十分な生存例がなかったため、値を算出できず。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり（Dunnnett 検定）。

評価[資料 4.2.1.1.27: F40]、9 頁の Table 1 を抜粋して示した。

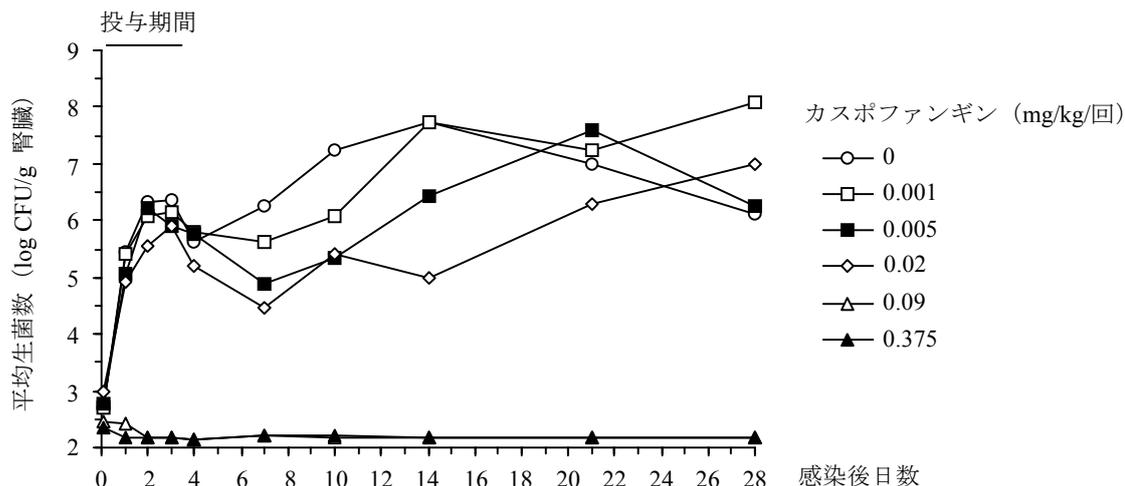


図 2.6.2: 12 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、4日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移 (評価[資料 4.2.1.1.27: F40])

評価[資料4.2.1.1.27: F40]、16頁の Figure 1を変更して示した。

表2.6.2: 30 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日1回、14日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数の推移 (評価[資料4.2.1.1.28: F44])

感染後の日数	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%) カスポファンギン (mg/kg/回)					統合 S.D
	0	0.005	0.02	0.09	0.375	
7	6.54 (0)	5.83 (0) -80.23	5.15* (0) -95.89	2.52* (40) -99.99	2.19* (100) -99.99	0.67
10	6.64 (0)	6.29 (0) -54.71	5.27 (0) [4] -95.67	2.22* (60) -99.99	2.25* (100) -99.99	1.05
14	7.56 (0)	7.14 (0) [4] -62.42	7.32 (0) -42.19	2.94* (20) -99.99	2.23* (100) -99.99	0.70
17	7.70 (0)	7.76 (0) 13.76	6.50* (0) -93.81	3.65* (40) -99.99	2.32* (100) -99.99	0.77
22	7.99 (0)	8.01 (0) 3.27	7.03 (0) -89.04	4.03* (60) -99.99	2.17* (100) -99.99	1.24
24	7.37 (0)	7.36 (0) -1.83	6.49 (0) -86.94	4.72* (20) -99.78	2.22* (100) -99.99	1.68
28	全例死亡	7.97 (0) [2]	7.63 (0)	3.86 (60)	2.25 (80)	NE

[ ] : 1群あたりの例数 (他は n=5)。

NE : 被験薬物非投与群で生存例がなかったため、値を算出できず。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Dunnett 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.28: F44]、9 頁の Table 1 を変更して示した。

表2.6.2: 31 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日1回、14日間反復腹腔内投与時の感染7日後の腎臓内生菌数に基づく ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値 (評価[資料 4.2.1.1.28: F44])

薬物	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回
カスポファンギン 遅延腹腔内、1日1回	0.008 (0.004, 0.013)	0.02 (0.01, 0.03)

評価[資料 4.2.1.1.28: F44]、11 頁の Table 3 より抜粋して示した。

2.6.2.2.2.2.2 単回投与時の用量依存性（評価[資料4.2.1.1.29: F45]）

C5欠損マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを単回投与したときの抗真菌作用の用量依存性を腎臓内生菌数に基づき検討した。

方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055  $3.4 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後又は24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して単回腹腔内投与し、感染7日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。

成績

結果を[表2.6.2: 32]及び[表2.6.2: 33]に示す。0.375 mg/kg 以上のカスポファンギンを単回腹腔内投与したときの感染7日後の腎臓内生菌数は被験薬物非投与群と比較し99.99%減少し、40%～100%のマウスに真菌学的治癒が認められた[表2.6.2: 32]。また、そのときのカスポファンギンの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.01及び0.03 mg/kg であり、AmB とほぼ同等であった[表2.6.2: 33]。

カスポファンギンの投与を感染24時間後まで遅延させた場合、0.375 mg/kg 以上の用量で腎臓内生菌数は99.99%以上減少し、40%～100%のマウスに真菌学的治癒が認められ[表2.6.2: 32]、そのときの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.03及び0.08 mg/kg であった[表2.6.2: 33]。

表2.6.2: 32 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の感染7日後の腎臓内生菌数

薬物	単回投与	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%), mg/kg										統合 S.D.
		0	0.01	0.023	0.046	0.09	0.18	0.375	0.75	1.5	3.0	
カスポファンギン	腹腔内	6.42 (0)	4.67* (0) -98.23	5.51* (0) -87.70	3.69* (0) -99.81	3.75* (0) -99.79	2.89* (40) -99.97	2.23* (40) -99.99	2.13* (100) -99.99	2.13* (100) -99.99	2.17* (100) -99.99	0.61
	遅延腹腔内	6.42 (0)	6.79 (0) >100	5.22* (0) -93.66	5.45* (0) -89.29	4.18* (0) -99.43	3.65* (0) -99.83	2.59* (40) -99.99	2.22* (80) -99.99	2.33* (40) -99.99	2.10* (100) -99.99	0.60
AmB	腹腔内	6.42 (0)	6.13 (0) -48.94	6.01 (0) -61.45	5.75 (0) -78.72	4.06* (0) -99.56	4.97* (0) -96.45	2.87* (20) -99.97	3.27* (0) -99.93	2.92* (20) -99.97	3.06* (0) -99.96	0.89
	遅延腹腔内	6.42 (0)	5.17 (0) -94.35	6.04 (0) -58.50	6.09 (0) -53.23	50.1 (0) -96.11	4.77* (0) -97.77	3.19* (0) -99.94	2.92* (20) -99.97	2.37* (40) -99.99	2.76* (20) -99.98	0.88

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Dunnnett 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.29: F45]、10 頁の Table 1 を変更して示した。

表2.6.2: 33 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の感染7日後の腎臓内生菌数に基づく ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値

薬物	単回投与	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg
カスポファンギン	腹腔内	0.01 (0.003, 0.015)	0.03 (0.02, 0.04)
	遅延腹腔内	0.03 (0.02, 0.04)	0.08 (0.06, 0.10)
AmB	腹腔内	0.04 (0.02, 0.06)	0.14 (0.09, 0.22)
	遅延腹腔内	0.03 (0.02, 0.06)	0.13 (0.08, 0.21)

評価[資料 4.2.1.1.29: F45]、11 頁の Table 2 を変更して示した。

### 2.6.2.2.2.2.3 投与経路の比較（評価[資料4.2.1.1.20: F46]

C5欠損マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを種々の投与経路を用いて反復投与したときの抗真菌作用を腎臓内生菌数に基づき検討した。

#### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055  $7.2 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日2回、2日間腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内又は経口投与し、感染4日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 34]及び[表2.6.2: 35]に示す。0.09 mg/kg/回以上のカスポファンギンを腹腔内、皮下、筋肉内及び静脈内投与したときの感染4日後の腎臓内生菌数は被験薬物非投与群と比較し99.79%～99.99%減少し、0%～100%のマウスに真菌学的治癒が認められた[表2.6.2: 34]。また、そのときの各投与経路における ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.041、0.042、0.088及び0.033 mg/kg/回であり[表2.6.2: 35]、投与経路が異なっても、抗真菌作用はほぼ同等であった。

一方、経口投与したときの ED<sub>99</sub>値は8.012 mg/kg/回であり、経口投与以外の投与経路と比較して、高値を示した[表2.6.2: 35]。なお、同様の成績は他の試験でも得られている（[2.6.2.2.2.2.1 項]；51頁及び[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。

表2.6.2: 34 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、2日間反復投与時の種々の投与経路による感染4日後の腎臓内生菌数

カスポファンギン 1日2回、2日間	平均 log CFU/g 腎臓（真菌学的治癒率%）、対照群に対する変化率（%）、mg/kg/回										
	0	0.005	0.02	0.09	0.375	1.5	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0
腹腔内	6.39 (0)	6.62 (0) -71.40	6.04 (0) -55.33	2.50* (80) -99.987	2.22* (80) -99.993	NT	NT	NT	NT	NT	NT
皮下	6.62 (0)	6.66 (0) -9.65	6.08 (0) -70.89	2.66* (60) -99.989	2.20* (100) -99.996	2.20* (100) -99.996	NT	NT	NT	NT	NT
筋肉内	6.09 (0)	6.31 (0) -69.82	6.35 (0) -81.97	3.41* (0) -99.79	2.21* (100) -99.987	2.19* (100) -99.987	NT	NT	NT	NT	NT
静脈内	6.81 (0)	6.94 (0) -34.90	6.49 (0) -53.23	2.38* (20) -99.996	2.16* (100) -99.998	NT	NT	NT	NT	NT	NT
経口	6.77 (0)	NT	NT	NT	NT	4.96 (0) -98.47	5.93* (0) -85.55	5.99 (0) -83.40	5.07* (0) -98.01	3.28* (0) -99.967	2.94* (20) -99.985

NT：検討せず。

\*：p<0.05で被験薬物非投与群に比して有意差あり（t検定）。

評価[資料4.2.1.1.20: F46]、9頁の Table 1を変更して示した。

表2.6.2: 35 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける1日2回、2日間反復投与時の種々の投与経路による腎臓内生菌数に基づくED<sub>90</sub>及びED<sub>99</sub>値

カスポファンギン 1日2回、2日間	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回
腹腔内	0.017 (0.008, 0.038)	0.041 (0.020, 0.084)
皮下	0.014 (0.004, 0.046)	0.042 (0.014, 0.125)
筋肉内	0.028 (0.011, 0.071)	0.088 (0.037, 0.212)
静脈内	0.015 (0.006, 0.036)	0.033 (0.015, 0.074)
経口	2.227 <sup>†</sup> (0.273, 18.167)	8.012 (1.622, 39.584)

<sup>†</sup> : 信頼区間の値が検討した用量範囲外であったが、ED<sub>90</sub>値を直線回帰分析により算出した。  
 評価[資料4.2.1.1.20: F46]、10頁の Table 2を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.2.4 各臓器内生菌数による評価 (評価[資料4.2.1.1.20: F46])

C5欠損マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数に基づき検討した。

##### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055 6.2×10<sup>4</sup>個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15~30分後より、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して1日2回、2日間腹腔内投与し、感染4日後の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びにED<sub>90</sub>及びED<sub>99</sub>値を算出した ([2.6.2.2.2.2.1 項] ; 52頁参照)。

##### 成績

結果を[表2.6.2: 36]に示す。0.375 mg/kg/回のカスポファンギンの腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数に基づく真菌学的治癒率は、それぞれ100%、20%、20%及び100%であった。また、そのときのED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.030、>0.375、>0.375及び0.053 mg/kg/回であり、AmB のED<sub>99</sub>値とほぼ同等であった。

表 2.6.2: 36 C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、2 日間反復腹腔内投与時の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数、並びに ED<sub>90</sub> 及び ED<sub>99</sub> 値

薬物	用量 (mg/kg/回)	感染4日後における平均 log CFU/g 臓器 (真菌学的治癒率%)			
		腎臓	肝臓	脾臓	脳
カスポファンギン	0	6.37 (0)	3.28 (0)	3.77 (0)	5.18 (0)
	0.005	6.90 (0)	3.10 (0)	3.67 (0)	5.52 (0)
	0.02	4.31* (0)	2.59* (0)	3.07* (0)	3.36* (0)
	0.09	2.44* (40)	2.23* (0)	2.78* (80)	2.28* (40)
	0.375	2.28* (100)	2.02* (20)	2.77* (20)	2.18* (100)
	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.012 (0.004, 0.038)	0.099 (0.039, 0.252)	0.187 (0.037, ∞)	0.014 (0.004, 0.045)
	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.030 (0.011, 0.083)	>0.375	>0.375	0.053 (0.019, 0.144)
AmB	0	6.37 (0)	3.28 (0)	3.77 (0)	5.18 (0)
	0.005	6.72 (0)	3.22 (0)	3.52 (0)	5.02 (0)
	0.02	6.12 (0)	2.98 (0)	2.99* (20)	4.63 (0)
	0.09	3.41* (0)	2.28* (0)	3.22 (20)	2.76* (0)
	0.375	2.56* (40)	1.70* (80)	2.63* (80)	3.05* (0)
	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.023 (0.011, 0.046)	0.090 (0.041, 0.195)	0.292 (0.025, ∞)	0.024 (0.005, 0.108)
	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.058 (0.030, 0.115)	>0.375	>0.375	0.153 (0.042, ∞)

∞ : 無限大を示す。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、17 頁の Table 4 を変更して示した。

### 2.6.2.2.2.2.3 免疫正常又は顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価

#### 2.6.2.2.2.2.3.1 生存率による評価（評価[資料4.2.1.1.30: F47]

免疫正常又は顆粒球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を生存率に基づき検討した。

#### 方法

免疫正常 CD-1マウス (n = 10) に *C. albicans* MY1055  $1.0 \times 10^7$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。また、CD-1マウス (n = 10) にマウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体を、感染1日前に500 µg/マウス、感染2から10日後まで250 µg/マウスを2日ごとに腹腔内投与し、*C. albicans* MY1055  $1.0 \times 10^5$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染直後より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日2回、4日間反復腹腔内投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。感染14及び21日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値を算出した。

#### 成績

結果を[表2.6.2: 37]に示す。免疫正常及び顆粒球減少マウスにおける感染14日後のカスポファンギンの ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.04及び0.12 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、FCZ と比較して小さかった。また、免疫正常及び顆粒球減少マウスにおける感染21日後のカスポファンギンの ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.07及び0.12 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、FCZ と比較して小さかった。

表 2.6.2: 37 免疫正常及び顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値

薬物	感染14日後の ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg/回)		感染21日後の ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg/回)	
	免疫正常マウス	顆粒球減少マウス	免疫正常マウス	顆粒球減少マウス
カスポファンギン	0.04	0.12	0.07	0.12
AmB	0.19	0.42	0.19	0.42
FCZ	1.19	2.68	46.04	NC

NC : 値を算出できず。

評価[資料4.2.1.1.30: F47]、9頁の Table 1 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.3.2 腎臓内生菌数による評価（評価[資料4.2.1.1.20: F46]）

免疫正常又は顆粒球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を腎臓内生菌数に基づき検討した。

##### 方法

免疫正常 CD-1マウス（n = 5）に *C. albicans* MY1055  $1.28 \times 10^6$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。また、CD-1マウス（n = 5）にマウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体を、感染1日前に500 µg/マウス、感染2日後に250 µg/マウスを腹腔内投与し、*C. albicans* MY1055  $1.28 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染直後より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、4日間反復腹腔内投与し、感染4日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52 頁参照）。

##### 成績

結果を[表2.6.2: 38]に示す。免疫正常マウスにおける感染4日後のカスポファンギンの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.048及び0.166 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、FCZ と比較して小さかった。また、顆粒球減少マウスにおける感染4日後のカスポファンギンの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.049及び0.148 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、FCZ と比較して小さかった。

表 2.6.2: 38 免疫正常及び顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED<sub>90</sub> 及び ED<sub>99</sub> 値

動物	感染4日後における平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)				
	用量 (mg/kg/回)	カスポファンギン	AmB	用量 (mg/kg/回)	FCZ
免疫正常マウス	0	4.48 (0)	4.48 (0)	0	4.48 (0)
	0.005	5.43 (0)	4.52 (0)	0.39	4.16 (0)
	0.02	4.20 (0)	4.59 (0)	1.56	3.78 (20)
	0.09	2.57* (20)	3.94 (0)	6.25	3.36* (0)
	0.375	2.09* (80)	2.93* (0)	25.0	3.45* (0)
	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.048 (0.018, 0.126) †	0.168 (0.047, 0.599)	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	9.635 NC
	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.166 (0.065, 0.429)	>0.375 NC	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	>25.0 NC
顆粒球減少マウス	0	5.82 (0)	5.82 (0)	0	5.82 (0)
	0.02	5.59 (0)	5.72 (0)	1.56	4.42* (0)
	0.09	4.76* (0)	5.28 (0)	6.25	3.03* (20)
	0.375	2.13* (100)	2.34* (60)	25.0	2.24* (40)
	1.5	2.12* (100)	2.13* (80)	100.0	2.17* (20)
	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.049 (0.021, 0.114)	0.066 (0.029, 0.148)	ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	<1.56 NC
	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.148 (0.070, 0.311)	0.188 (0.090, 0.393)	ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	2.603 (0.517, 13.1) †

NC : 値を算出せず。

† : 信頼区間の値が検討した用量範囲外であったが、ED 値を直線回帰分析により算出した。

\* : p<0.05で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料4.2.1.1.20: F46]、26~27頁の Table 9を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.2.4 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価（評価[資料4.2.1.1.20: F46]）

汎血球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を腎臓内生菌数及び生存率に基づき検討した。

##### 方法

ICR マウスにシクロホスファミドを、感染3日前に300 mg/kg、感染1及び4日後に100 mg/kg を腹腔内投与した。*C. albicans* MY1055  $2.0 \times 10^4$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、7日間反復腹腔内投与した。感染8日後にマウス（n = 5）の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。また、マウス（n = 10）の生存数を経時的に計数し、感染7、14及び21日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値をプロビット法により算出した。

##### 成績

腎臓内生菌数の結果を[図2.6.2: 13]及び[表2.6.2: 39]に示す。0.5 mg/kg 以上のカスポファンギンを投与したときの腎臓内生菌数に基づく真菌学的治癒率は100%であった[表2.6.2: 39]。また、腎臓内生菌数に基づくカスポファンギンの ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.049及び0.119 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、L-AmB よりも小さかった[表2.6.2: 39]。

感染7、14及び21日後のカスポファンギンの生存率に基づく ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.062、0.095 及び0.113 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等、L-AmB よりも小さかった[表2.6.2: 40]。

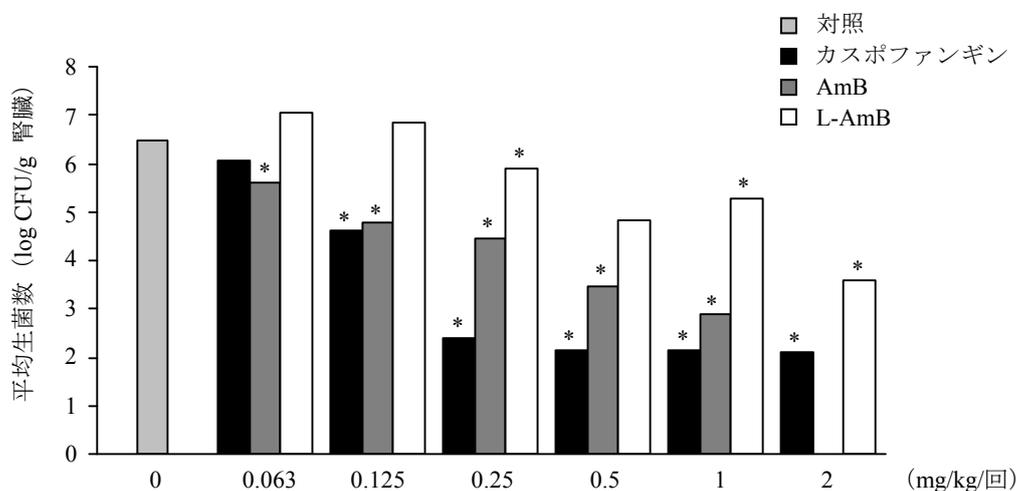


図 2.6.2: 13 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。  
評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、38 頁の Figure 1 を変更して示した。

表 2.6.2: 39 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED<sub>90</sub> 及び ED<sub>99</sub> 値

用量 (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)		
	カスポファンギン	AmB	L-AmB
0	6.47 (0) [3]	6.47 (0) [3]	6.47 (0) [3]
0.063	6.06 (0)	5.61* (0)	7.04 (0) [3]
0.125	4.62* (0)	4.78* (0)	6.83 (0)
0.25	2.38* (80)	4.46* (0)	5.91* (0)
0.5	2.13* (100)	3.48* (0)	4.82 (20)
1.0	2.14* (100)	2.89* (20)	5.27* (0)
2.0	2.10* (100)	NT	3.59* (0)
ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.049 (0.014, 0.180)	0.071 (0.020, 0.254)	0.399 (0.121, 1.313)
ED <sub>99</sub> 値 (mg/kg/回) (95%信頼区間)	0.119 (0.038, 0.374)	0.198 (0.069, 0.571)	1.119 (0.361, ∞)

[ ] : 1 群あたりの例数 (他は n = 5)。

NT : 検討せず。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、37 頁の Table 13 を変更して示した。

表 2.6.2: 40 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値

感染後の 日数	ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回		
	カスポファンギン	AmB	L-AmB
7	0.062 (0.050, 0.098)	0.053 (0.050, 0.105)	0.180 (0.092, 0.320)
14	0.095 (0.058, 0.144)	0.144 (0.050, 0.414)	0.335 (0.222, 0.513)
21	0.113 (0.075, 0.164)	0.222 (0.109, 0.531)	0.405 (0.281, 0.590)

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、39 頁の Table 14 より抜粋して示した。

#### 2.6.2.2.2.2.5 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価

##### 2.6.2.2.2.2.5.1 AmB 及び FCZ との比較 (評価[資料4.2.1.1.20: F46])

慢性汎血球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を AmB 及び FCZ と比較した。

#### 方法

試験を2回に分けて実施し、その結果を併合して解析した。

ICR マウスにシクロホスファミドを、感染3日前に6 mg/マウス、感染1から25日後まで2 mg/マウスを3日ごとに経口投与した。*C. albicans* MY1055  $5.6 \times 10^4$ 又は $1.22 \times 10^5$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染24時間後(遅延投与)より、被験薬物を媒体(蒸留水)により調製して1日1回、7日間反復腹腔内投与した。感染4、8、14、21及び28日後にマウス(n=5で2回、なお、FCZは1回)の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びにED<sub>90</sub>及びED<sub>99</sub>値を算出した([2.6.2.2.2.2.1 項]; 52頁参照)。また、マウス(n=10で2回、なお、FCZはn=5で2回)の生存数を経時的に計数した。

#### 成績

腎臓内生菌数の結果を[表2.6.2: 41]及び[表2.6.2: 42]に示す。感染4日後(投与期間中)では、0.25 mg/kg/回以上のカスポファンギンにより、被験薬物非投与群と比較して腎臓内生菌数は、99.26%以上低下したが、真菌学的治癒例はみられなかった。しかしながら、感染8日(投与終了翌日)後以降では、40%~100%のマウスに真菌学的治癒が認められた[表2.6.2: 41]。感染4~28日後のカスポファンギンの腎臓内生菌数に基づくED<sub>90</sub>及びED<sub>99</sub>値は、それぞれ0.002~<0.25及び0.011~<0.25 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等か小さく、FCZ よりも小さかった[表2.6.2: 42]。

カスポファンギン、AmB 及び FCZ の生存率曲線を、それぞれ[図2.6.2: 14]、[図2.6.2: 15]及び[図2.6.2: 16]に示す。感染28日後のカスポファンギン及び AmB の最高用量である1 mg/kg/回、並びに FCZ の80 mg/kg/回の生存率は、それぞれ80%、100%並びに50%であった。

表 2.6.2: 41 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数

薬物	用量 (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%)				
		感染4日後	感染8日後	感染14日後	感染21日後	感染28日後
蒸留水	0	6.47 (0)	6.06 (0)	6.26 (0) <sup>[8]</sup>	5.94 (0) <sup>[5]</sup>	6.93 (0) <sup>[2]</sup>
カスポファンギン	0.25	4.34* (0) -99.26	2.10* (90) -99.99	2.78* (60) -99.97	3.44* (50) -99.68	3.80* (40) -99.93
	0.50	3.94* (0) -99.70	2.10* (100) -99.99	2.06* (100) -99.99	2.08* (100) -99.99	2.10* (90) -99.99
	1.00	3.64* (0) -99.85	2.30* (90) -99.98	2.07* (70) -99.99	2.07* (100) -99.99	2.09* (100) -99.99
AmB	0.25	6.20 (0) -46.79	3.58* (10) -99.67	4.08* (10) -99.33	4.56 (10) -95.78	4.44* (50) -99.68
	0.50	5.63* (0) -85.49	2.91* (60) -99.93	2.93* (50) -99.95	3.47* (20) -99.66	4.14* (40) -99.84
	1.00	5.09* (0) 95.82	2.07* (80) -99.99	2.46* (60) -99.98	2.37* (80) -99.97	3.41* (80) -99.97
FCZ	20.00	5.70* (0) <sup>[5]</sup> -87.12	2.87* (20) <sup>[5]</sup> -99.97	5.22 (0) <sup>[5]</sup> -97.85	4.15 (40) <sup>[5]</sup> NC	7.68 (0) <sup>[1]</sup> NC
	40.00	5.91* (0) <sup>[5]</sup> -79.26	3.45* (0) <sup>[5]</sup> -99.89	5.35 (0) <sup>[5]</sup> -97.11	6.97 (0) <sup>[5]</sup> NC	6.17 (20) <sup>[5]</sup> NC
	80.00	5.57* (0) <sup>[5]</sup> -90.53	3.51* (20) <sup>[5]</sup> -99.87	4.37* (0) <sup>[5]</sup> -99.69	6.75 (0) <sup>[5]</sup> NC	6.01 (20) <sup>[5]</sup> NC

[ ] : 1 群あたりの例数 (他は n = 10)。

NC : 値を算出せず。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、54 頁の Table 19 を変更して示した。

表 2.6.2: 42 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数に基づく ED<sub>90</sub> 及び ED<sub>99</sub> 値

感染後 の日数	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回			ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回		
	カスポファンギン	AmB	FCZ	カスポファンギン	AmB	FCZ
4	0.025 (0.004, 0.060)	0.618 (0.334, ∞)	>80 (NC)	0.186 (0.088, 0.292)	>1 (NC)	>80 (NC)
8	<0.25 (NC)	0.066 (0.002, 0.174)	<20 (0.176, ∞)	<0.25 (NC)	0.165 (0.019, 0.348)	<20 (3.466, ∞)
14	0.002 (0 <sup>+</sup> , 0.019)	0.083 (0.020, 0.165)	9.063 (NC)	0.011 (0 <sup>+</sup> , 0.063)	0.195 (0.077, 0.335)	NC
21	0.044 (0 <sup>+</sup> , 0.154)	0.197 (0.056, 0.405)	NC	0.120 (0.005, 0.335)	0.371 (0.149, 0.780)	NC
28	0.035 (0 <sup>+</sup> , 0.157)	0.037 (NC)	NC	0.079 (0.003, 0.310)	0.141 (NC)	NC

0<sup>+</sup>は無限小を、∞は無限大を示す。

NC : 値を算出せず。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、55 頁の Table 20 を変更して示した。

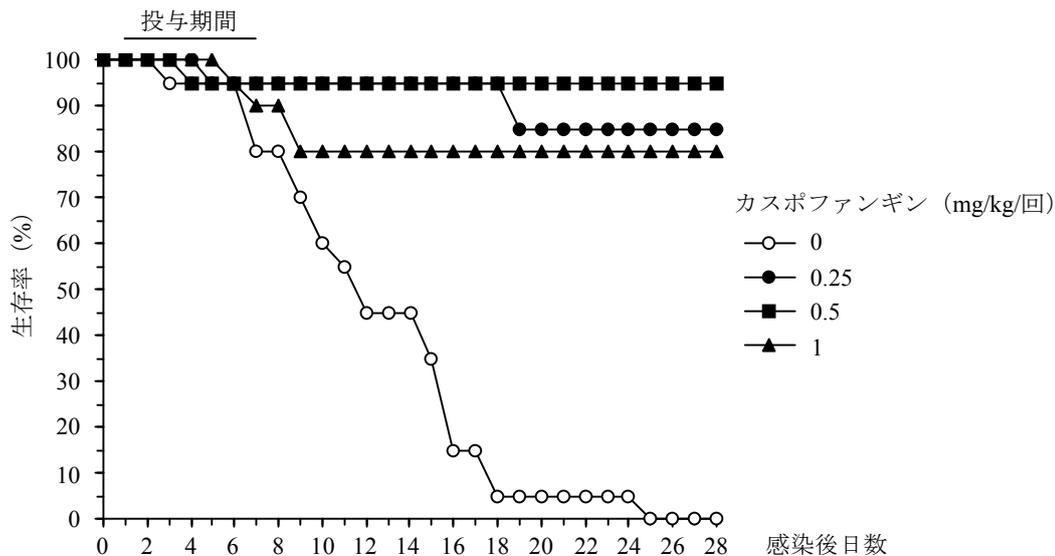


図 2.6.2: 14 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンの1日1回、7日間反復腹腔内投与時の生存曲線

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、58 頁の Figure 7 を変更して示した。

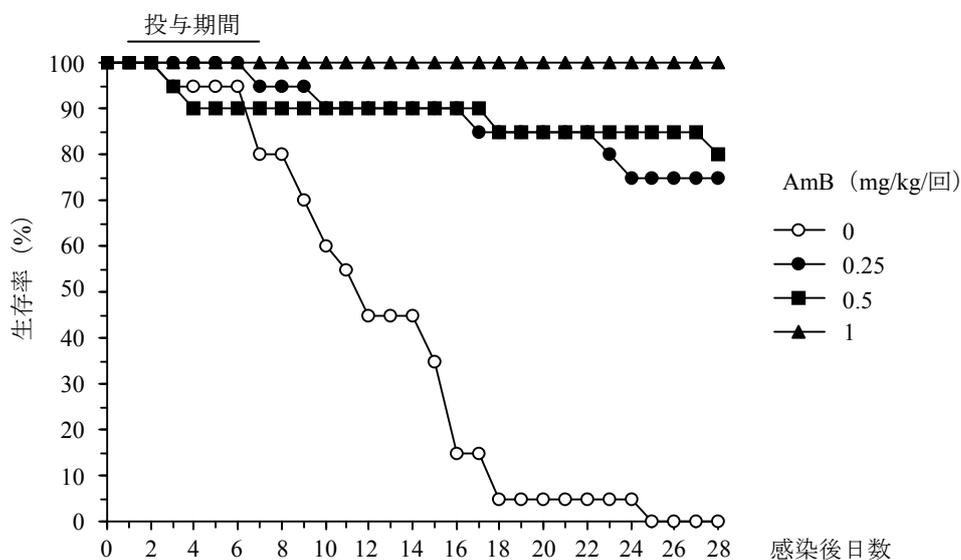


図 2.6.2: 15 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける AmB の1日1回、7日間反復腹腔内投与時の生存曲線

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、59 頁の Figure 8 を変更して示した。

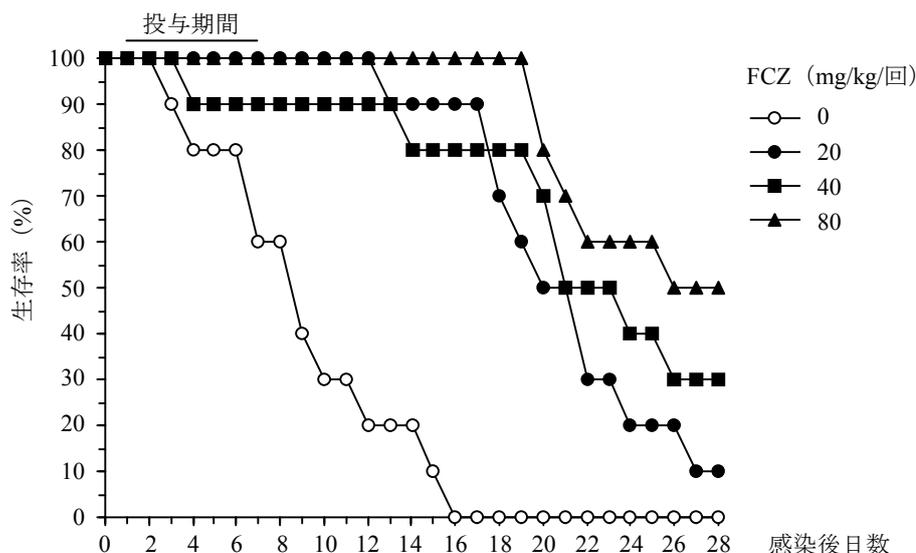


図 2.6.2: 16 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける FCZ の 1 日 1 回、7 日間反復腹腔内投与時の生存曲線

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、60 頁の Figure 9 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.5.2 MCFG との比較 (参考[資料 4.2.1.1.31: F96])

Olson らは慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルを用いてカスポファンギンの抗真菌作用を MCFG と比較しており、その成績を以下に示す。

##### 方法

C57BL/6N マウス (n=5~6) に 100 mg/kg のシクロホスファミドを、感染 3 日前及び感染日から 21 日後まで 3 日ごとに腹腔内投与した。*C. glabrata* ATCC90030  $1.0 \times 10^7$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染 24 時間後 (遅延投与) より、被験薬物を媒体 (生理食塩液) により調製して 1 日 1 回、6 日間反復静脈内投与した。感染 21 日後にマウスの腎臓内生菌数を求めた。すなわち、臓器を無菌的に摘出し、ホモジナイズした。その一部を回収し、希釈後、Inhibitory Mold 寒天培地上に塗抹した。プレートを 35°C で 24 時間培養し、コロニー数 (CFU/g 臓器) を算出した。なお、検出限界は 15 CFU/g 臓器であった。

##### 成績

結果を[図 2.6.2: 17]に示す。カスポファンギンの 1.0~5.0 mg/kg/回、又は MCFG の 2.5~10 mg/kg/回を 1 日 1 回、6 日間反復静脈内投与することにより、被験薬物非投与群と比較して腎臓内生菌数が約 3 log 低下し、投与用量は異なるが、両薬物間で明らかな差はみられなかった。

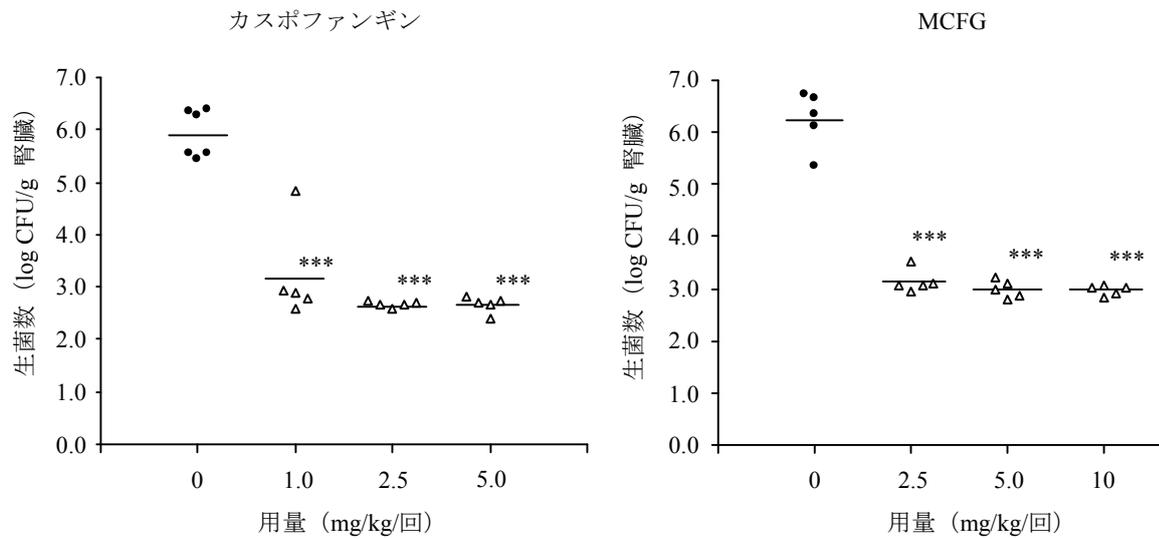


図 2.6.2: 17 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、6 日間反復静脈内投与時の腎臓内生菌数

各点は各動物個別の腎臓内生菌数、各バーは 5~6 例の平均値を示す。  
 \*\*\* :  $p < 0.001$  で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Tukey 検定)。  
 評価[資料 4.2.1.1.31: F96]、4897 頁の FIG 2 を変更して示した。

2.6.2.2.2.2.6 マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける評価（評価[資料4.2.1.1.32: F50] [資料4.2.1.1.33: F48]）

CD4陽性 T（ヘルパーT、Th）細胞欠損マウス[資料4.3: 10]を用いた口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

方法

Th 細胞欠損マウス（n = 5）にゲンタマイシンを感染前に4日間、感染後3日間に渡って、飲水中に添加し、胃腸管の細菌叢の量を減少させた。*C. albicans* MY1055 2×10<sup>7</sup>個/マウスを経口接種し、さらにマウスの口腔内に塗布することにより感染させた。感染3日後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日2回、4日間反復腹腔内投与した。感染3、4、5、6及び7日後、口腔スワブを50 µg/mL のクロラムフェニコールを添加した SDA（SDAC）培地に直接塗抹した。また、感染3、4、5、6及び7日後、糞（3個/マウス）を採取し、生理食塩液で希釈後、同様に SDAC 培地に塗抹し、35°Cで48時間培養した。口腔スワブ中の生菌数を以下のようにスコア化した。コロニー数0 = スコア0、コロニー数1～49 = スコア1+、コロニー数50～99 = スコア2+、コロニー数100～199 = スコア3+、コロニー数 ≥ 200 = スコア4+。

成績

結果を[表2.6.2: 43]及び[図2.6.2: 18]に示す。0.375 mg/kg/回のカスポファンギンの投与により、口腔内及び糞中生菌数が減少し、その生菌数は0.375 mg/kg/回の AmB よりも少なく、5.0 mg/kg/回の FCZ とほぼ同等であった。

表 2.6.2: 43 Th 細胞欠損マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の口腔内生菌数（評価[資料 4.2.1.1.32: F50]）

薬物	用量 (mg/kg/回)	口腔内生菌数スコア				
		感染3日後	感染4日後	感染5日後	感染6日後	感染7日後
対照	0	3+	3+	4+	4+	4+
カスポファンギン	0.375	2+	1+	1+	1+	2+
AmB	0.375	4+	3+	4+	4+	4+
FCZ	5.0	4+	2+	1+	1+	2+

評価[資料 4.2.1.1.32: F50]、10 頁の Table 4 を変更して示した。

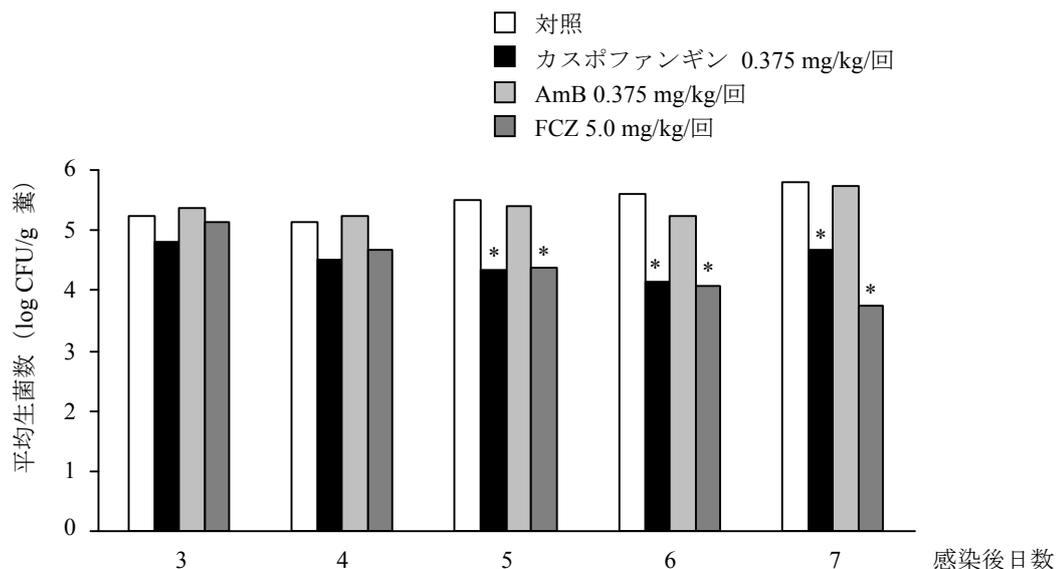


図 2.6.2: 18 Th 細胞欠損マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の糞中生菌数 (評価[資料 4.2.1.1.32: F50])

評価[資料 4.2.1.1.32: F50]、21 頁の Figure 2 を変更して示した。

\* :  $p < 0.05$  で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

また、無菌免疫正常マウスを用いた口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

#### 方法

無菌免疫正常 Swiss black マウスに *C. albicans* MY1055 の懸濁液 ( $1.33 \times 10^9$  個/mL) を口腔内に塗布、及び軽く粘膜に擦りつけることにより感染させた。感染 14 日後 (遅延投与) より、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して 1 日 1 回、15 日間反復腹腔内投与した。投与開始日より、経時的に糞 (3 個/マウス) を採取し、生理食塩液で希釈後、SDAC 培地に塗抹した。35°C で 48 時間培養し、コロニー数を計数した。

#### 成績

結果を[表 2.6.2: 44]に示す。カスポファンギンの投与により、0.5 及び 1 mg/kg/回の用量では投与 7 日後に、2 mg/kg/回の用量では投与 2、4、7 及び 10 日後に、糞中生菌数の減少が認められた。

表 2.6.2: 44 無菌免疫正常マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける 1 日 1 回、  
 15 日間反復腹腔内投与時の糞中生菌数 (評価[資料 4.2.1.1.33: F48])

薬物	用量 (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 糞、投与開始後日数										
		0	2	4	7	10	14	22	29	36	43	51
カスポファンギン 1日1回、 15日間 腹腔内	0	7.59	7.92	7.97	8.20	7.92	7.93	7.83	7.62	8.08	7.47	7.62
	0.25	7.74	7.77	7.92	7.89	7.93	7.96	7.64	8.18	8.12	NT	NT
	0.5	8.06	7.73	7.98	7.85*	7.84	7.66	NT	NT	NT	NT	NT
	1	8.01	8.02	8.05	7.79*	7.78	7.92	NT	NT	NT	NT	NT
	2	7.72	7.63*	7.58*	7.66*	7.59*	7.81	NT	NT	NT	NT	NT

NT：検討せず。

\*：p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.33: F48]、17 頁の Table 4 より抜粋して示した。

#### 2.6.2.2.2.3 クリプトコックス感染症モデルにおける抗真菌作用 (評価[資料4.2.1.1.34: F56] [資料4.2.1.1.35: F57])

C5欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおけるカスポファンギンの抗真菌作用を生存率及び腎臓内生菌数に基づき検討した。

##### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *Cr. neoformans* MY2061、MY1051又は MY1146をそれぞれ、 $3.8 \times 10^5$ 、 $1.94 \times 10^7$ 又は $1.76 \times 10^7$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後より、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して1日2回、4日間反復腹腔内投与し、感染14及び21日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>値を算出した。

また、C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *Cr. neoformans* MY2061  $4.0 \times 10^5$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染1日前より6日後まで、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して、1日2回、8日間反復腹腔内投与し、感染7日後の脾臓及び脳内生菌数を求め、真菌学的治癒率を算出した ([2.6.2.2.2.2.1 項] ; 52頁参照)。

##### 成績

結果を[表2.6.2: 45]及び[表2.6.2: 46]に示す。生存率に基づくカスポファンギンの ED<sub>50</sub>値は、接種菌株によらず、>10.0 mg/kg/回であり、AmB と比較して高値を示した[表2.6.2: 45]。また、脾臓及び脳内生菌数に基づくカスポファンギンの真菌学的治癒率は、最高用量である10 mg/kg/回においても、0%であった[表2.6.2: 46]。これらの結果は、*Cr. neoformans* に対するカスポファンギンの MIC 値が高値 (16.0～32.0 µg/mL) である結果と矛盾しなかった ([2.6.2.2.1.2.2.1 項] ; 24頁参照)。

表 2.6.2: 45 C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおける 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 値 (評価[資料 4.2.1.1.34: F56])

薬物 1日2回、腹腔内	感染14日後			感染21日後		
	ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回			ED <sub>50</sub> 値 (95%信頼区間)、mg/kg/回		
	MY2061	MY1051	MY1146	MY2061	MY1051	MY1146
カスポファンギン	NE	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
AmB	NE	0.16 (NC)	0.085 (0.04, 0.17)	0.03 (0.02, 0.05)	0.16 (NC)	0.16 (NC)

NE：感染 14 日後の時点で被験薬物非投与群に死亡例がなかったため、値を算出できず。

NC：値を算出せず。

評価[資料 4.2.1.1.34: F56]、8 頁の Table 1 を変更して示した。

表 2.6.2: 46 C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおける 1 日 2 回、8 日間反復腹腔内投与時の臓器内生菌数 (評価[資料 4.2.1.1.35: F57])

薬物 1日2回、腹腔内	臓器	平均 log CFU/g 臓器 (真菌学的治癒率%)、mg/kg/回					
		0	0.31	1.25	2.5	5.0	10.0
カスポファンギン	脾臓	5.52 (0)	NT	5.39 (0)	5.60 (0)	5.21 (0)	5.52 (0)
	脳	5.84 (0)	NT	6.35 (0)	6.04 (0)	5.83 (0)	5.92 (0)
AmB	脾臓	5.52 (0)	2.81 (100)	NT	NT	NT	NT
	脳	5.84 (0)	2.13 (100)	NT	NT	NT	NT

NT：検討せず。

評価[資料 4.2.1.1.35: F57]、8 頁の Table 1 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.4 アゾール系抗真菌薬耐性株を含む各種カンジダ属に対する抗真菌作用 (評価[資料 4.2.1.1.36: F41])

アゾール系抗真菌薬耐性株 (*C. tropicalis* 及び *C. krusei*) を含む臨床的に重要なカンジダ属に対するカスポファンギンの抗真菌作用を検討した。

##### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に表に示す菌数のカンジダ属の菌株を静脈内接種することにより感染させた。感染15～30分後より、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して1日2回、4日間反復腹腔内投与し、感染7日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率、並びに ED<sub>90</sub>及び ED<sub>99</sub>値を算出した ([2.6.2.2.2.2.1 項]; 52頁参照)。

##### 成績

結果を[表2.6.2: 47]に示す。FCZ 感受性又は耐性の *C. tropicalis* に対するカスポファンギンの ED<sub>99</sub>値は0.10～0.30 mg/kg/回であり、ほぼ同等であった。しかしながら、FCZ 耐性の *C. krusei* においては、0.375 mg/kg/回の用量で腎臓内生菌数の減少がみられたが、用量相関性がみられず、ED 値を計算できなかった。また、FCZ 感受性の *C. parapsilosis* に対するカスポファンギンの ED<sub>99</sub>値は高値を示し、>1.5 mg/kg/回であった。その他の FCZ 感受性の *C. albicans*、*C. glabrata* 及び *C. lusitaniae* に対するカスポファンギンの ED<sub>99</sub>値は0.006～0.82 mg/kg/回であった。

表 2.6.2: 47 FCZ 耐性株を含む各種カンジダ属による C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデル  
 における 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内投与時の腎臓内生菌数、並びに ED<sub>90</sub> 及び  
 ED<sub>99</sub> 値

菌種	接種菌株 (個/マウス)	平均 log CFU/g 臓器 (真菌学的治癒率%)、カスポファンギン (mg/kg/回)							
		0	0.005	0.02	0.09	0.375	1.5	ED <sub>90</sub> 値 (95%信頼区間)	ED <sub>99</sub> 値 (95%信頼区間)
<i>C. albicans</i> MY1750 B-311	4.0×10 <sup>4</sup>	6.82 (0)	6.79 <sup>[3]</sup> (0)	6.63 (0)	3.81* (20)	2.18* (100)	2.13* (100)	0.02 (0.01, 0.03)	0.05 (0.03, 0.1)
<i>C. albicans</i> MY1585	1.68×10 <sup>4</sup>	5.88 <sup>[1]</sup> (0)	4.67 <sup>[1]</sup> (0)	5.75 (0)	2.21 (100)	2.17 (80)	2.22 (100)	NE	NE
<i>C. albicans</i> CLY538	1.0×10 <sup>5</sup>	7.27 (0)	5.34* (0)	4.35* (0)	2.19* (100)	2.17* (100)	NT	0.003 (0.001, 0.004)	0.006 (0.003, 0.009)
<i>C. tropicalis</i> MY1124	5.2×10 <sup>5</sup>	6.16 (0)	6.56 (0)	5.97 (0)	5.51* (0)	2.26* (60)	2.19* (60)	0.055 (0.04, 0.08)	0.12 (0.09, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> MY1163	1.3×10 <sup>5</sup>	5.80 (0)	5.99 (0)	5.68 (0)	4.42* (0)	2.25* (100)	2.29* (80)	0.03 (0.02, 0.05)	0.10 (0.07, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> CLY545 (FCZ 耐性)	3.6×10 <sup>5</sup>	6.29 (0)	6.66 (0)	5.73* (0)	5.02* (0)	2.19* (100)	NT	0.05 (0.03, 0.10)	0.30 (0.1, 1.9)
<i>C. glabrata</i> MY1381	1.36×10 <sup>8</sup>	5.65 (0)	5.24 (0)	5.39 (0)	4.83 (0)	3.64* (0)	3.39* (0)	0.06 (0.01, 0.14)	0.82 (0.3, 6.2)
<i>C. glabrata</i> MY1382	1.48×10 <sup>8</sup>	5.48 (0)	5.66 (0)	5.15 (0)	3.70* (0)	2.51* (0)	3.29* (0)	0.03 (0.025, 0.04)	0.12 (0.09, 0.16)
<i>C. lusitanae</i> MY1396	1.32×10 <sup>7</sup>	5.19 (0)	5.27 (0)	5.35 (0)	4.78 (0)	3.85* (0)	2.39* (20)	0.16 (0.10, 0.24)	0.70 (0.4, 1.5)
<i>C. parapsilosis</i> MY1943	1.2×10 <sup>7</sup>	5.17 (0)	5.11 (0)	5.25 (0)	5.09 (0)	4.79 (0)	3.90* (0)	1.0 (0.5, 4.8)	>1.5
<i>C. krusei</i> CK4935 (FCZ 耐性)	8.6×10 <sup>7</sup>	4.93 (0)	4.83 (0)	4.41 (0)	4.96 (0)	3.98* (0)	NT	NE	NE

[ ] : 1 群あたりの例数 (他は n = 5)。

NT : 検討せず。

NE : 有意な用量反応関係が認められなかったため、算出できなかった。

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Dunnett 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.36: F41]、10 頁の Table 1 を変更して示した。

他の研究者も各種カンジダ属による播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンの抗真菌作用を検討している。

免疫正常マウス及び5-フルオロウラシル (5-FU) 投与により好中球減少を誘導したマウスを用いた、FCZ 耐性 *C. albicans* 感染播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを感染 1 日後 (遅延投与) より、1 日 1 回、6 日間反復腹腔内投与することにより、免疫正常マウスにおいては、0.0125 mg/kg/回、好中球減少マウスにおいては、0.05 mg/kg/回の用量で生存期間を延長させた (データを示さず) [資料4.3: 11]。

また、免疫正常マウス、5-FU 誘導好中球減少マウス、又は5-FU 及びヒドロコルチゾン誘導免疫抑制マウスを用いた、*C. krusei* 又は *C. glabrata* 感染播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンを感染 1 日後 (遅延投与) より、1 日 1 回、6 日間反復腹腔内投与した。*C. krusei*

感染では、正常、好中球減少又は免疫抑制マウスにおいて、0.5、2、5又は10 mg/kg/回の用量で腎臓内生菌数の減少がみられたが、脾臓内生菌数は減少せず、2 mg/kg/回の用量で生存期間の延長が認められた。*C. glabrata* 感染では、0.5、2及び5 mg/kg/回の用量で腎臓内生菌数の減少がみられたが、脾臓内生菌数は減少しなかった（データを示さず）[資料4.3: 12]。

#### 2.6.2.2.2.5 抗真菌作用と相関する薬物動態 (PK) パラメータの検討

##### 2.6.2.2.2.5.1 単回投与時の抗真菌作用の用量依存性と血中薬物濃度の比較（評価[資料4.2.1.1.33: F48]）

汎血球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用を腎臓内生菌数に基づき検討し、そのときのカスポファンギンの血漿中濃度と比較した。

#### 方法

ICR マウス (n=5) にシクロホスファミドを、感染3日前に300 mg/kg、感染1日後に100 mg/kgを腹腔内投与した。*C. albicans* MY1055  $1.12 \times 10^4$ 個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染24時間後（遅延投与）より、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して単回腹腔内投与した。感染24時間後の被験薬物投与前、投与2、4、6、24、30、48及び72時間後にマウスの腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率を算出した（[2.6.2.2.2.2.1 項]；52頁参照）。また、被験薬物投与0、2、4、6、24及び30時間後に血漿を採取し、血漿中カスポファンギン濃度を放射免疫測定法により測定した。

#### 成績

腎臓内生菌数の結果を[表2.6.2: 48]に示す。カスポファンギンの単回投与により、0.25 mg/kg/回の用量では投与6時間後に、0.5 mg/kg/回以上の用量では投与2又は4時間後に、腎臓内生菌数の減少が認められたが、真菌学的治癒を示す例はみられなかった。いずれの用量においても、投与6時間後までに腎臓内生菌数が90%以上減少した。

血漿中薬物濃度の結果を[表2.6.2: 49]に示す。いずれの用量においても、投与6時間後までのカスポファンギンの血漿中濃度は0.20 µg/mL以上であり、*C. albicans* MY1055に対するMIC値（0.25 µg/mL）と同等かそれ以上であった。0.25、0.5及び1.0 mg/kg 投与時では、それぞれ投与24、24及び30時間後にMIC値を下まわったが、72時間後まで被験薬物非投与群と比べ生菌数の減少が持続した。

なお、カスポファンギンのPAFEに関して、感染動物モデルを用いて検討していないが、*in vitro*では12時間以上であることを確認している（[2.6.2.2.1.5 項]；40頁参照）。

表 2.6.2: 48 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の腎臓内生菌数

投与後時間 (hr)	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、対照群に対する変化率 (%)、カスポファンギン (mg/kg)				
	0	0.25	0.5	1.0	2.0
0 (投与前)	4.33 (0)	—	—	—	—
2	4.64 (0)	4.32 (0) -52.1	3.91* (0) -81.2	4.10* (0) -70.9	3.93 (0) -80.3
4	4.68 (0)	4.41 (0) -46.3	3.71* (0) -89.0	3.78* (0) -87.2	3.61* (0) -91.4
6	5.04 (0)	3.97* (0) -91.5	3.87* (0) -93.3	3.73* (0) -95.1	3.80* (0) -94.3
24	5.40 (0)	4.16* (0) -94.3	3.89* (0) -96.9	4.17* (0) -94.1	3.65* (0) -98.2
30	5.90 (0)	4.87* (0) -90.5	3.99* (0) -98.8	4.20* (0) -98.0	3.90* (0) -99.0
48	5.90 (0)	4.89* (0) -90.4	4.38* (0) -97.0	3.61* (0) -99.5	3.56* (0) -99.6
72	6.18 (0)	5.21* (0) -89.2	3.90* (0) -99.5	3.20* (0) -99.9	3.51* (0) -99.8

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t検定)。  
 評価[資料 4.2.1.1.33: F48]、33 頁の Table 12 を変更して示した。

表 2.6.2: 49 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける単回腹腔内投与時の血漿中薬物濃度

投与後時間 (hr)	平均カスポファンギン濃度 (µg/mL)				
	カスポファンギン (mg/kg)				
	0	0.25	0.5	1.0	2.0
0 (投与前)	0	—	—	—	—
2	0	0.44	1.08	2.64	4.48
4	0	0.36	0.81	1.64	3.87
6	0	0.20	0.59	1.26	2.91
24	0	0.06	0.07	0.20	0.36
30	0	0.01	0.07	0.16	0.23

評価[資料 4.2.1.1.33: F48]、34 頁の Table 13 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.5.2 抗真菌作用と相関する PK/薬力学 (PD) パラメータの検討 (参考[資料4.2.1.1.37: F87])

Louie らはマウス播種性カンジダ症モデルを用いてカスポファンギンの抗真菌作用と相関する PK/PD パラメータを検討しており、その結果を以下に示す。

##### 方法

免疫正常 Swiss-Webster マウス (n≥8) に *C. albicans* ATCC36082  $8 \times 10^5$  CFU/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染5時間後より、被験薬物を媒体 (生理食塩液) により調製して腹腔内投与した。投与0時間に全量 (0.4 mg/kg) を単回投与する群、投与0及び48時間に全量の半量 (0.2 mg/kg/回) を2回投与する群、投与0、24、48及び72時間に全量の1/4量 (0.1 mg/kg/回) を4回投与する群を設けた。投与96時間後にマウスの腎臓内生菌数を求めた。すなわち、臓器を無菌的に摘出し、ホモジナイズした。その一部を回収し、希釈後、SDA 寒天培地上に塗抹した。プレートを35°Cで48時間培養し、コロニー数 (CFU/g 臓器) を算出した。また、感染動物に被験薬物を感染5時間後に単回腹腔内投与し、経時的に採血した後、HPLC 法により血中濃度を測定し、血中濃度推移をシミュレートした。その結果を基に、各投与条件における薬物動態パラメータを外挿して計算し、*C. albicans* ATCC36082に対する MIC 値 (0.2 µg/mL) より、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-96 hr</sub>) /MIC、最高血中薬物濃度 (C<sub>max</sub>) /MIC 及び Time above MIC (Time>MIC、24時間中で血中薬物濃度が MIC を超える時間の割合 (%)) を算出した。腎臓内生菌数と PK/PD パラメータとの相関性をシグモイド用量反応モデル (E<sub>max</sub> モデル) にあてはめ、以下の回帰曲線の式及び相関係数 (r<sup>2</sup>) を非線形最小二乗法により算出した。

$$\text{生菌数} = E_{\text{con}} - \{E_{\text{max}} \times (\text{曝露比})^H / [(\text{曝露比})^H + (ED_{50})^H]\}$$

E<sub>con</sub> : 投与96時間後の時点の被験薬物非投与群の生菌数、E<sub>max</sub> : 最大作用、H : Hill 係数 (用量反応関係の傾き)

##### 成績

結果を[図2.6.2: 19]に示す。カスポファンギンの腎臓内生菌数に基づく抗真菌作用と最も相関する PK/PD パラメータは AUC/MIC であった (AUC/MIC、C<sub>max</sub>/MIC 及び Time>MIC との相関係数は、それぞれ0.974、0.943及び0.890であった)。

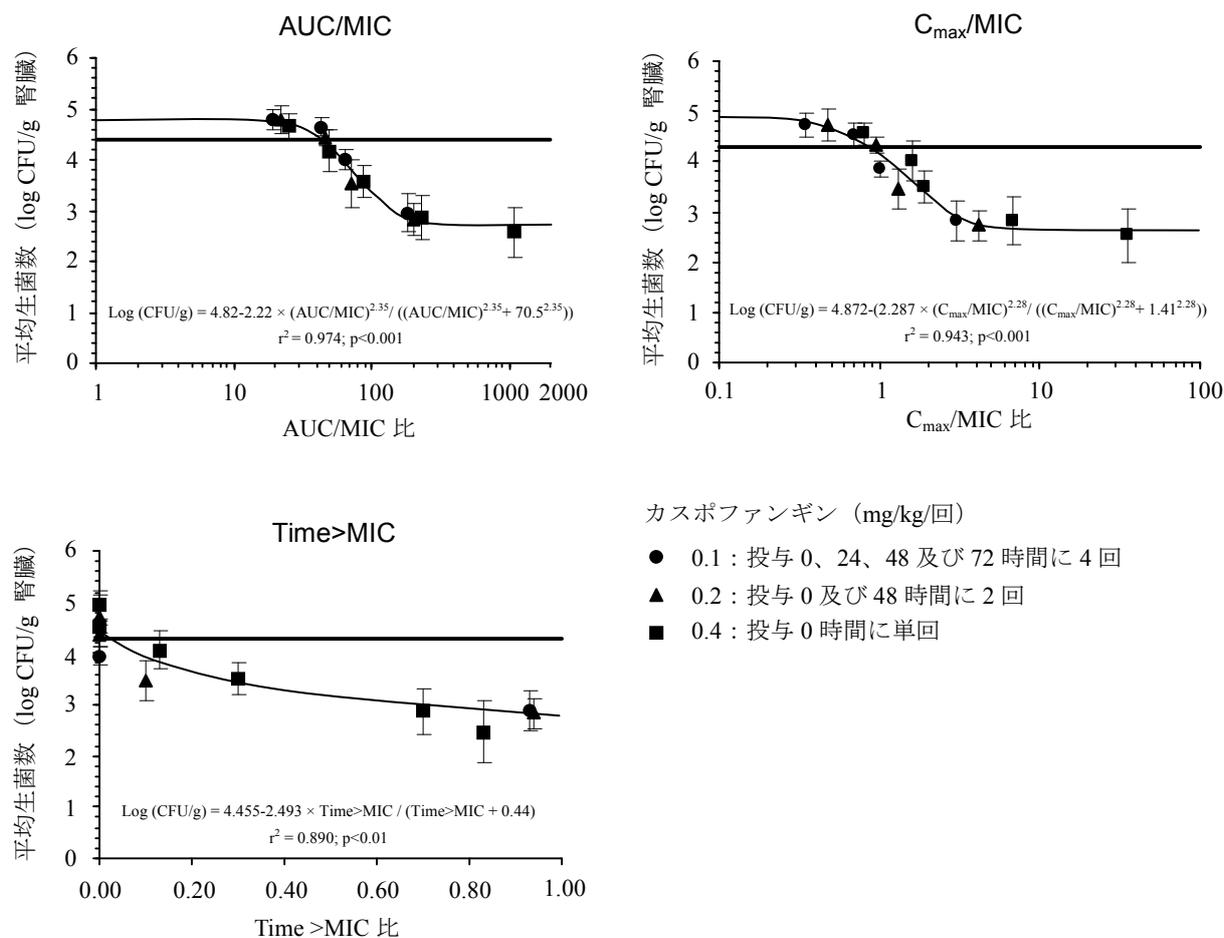


図 2.6.2: 19 免疫正常マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数と PK/PD パラメータとの相関性

各点は生菌数の平均値 ± S.D.を示す (n≥8)。  
 図中には回帰曲線の式及び相関係数 (r<sup>2</sup>) を示す。  
 参考[資料 4.2.1.1.37: F87]、5064 頁の FIG. 4 を変更して示した。

### 2.6.2.2.2.5.3 抗真菌作用と AUC/MIC の相関性の検討 (参考[資料4.2.1.1.38: F88])

Andes 及び Pfaller とも、マウス播種性カンジダ症モデルを用いてアニデュラファンギン及び MCFG の抗真菌作用と相関する PK/PD パラメータを検討し、AUC/MIC がよく相関することを報告している[資料4.3: 13][資料4.3: 14]。また、彼らは、*C. albicans*、*C. glabrata*、及び *C. parapsilosis* 感染汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおいて、カスポファンギンの抗真菌作用と AUC/MIC の相関性を検討しており、その結果を以下に示す。

#### 方法

ICR Swiss マウス (n = 3) にシクロホスファミドを、感染4日前に150 mg/kg、感染1日前及び2日後に100 mg/kg を皮下投与した。カンジダ属の臨床分離株30株 (*C. albicans* 6株、*C. glabrata* 9株又は *C. parapsilosis* 15株) を静脈内接種することにより感染させた。感染2時間後より、0.078 ~160 mg/kg の被験薬物を1日1回、4日間反復腹腔内投与した。投与終了後にマウスの腎臓内生菌数を求めた。すなわち、臓器を無菌的に摘出し、ホモジナイズした。その一部を回収し、希釈後、SDA 寒天培地上に塗抹した。プレートを35°Cで24時間培養し、コロニー数 (CFU/g 臓器) を算出した。また、感染動物に被験薬物を単回腹腔内投与し、経時的に採血した後、血中濃度を測定し、血中濃度推移をシミュレートした。その結果を基に、各投与条件における薬物動態パラメータを外挿して計算し、各菌株に対する MIC 値 (0.02~4.00 µg/mL) 及び蛋白質結合率 (97%) より、血漿中遊離薬物の AUC<sub>0-24 hr</sub>/MIC (fAUC<sub>0-24 hr</sub>/MIC) を算出した。腎臓内生菌数と fAUC<sub>0-24 hr</sub>/MIC との相関性をシグモイド用量反応モデル (Emax モデル) にあてはめ、以下の回帰曲線の式及び相関係数 (r<sup>2</sup>) を非線形最小二乗法により算出した。

$$\log_{10} D = \log_{10} (E/E_{\max} - E) / N + \log_{10} ED_{50}$$

D : 被験薬物の用量、E : 被験薬物非投与群の生菌数、E<sub>max</sub> : 最大作用、

N : 用量反応関係の傾き、ED<sub>50</sub> : 最大反応の50%を示す被験薬物の用量

#### 成績

結果を[図2.6.2: 20]に示す。*C. albicans*、*C. glabrata* 及び *C. parapsilosis* に対する、カスポファンギンの腎臓内生菌数に基づく抗真菌作用と fAUC/MIC の相関係数は、それぞれ0.84、0.72及び0.74であった。

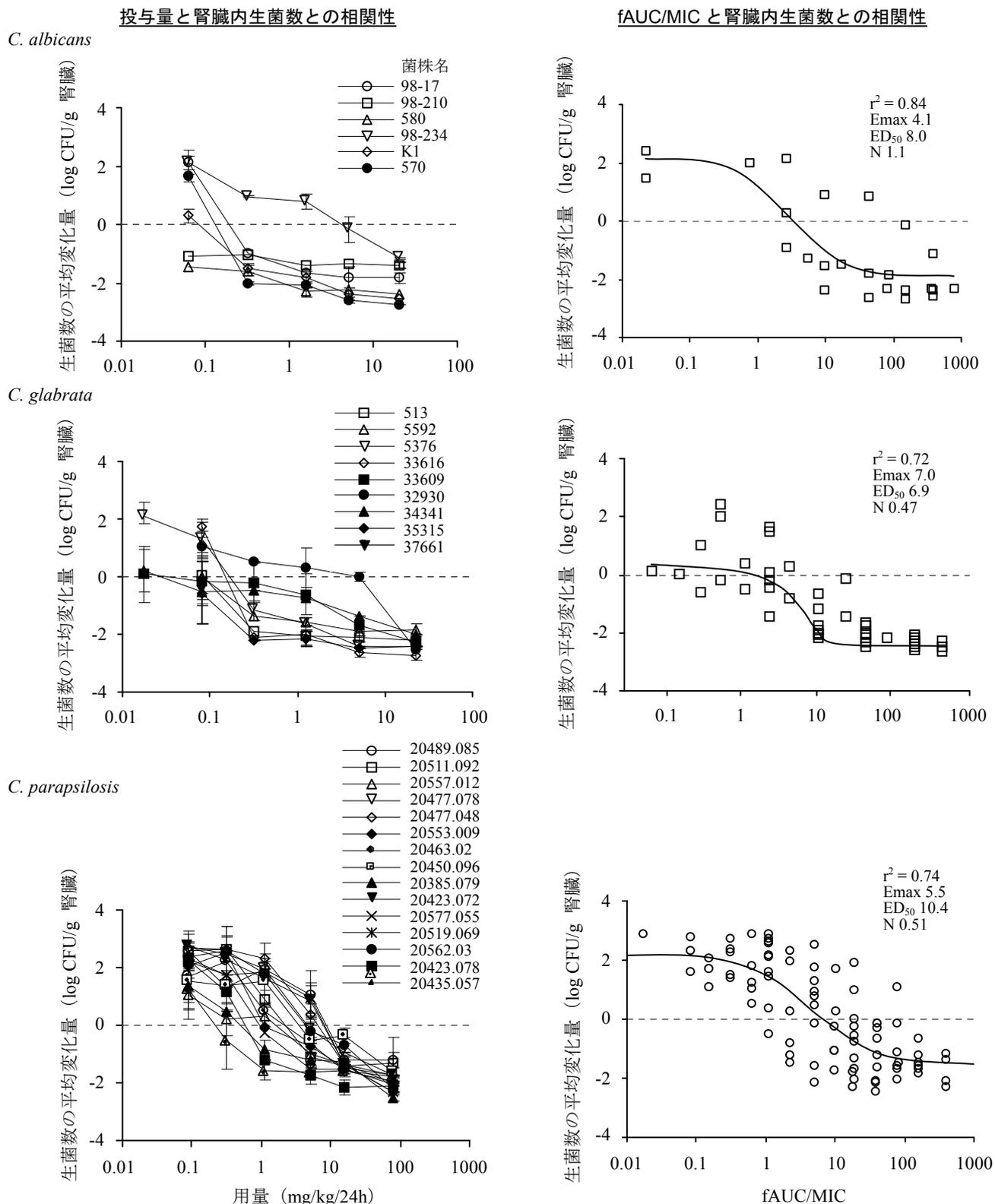


図 2.6.2: 20 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数と投与用量又は fAUC/MIC との相関性

各点は生菌数の平均変化量 ± S.D.を示す (n=3)。  
 評価[資料 4.2.1.1.38: F88]、2500~2502 頁の FIG2~4 を変更して示した。

### 2.6.2.2.2.6 他の抗真菌薬との併用（評価[資料4.2.1.1.20: F46]）

マウス播種性アスペルギルス症、カンジダ症及びクリプトコックス症モデルを用いて、カスポファンギンと AmB 又は FCZ を併用したときの抗真菌作用を検討した。

#### 2.6.2.2.2.6.1 播種性アスペルギルス症モデルにおける評価

マウス播種性アスペルギルス症モデルを用いて、カスポファンギンと AmB を併用したときの抗真菌作用を生存率に基づいて検討した。

#### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 10) に *A. fumigatus* MF5668  $1.0 \times 10^6$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15分以内に、被験薬物を媒体（蒸留水）により調製して1日1回、5日間反復腹腔内投与し、マウスの生存数を経時的に計数した。また、被験薬物単独投与時の感染21及び28日後の生存率を求め、ED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値をプロビット法により算出した。

#### 成績

カスポファンギンと AmB を併用投与したときの結果を[表2.6.2: 50]に示す。カスポファンギンの0.008 mg/kg/回と AmB の0.125 mg/kg/回を併用投与することにより、各被験薬物の同用量を単独投与したときと比較して、生存率は高値を示した。しかしながら、他の用量では併用作用は明らかではなかった。

なお、被験薬物単独投与時の ED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値を[表2.6.2: 51]に示す。感染21及び28日後のカスポファンギンの ED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.056及び0.073 mg/kg/回であり、AmB とほぼ同等であった。また、感染21及び28日後のカスポファンギンの ED<sub>90</sub>値は、それぞれ0.602及び0.619 mg/kg/回であった。

表2.6.2: 50 C5欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の1日1回、5日間反復腹腔内併用投与時の生存率

カスポファンギン (mg/kg/回)	感染28日後の生存率 (%), AmB (mg/kg/回)				
	0	0.008	0.031	0.125	0.5
0	0	30	10	40	80
0.008	0	0	50	90	90
0.031	50	50	50	80	80
0.125	70	80	50	90	70
0.5	90	50	80	70	100
2.0	80	50	90	100	90

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、91 頁の Table 37 を変更して示した。

表 2.6.2: 51 C5 欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるカスポファンギン及び AmB の 1 日 1 回、5 日間反復腹腔内単独投与時の生存率に基づく ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>90</sub> 値

感染後の 日数	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg/回)、(95%信頼区間)		ED <sub>90</sub> 値 (mg/kg/回)、(95%信頼区間)	
	カスポファンギン	AmB	カスポファンギン	AmB
21	0.056 (0.026, 0.128)	0.148 (0.062, ∞)	0.602 (0.230, ∞)	>0.500 (NC)
28	0.073 (0.035, 0.160)	0.127 (0.052, ∞)	0.619 (0.253, ∞)	>0.500 (NC)

∞ : 無限大を示す。

NC : 値を算出せず。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、92 頁の Table 38 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.6.2 播種性カンジダ症モデルにおける評価

マウス播種性カンジダ症モデルを用いて、カスポファンギンと AmB 又は FCZ を併用したときの抗真菌作用を腎臓内生菌数に基づいて検討した。

##### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n = 5) に *C. albicans* MY1055  $5.8 \times 10^4$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15分以内に、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して、併用により1日1回、4日間反復腹腔内投与し、感染7日後の腎臓内生菌数を求め、真菌学的治癒率を算出した ([2.6.2.2.2.2.1 項] ; 52頁参照、なお、プレートを30~48時間培養した)。

##### 成績

カスポファンギンと AmB を併用投与したときの結果を[表2.6.2: 52]に示す。カスポファンギンの0.031 mg/kg/回以下と AmB の0.031 mg/kg/回以下を併用投与することにより、各被験薬物の同用量を単独投与したときと比較して、腎臓内生菌数は低値を示した。しかしながら、他の用量では併用作用は明らかではなかった。

カスポファンギンと FCZ を併用投与したときの結果を[表2.6.2: 53]に示す。明らかな併用作用は認められなかった。

表 2.6.2: 52 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の 1日1回、4日間反復腹腔内併用投与時の腎臓内生菌数

カスポファンギン (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、AmB (mg/kg/回)				
	0	0.008	0.031	0.125	0.5
0	6.75 (0)	6.12 (0)	4.72* (0)	3.10* (20)	3.81* (0)
0.008	5.92 (0)	3.71* (0)	3.39* (0)	2.83* (20)	3.54* (0)
0.031	4.62* (0)	3.16* (40)	3.08* (0)	3.08* (0)	3.09* (20)
0.125	2.20* (100)	2.37* (80)	2.23* (100)	2.20* (100)	2.20* (100)
0.5	2.19* (100)	2.22* (100)	2.19* (100)	2.24* (100)	2.18* (100)
2.0	2.23* (100)	2.22* (100)	2.18* (100)	2.22* (100)	2.22* (100)

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、89 頁の Table 35 を変更して示した。

表2.6.2: 53 C5欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおけるカスポファンギンと FCZ の1日1回、4日間反復腹腔内併用投与時の腎臓内生菌数

カスポファンギン (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 腎臓 (真菌学的治癒率%)、FCZ (mg/kg/回)				
	0	0.08	0.31	1.25	5.0
0	6.75 (0)	5.20* (0)	4.01* (0)	3.28* (0)	3.99* (0)
0.008	5.92 (0)	4.99* (0)	4.03* (0)	3.03* (0)	3.49* (0)
0.031	4.62* (0)	3.26* (20)	3.12* (0)	3.68* (0)	4.31* (0)
0.125	2.20* (100)	2.18* (100)	2.28* (80)	2.22* (100)	2.25* (100)
0.5	2.19* (100)	2.21* (100)	2.19* (100)	2.21* (100)	2.20* (100)
2.0	2.23* (100)	2.18* (100)	2.23* (100)	2.23* (100)	2.19* (100)

\* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t検定)。  
 評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、90 頁の Table 36 を変更して示した。

#### 2.6.2.2.2.6.3 播種性クリプトコックス症モデルにおける評価

マウス播種性クリプトコックス症モデルを用いて、カスポファンギンと AmB 又は FCZ を併用したときの抗真菌作用を脾臓内及び脳内生菌数に基づいて検討した。

#### 方法

C5欠損 DBA/2N マウス (n=5) に *Cr. neoformans* MY2061  $3.8 \times 10^5 \sim 9.0 \times 10^5$  個/マウスを静脈内接種することにより感染させた。感染15分以内に、被験薬物を媒体 (蒸留水) により調製して、カスポファンギンと AmB の併用時には1日2回、カスポファンギンと FCZ の併用時には1日1回、4日間反復腹腔内投与し、感染7日後の脾臓内及び脳内生菌数を求め、真菌学的治癒率を算出した ([2.6.2.2.2.2.1 項]; 52頁参照、なお、プレートを48~72時間培養した)。

#### 成績

カスポファンギンと AmB を併用投与したときの結果を[表2.6.2: 54]に示す。カスポファンギンを単独投与しても脾臓内及び脳内生菌数の減少はみられず、AmB と併用投与しても、AmB 単独投与時の脾臓内及び脳内生菌数と比較して減少することはなかった。なお、両被験薬物の併用投与により、拮抗作用はみられなかった。

カスポファンギンと FCZ を併用投与したときの結果を[表2.6.2: 55]に示す。明らかな併用作用は認められなかった。

表 2.6.2: 54 C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおけるカスポファンギンと AmB の 1 日 2 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の脾臓内及び脳内生菌数

カスポファンギン (mg/kg/回)	AmB (mg/kg/回)									
	脾臓内平均 log CFU/g 脾臓 (真菌学的治癒率%)					脳内平均 log CFU/g 脳 (真菌学的治癒率%)				
	0	0.005	0.02	0.09	0.375	0	0.005	0.02	0.09	0.375
0	4.10 (20)	4.51 (0)	4.27 (0)	3.75 (20)	2.96* (100)	6.28 (0)	6.39 (0)	6.01 (0)	4.18* (20)	2.13* (100)
6.0	4.40 (0)	4.60 (0)	3.90* (0)	3.38* (20)	2.88* (100)	6.60 (0)	6.79 (0)	6.21 (0)	3.88* (0)	2.25* (100)
12.0	4.31 (0)	4.44 (0)	4.22 (0)	3.18* (20)	2.81* (100)	6.42 (0)	6.43 (0)	6.36 (0)	4.67* (0)	2.13* (100)
24.0	4.90 (0)	5.19 (0)	4.30 (0)	3.10* (20)	2.81* (100)	6.73 (0)	6.69 (0)	6.41 (0)	4.15* (0)	2.12* (100)

\*: p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。  
 評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、93 頁の Table 39 を変更して示した。

表 2.6.2: 55 C5 欠損マウス播種性クリプトコックス症モデルにおけるカスポファンギンと FCZ の 1 日 1 回、4 日間反復腹腔内併用投与時の脾臓内及び脳内生菌数

カスポファンギン (mg/kg/回)	FCZ (mg/kg/回)									
	脾臓内平均 log CFU/g 脾臓 (真菌学的治癒率%)					脳内平均 log CFU/g 脳 (真菌学的治癒率%)				
	0	0.31	1.25	5.0	20.0	0	0.31	1.25	5.0	20.0
0	4.57 (0)	3.81* (0)	4.07 (0)	4.74 (0)	3.71* (0)	5.03 (0)	4.86 (0)	4.57* (0)	4.81 (0)	4.29* (0)
1.25	4.85 (0)	4.13 (0)	3.90 (0)	3.93* (0)	4.29 (20)	5.43 (0)	4.48* (0)	4.67 (0)	4.48* (0)	4.34* (0)
5.0	4.50 (0)	4.06 (0)	3.67* (0)	4.09 (0)	3.83* (0)	5.18 (0)	4.82 (0)	4.79* (0)	4.31* (0)	4.22* (0)
20.0	4.70 (0)	4.43 (0)	4.55 (0)	4.74 (0)	3.23* (20)	5.63 (0)	5.06 (0)	5.37 (0)	4.86 (0)	3.95* (0)

\*: p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。  
 評価[資料 4.2.1.1.20: F46]、94 頁の Table 40 を変更して示した。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

#### 2.6.2.3.1 溶血作用

全血及び洗浄赤血球を用いて、カスポファンギンの溶血作用を検討した（評価[資料4.2.1.2.1: F68]）。全血を用いた試験では、ヒトの赤血球における最小溶血濃度（MLC）は400 µg/mL 超、マウスの赤血球における MLC は100~200 µg/mL であった。洗浄赤血球を用いた試験では、カスポファンギンのヒト赤血球における MLC は200~400 µg/mL であった。溶血作用がある AmB（AmB のマウス及びヒトの赤血球における MLC は、全血及び洗浄赤血球で1.56~12.5 µg/mL の範囲）に比べて、カスポファンギンのヒト及びマウスの赤血球に対する溶血作用は弱かった。

#### 2.6.2.3.2 ヒスタミン遊離作用

塩基性ポリペプチドが内在性ヒスタミンの遊離を惹起することは既に知られている[資料4.3: 15]ことから、塩基性ポリペプチドであるカスポファンギンのヒスタミン遊離作用を検討した。

DBA/2マウス（雌）にカスポファンギンを単回急速静脈内投与（30, 40及び50 mg/kg）した際の忍容性を検討した（評価[資料4.2.1.2.2: F73]）。50 mg/kg では、4分以内に死亡が認められた。40 mg/kg ではやや高度の変化がみられたが、30 mg/kg ではごく軽度の変化しか認められなかった。

SD ラット（雌雄）にカスポファンギンを単回急速静脈内投与（5, 10及び20 mg/kg）した際の忍容性を検討した（評価[資料4.2.1.2.3: F74]）。小型の雌ラット（体重200 g）に投与しても死亡はみられず、5 mg/kg ではごく軽度のヒスタミンの遊離による症状がみられた。10 mg/kg では中等度の症状、20 mg/kg ではやや高度の症状が認められた。大型の雄ラット（体重500 g）では、小型の雌ラットに比べて症状の程度（軽度~中等度）は強かった。

覚醒ラットにカスポファンギン（0.1~30.0 mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、頻脈、脈圧の低下、浮腫、潮紅、横臥位及び死亡が用量依存的に認められた（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。あらかじめ抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンを静脈内投与することによって、これらの症状発現が有意に抑制され、致死的反応は認められなかったことから、そのメカニズムには、内在性ヒスタミンの関与が考えられた。また、覚醒ラットにカスポファンギン（5.0 mg/kg）を点滴静脈内投与（60分間）したところ、高度の変化はみられたが、致死的な変化は認められなかった。

覚醒アカゲザルにカスポファンギン（2.0~8.0 mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、顔面潮紅、飲水量の増加及び不穏が用量依存的に認められ（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）、内在性ヒスタミンの遊離による症状と考えられた。8.0 mg/kg のカスポファンギンを30又は60分間で点滴静脈内投与したところ、異常は認められなかった。また、点滴時間を20分間に短縮しても、8.0 mg/kg で異常は認められなかった。16.0 mg/kg の点滴静脈内投与では、顔面潮紅、不穏、嗜眠及び散瞳がみられた。したがって、これらのデータから、8.0 mg/kg 以下の用量を急速静脈内投与したときにみられる変化については、20分間の点滴静脈内投与によりその発現頻度及び程度は低下することが分かった。

別途実施したアカゲザルの試験において、8.0 mg/kg までのカスポファンギンを投与したとこ

ろ、単回急速静注の5分後、30又は60分間の点滴静注直後に血漿中ヒスタミン濃度の上昇は認められなかった（評価[資料4.2.1.2.4: F71]）。この種の薬物に対する感受性はラットで高く、点滴静脈内投与ではヒスタミン遊離による症状の程度のみが低下した。これらの症状はこの種の薬剤のクラスエフェクトと考えられた。臨床においては、投与方法（点滴）及び関連する作用の発現予測に注意を払う必要があると考えられる。肥満細胞のヒスタミン遊離に対するカスポファンギン（0.1～100 µg/mL）の作用を *in vitro* で検討したところ、ラットの腹腔から単離した肥満細胞では、ヒトの肥満細胞に比べてはるかに低い濃度でヒスタミンの遊離を惹起した（評価[資料4.2.1.2.5: F72]）。ラットの肥満細胞で明らかな作用が認められた濃度に比べて10～100倍高い濃度においても、ヒトの血液から単離した好塩基球、肺及び皮膚の組織から単離した肥満細胞では軽度の作用しか示さなかった。これらの結果から、ヒトでヒスタミン遊離による症状が生じる可能性は、ラットに比べて低いと考えられた。

### 2.6.2.3.3 各種酵素及び受容体に対する作用

各種酵素及び受容体に対するカスポファンギンの阻害作用又は親和性をスクリーニングした（評価[資料4.2.1.2.6: F70]）。その結果、カスポファンギンは各種酵素及び受容体に対して明らかな阻害作用又は親和性を示さなかった[表2.6.2: 56][表2.6.2: 57]。

表2.6.2: 56 各種酵素に対するカスポファンギンの作用

酵 素	カスポファンギン濃度 (µM)	阻害率 (%)
カルパイン (ヒト赤血球)	2.4	1
EGF チロシンキナーゼ (ヒトDNA)	2.4	-10
5-リポキシゲナーゼ (RBL-1細胞)	7.1	6
15-リポキシゲナーゼ (大豆)	7.1	-20
脂質ペルオキシダーゼ (ラット肝)	70.8	2
ホスホリパーゼ A <sub>2</sub> (ブタ膵臓)	70.8	84
	70.8	88
	7.1	9
	0.71	-6
	0.071	4
プロテインキナーゼ C (ラット脳)	70.8	24

表2.6.2: 57 各種受容体に対するカスポファンギンの作用

受容体	トレーサー	阻害率 (%) †
アデノシンA <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] DPCPX	0
アデノシンA <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] CGS-21680	-1
アンギオテンシンII	[ <sup>3</sup> H] アンギオテンシンII	2
ブラジキニンBK <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] ブラジキニン	23
コレシストキニンA	[ <sup>3</sup> H] L-364718	-16
コレシストキニンB	[ <sup>3</sup> H] CCK-8	2
ガラニン	[ <sup>125</sup> I] ガラニン	-18
ヒスタミンH <sub>3</sub>	[ <sup>3</sup> H] N- $\alpha$ -メチルヒスタミン	7
インスリン	[ <sup>125</sup> I] インスリン	1
インターロイキン-1 $\alpha$	[ <sup>125</sup> I] インターロイキン-1 $\alpha$	5
カイニン酸	[ <sup>3</sup> H] カイニン酸	1
ロイコトリエンB <sub>4</sub>	[ <sup>3</sup> H] ロイコトリエンB <sub>4</sub>	-11
ムスカリンM <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] ピレンゼピン	-4
ムスカリンM <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] N-メチルスコポラミン	-10
ニューロキニンNK <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] サブスタンス P	19
ニューロペプチドY	[ <sup>3</sup> H] ニューロペプチドY	4
N-メチル-D-アスパラギン酸	[ <sup>3</sup> H] CGS-19755	21
血小板活性化因子 (PAF)	[ <sup>3</sup> H] PAF	-3
フェニルシクリジン	[ <sup>3</sup> H] TCP	7
ホルボールエステル	[ <sup>3</sup> H] ホルボール酪酸エステル	12
セロトニン (5-HT <sub>1A</sub> )	[ <sup>3</sup> H] 8-OH-DPAT	-7
セロトニン (5-HT <sub>3</sub> )	[ <sup>3</sup> H] GR-65630	-7
シグマ	[ <sup>3</sup> H] DTG	1
Na <sup>+</sup> チャネル	[ <sup>3</sup> H] バトラコトキシン	16
トロンボキサンA <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] SQ-29548	10
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)	[ <sup>3</sup> H] メチル-TRH	-9
腫瘍壊死因子 (TNF $\alpha$ )	[ <sup>125</sup> I] TNF	19
血管作動性腸ポリペプチド (VIP)	[ <sup>125</sup> I] VIP	1

表2.6.6: 57 各種受容体に対するカスポファンギンの作用 (続き)

受容体	トレーサー	阻害率 (%) †
アドレナリン $\alpha_1$	[ <sup>3</sup> H] プラゾシン	4
アドレナリン $\alpha_2$	[ <sup>3</sup> H] ラウオルシン	13
テストステロン	[ <sup>3</sup> H] ミボレロン	15
心房性ナトリウム利尿因子 (ANF)	[ <sup>125</sup> I] ANF	5
ベンゾジアゼピン	[ <sup>3</sup> H] フルニトラゼパム	5
アドレナリン $\beta$ (非選択的)	[ <sup>3</sup> H] ドコサヘキサエン酸	-6
アドレナリン $\beta_1$	[ <sup>3</sup> H] CGP-12177	-6
アドレナリン $\beta_2$	[ <sup>3</sup> H] CGP-12177	4
ボンベシン	[ <sup>125</sup> I] Tyr <sup>4</sup> -ボンベシン	20
カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)	[ <sup>125</sup> I] CGRP	-17
L型Ca <sup>2+</sup> チャネル	[ <sup>3</sup> H] ニトレンジピン	13
N型Ca <sup>2+</sup> チャネル	[ <sup>125</sup> I] $\omega$ -コノトキシシン	2
Cl <sup>-</sup> チャネル	[ <sup>3</sup> H] TBOB	1
ドパミンD <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] SCH 23390	4
ドパミンD <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] ラクドプリド	-14
エンドセリンA	[ <sup>125</sup> I] エンドセリン-1	-1
エンドセリンB	[ <sup>125</sup> I] エンドセリン-1	-1
上皮増殖因子 (EGF)	[ <sup>125</sup> I] EGF	-9
エストロゲン	[ <sup>3</sup> H] エストロゲン	-4
GABA <sub>A</sub>	[ <sup>3</sup> H] ムシモール	17
グルココルチコイド	[ <sup>3</sup> H] デキサメタゾン	-19
グリシン (ストリキニーネ感受性)	[ <sup>3</sup> H] グリシン	-14
グルタミン酸	[ <sup>3</sup> H] グルタミン酸	-2
ヒスタミンH <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] ピリラミン	11
ロイコトリエンD <sub>4</sub> (LTD <sub>4</sub> )	[ <sup>3</sup> H] LTD <sub>4</sub>	-5
ムスカリン (非選択的)	[ <sup>3</sup> H] キヌクリジニルベンジレート	6
ムスカリンM <sub>3</sub>	[ <sup>3</sup> H] N-メチルスコポラミン	1
ムスカリンM <sub>4</sub>	[ <sup>3</sup> H] N-メチルスコポラミン	9
オピオイド (非選択的)	[ <sup>3</sup> H] ナロキソン	0
オピオイド $\delta$	[ <sup>3</sup> H] DPDPE	1
オピオイド $\kappa$	[ <sup>3</sup> H] U69593	15
オピオイド $\mu$	[ <sup>3</sup> H] DAMGO	13

表2.6.6: 57 各種受容体に対するカスポファンギンの作用 (続き)

受容体	トレーサー	阻害率 (%) †
K <sup>+</sup> チャネル (I <sub>SK(Ca)</sub> )	[ <sup>125</sup> I] アパミン	2
K <sup>+</sup> チャネル (I <sub>K(v)</sub> )	[ <sup>125</sup> I] カリブドトキシシン	-8
K <sup>+</sup> チャネル (I <sub>A</sub> )	[ <sup>125</sup> I] デンドロトキシシン	-1
K <sup>+</sup> チャネル (I <sub>K(ATP)</sub> )	[ <sup>3</sup> H] グリブリド	17
プロゲステロン	[ <sup>3</sup> H] R5020	-5
キスカレート	[ <sup>3</sup> H] AMPA	-2
セロトニン (5-HT <sub>1</sub> )	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	-17
セロトニン (5-HT <sub>2</sub> )	[ <sup>3</sup> H] ケタンセリン	3
ソマトスタチン	[ <sup>125</sup> I] Tyr <sup>11</sup> -ソマトスタチン-14	34
ストリキニーネ	[ <sup>3</sup> H] ストリキニーネ	-3
バソプレシンV <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H] Arg-バソプレシン	-8

† : カスポファンギン2.4 μM

AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, CCK-8: cholecystokinin octapeptide, CGP12177: (-)-4-3(tertiarybutyl amino-2-hydroxypropoxy)benzimidazol-2-one hydrochloride, CGS-19755: (±)-cis-4-phosphonomethyl-2-piperidine carboxylic acid, CGS-21680: 2-[4-(2-carboxyethyl)phenyl]ethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine, DAMGO: [D-Ala<sup>2</sup>,N-MePhe<sup>4</sup>,Glyol<sup>5</sup>]enkephalin, DPCPX: 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine, DPDPE: [D-Pen<sup>2</sup>-D-Pen<sup>5</sup>]enkephalin, DTG: 1,3-di(2-tolyl)-guanidine, GR-65630: 3-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-propanone, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, L-364718: devazepide, 8-OH-DPAT: 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin, R5020: 17α,21-dimethyl-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione, SCH 23390: [R]-3-methyl-7-chloro-8-hydroxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, SQ-29548: [1S-[1α,2α(Z),3α,4α]]-7-[[2-[(phenylamino)carbonyl]hydrazino]methyl]-7-oxabicyclo(2.2.1)hept-2-yl]-5-heptenoic acid, TBOB: *t*-butylbicycloorthobenzoate, U69593: (5α,7α,8β)-(+)-*N*-methyl-*N*-[7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-yl]benzeneacetamide, TCP: thienyl cyclohexyl piperidine

#### 2.6.2.4 安全性薬理試験

カスポファンギンの安全性薬理試験として、CHO-K1細胞の hERG チャンネルに及ぼす影響、麻酔下及び覚醒下のイヌの心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響並びにマウスの中樞神経系及び消化器系に及ぼす影響を検討した。なお、これらの試験は、安全性薬理試験ガイドラインが発効される2003年7月1日以前に実施した一般薬理（非 GLP）試験である。

hERG チャンネルを発現させた CHO-K1細胞を用いて、カスポファンギン（0.3、1及び3  $\mu\text{M}$ ）の hERG テール電流に及ぼす影響をホールセルパッチクランプ法で検討した（評価[資料4.2.1.3.1: F100]）。検討したカスポファンギン濃度は、ヒトでの血漿中非結合型濃度を考慮して設定した。すなわち、ヒトに推奨臨床用量（投与初日に70 mg、その後は50 mg の1日1回）のカスポファンギンを投与した際の最高血漿中濃度( $C_{\text{max}}$ )は20  $\mu\text{g/mL}$  以下 [2.7.2.2.3.2 項]であり、ヒト血漿中の非結合型分率が3.5% [2.6.4.4.1 項]であったことから、血漿中非結合型濃度はおおむね1  $\mu\text{M}$  以下と推定された。試験の結果、カスポファンギンは3  $\mu\text{M}$  までの濃度で hERG テール電流を抑制しなかった。陽性対照物質として用いたテルフェナジンは hERG テール電流を濃度依存的に抑制し、その  $\text{IC}_{50}$  値は7 nM であった。

麻酔下のイヌ3匹にカスポファンギン（5.0 mg/kg）を静脈内投与し、心血管系及び自律神経系に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。基礎血圧、心拍数及び第 II 誘導心電図に明らかな変化はみられなかった。すべてのイヌにおいて、カスポファンギンはニコチン性神経節興奮薬の DMPP（Dimethylphenylpiperazinium iodide）による昇圧作用及び変時作用を中等度に阻害したが、他の自律神経機能に本質的な影響はみられなかった。心血管系及び自律神経系の基礎値に変化がなかったことから、みられた変化に機能的な意義はないと考えられる。

麻酔下のイヌ3匹にカスポファンギン（5.0 mg/kg）を静脈内投与し、血圧、呼吸器系及び血液凝固機能に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。その結果、血圧、呼吸及び血液凝固のパラメータに明らかな影響はみられなかった。

覚醒下のイヌ1群3匹にカスポファンギン（5.0 mg/kg）を静脈内投与し、胃酸分泌に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。その結果、基礎的な胃酸分泌及びガストリン刺激による胃酸分泌に意義のある影響はみられなかった。

覚醒下のイヌ3匹にカスポファンギン（5.0 mg/kg）を静脈内投与し、腎機能及び尿中電解質に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。その結果、腎機能及び電解質の排泄に影響は認められなかった。

覚醒下のマウスにカスポファンギン（5.0 mg/kg）を静脈内投与し、胃腸運動に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。その結果、胃腸運動（炭末の輸送）に意義のある影響はみられなかった。

覚醒下のマウスにカスポファンギン（5.0 mg/kg）を急性静脈内投与し、中樞神経系に及ぼす影響を検討した（評価[資料4.2.1.3.2: F69]）。その結果、行動、体温調節及びその他の中樞神経系に影響はみられなかった。

#### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

## 2.6.2.6 考察及び結論

### 2.6.2.6.1 作用機序及び耐性について

カスポファンギンはアスペルギルス属、カンジダ属等の臨床的に重要な病原真菌に対し、*in vitro* 及び *in vivo* において抗真菌作用を示した。また、カスポファンギンは他のキャンディン系抗真菌薬と同様に、真菌の細胞壁の構成成分である  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害した ([2.6.2.2.1.1.1 項]; 14頁参照)。

細胞壁は真菌の生存及び病原性に重要な意義を持つ[資料4.3: 16]。細胞壁は真菌細胞の形態を維持し、殻として内部を保護するだけでなく、イオン交換及びろ過作用を有し、種々の栄養素を代謝する酵素の局在にも重要な役割を果たしている。したがって、細胞壁の破壊は真菌にとって致死的である。

真菌は増殖、交配及び環境適応のために、細胞壁を持続的に再構築させている[資料4.3: 17]。 $\beta$ -(1,3)-D-グルカンは形態の維持に重要な役割を果たしている多糖体であり、アスペルギルス属及びカンジダ属を含む真菌では UDP-グルコースを基質として、細胞膜に結合するグルカン合成酵素複合体により合成される[資料4.3: 16]。直線状分子である  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンは細胞膜の外側に押し出され、細胞壁の構成成分となる[図2.6.2: 21][資料4.3: 16][資料4.3: 18]。カスポファンギンは真菌の細胞膜に存在する  $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素を阻害する[図2.6.2: 22]ことから、特に増殖している真菌において、細胞壁の  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの欠乏を誘導すると考えられる[資料4.3: 16]。 $\beta$ -(1,3)-D-グルカンを失った真菌は、浸透圧に対して不安定となり溶解する[資料4.3: 16]。哺乳類の細胞には細胞壁が存在しないため、この作用は真菌特異的である[資料4.3: 18]。しかし、溶菌の様式は次のようにカンジダ属とアスペルギルス属で異なっていた。活発に増殖するカンジダ属真菌の  $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成を阻害すると浸透圧ストレスにより細胞は容易に溶解する[資料4.3: 16]。このことから、カスポファンギンはカンジダ属真菌に対し殺真菌的に作用する[資料4.3: 16] ([2.6.2.2.1.1.2 項]; 16頁参照)。一方、アスペルギルス属の場合、 $\beta$ -(1,3)-D-グルカン合成酵素複合体は菌糸先端部に局在しているため、カスポファンギンを作用させると菌糸の先端部の破裂及び短い分枝が観察されたが、菌糸の非分裂部分では細胞の生存が観察された[資料4.3: 16] ([2.6.2.2.1.1.2 項]; 16頁参照)。

*Saccharomyces cerevisiae* のキャンディン耐性突然変異株より、キャンディン系抗真菌薬の推定標的遺伝子である *FKSI* がクローニングされた[資料4.3: 19]。*FKSI* 遺伝子産物はグルカン合成酵素複合体の構成要素であると考えられ、遺伝子解析から、*FKSI* の突然変異によって、 $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成活性が低下し[資料4.3: 20]、キャンディン系抗真菌薬に対する耐性を獲得することが明らかになっている[資料4.3: 21][資料4.3: 22][資料4.3: 23]。*FKSI* の相同遺伝子はカンジダ属[資料4.3: 21][資料4.3: 24]、アスペルギルス属[資料4.3: 25]、クリプトコックス属[資料4.3: 26] 及びシゾサッカロミセス属[資料4.3: 27]からもクローニングされている。多くの真菌において *FKSI* の相同遺伝子が、また細胞壁の構成要素として  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンが同定されているが、これらが存在しているからといって必ずしもキャンディン系抗真菌薬に対して感受性を示すわけではない。キャンディン系抗真菌薬に対する感受性には、各真菌が有する *FKSI* 遺伝子の多型、細胞の薬物透過性、酵素の薬物感受性等、その他の因子も寄与しているものと考えられて

いる[資料4.3: 16][資料4.3: 17][資料4.3: 26]。

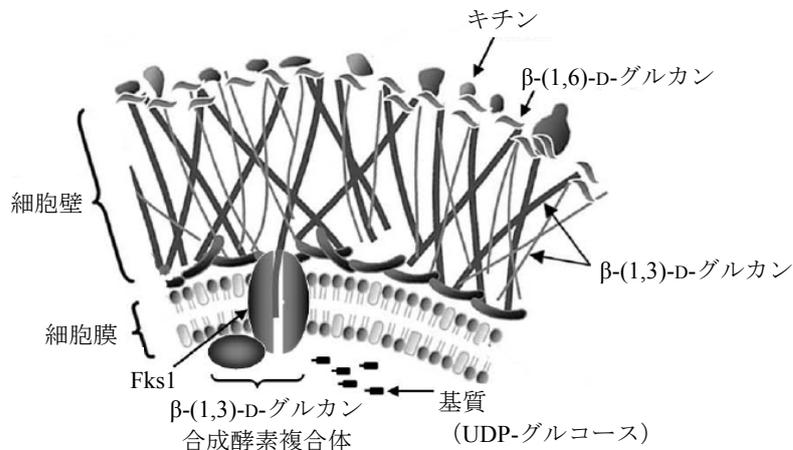


図2.6.2: 21 真菌細胞における  $\beta$ -(1,3)-D-グルカンの合成

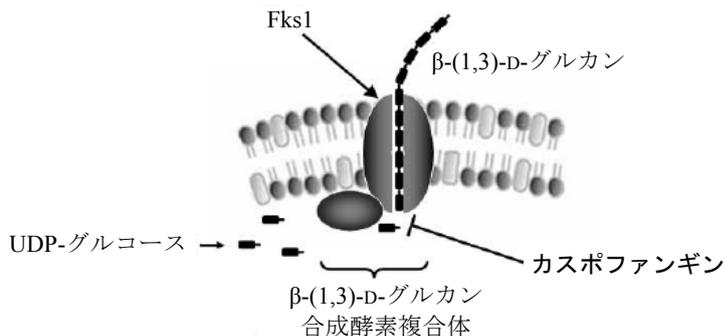


図2.6.2: 22 カスポファンギンの作用機序 (推定)

#### 2.6.2.6.2 国内外の臨床分離株のカスポファンギンに対する感受性の比較

国内及び海外分離株のカスポファンギンに対する感受性に差がみられるか否かを確認するために、深在性真菌症患者において分離頻度が高い菌種として *A. fumigatus*、*A. niger*、*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* を選択し、感受性試験法である CLSI 微量液体希釈法に基づいて実施された試験の結果を[表 2.6.2: 58]にまとめた。

その結果、どの菌種においても国内及び海外でカスポファンギンに対する感受性に大きな差は認められなかった。

表2.6.2: 58 国内外の臨床分離株のカスポファンギンに対する感受性

菌種	臨床分離株の由来	MIC 値、 $\mu\text{g/mL}$ (株数)			記載箇所
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均値	
<i>A. fumigatus</i>	海外保存	—	0.50 (56)	0.73 (26)	[2.6.2.2.1.2.1.2 項]; 22 頁
	国内保存	0.25 (18)	0.25 (18)	0.21 (18)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>A. niger</i>	海外保存	—	0.23 (10)	0.41 (17)	[2.6.2.2.1.2.1.2 項]; 22 頁
	国内保存	—	—	0.125 (2)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. albicans</i>	海外保存	0.50 (40)	0.50 (40)	0.37 (40)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	0.5 (771)	1 (771)	0.54 (771)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	0.25 (20)	0.5 (20)	0.28 (20)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
	国内新鮮	0.25 (19)	0.5 (19)	0.25 (19)	[2.6.2.2.1.2.4.2 項]; 35 頁
<i>C. tropicalis</i>	海外保存	0.50 (20)	1.0 (20)	0.54 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	1 (31)	2 (31)	>1.09 (31)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	0.5 (10)	0.5 (10)	0.5 (10)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. glabrata</i>	海外保存	0.50 (20)	1.0 (20)	0.66 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	2 (74)	2 (74)	1.34 (74)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	0.5 (10)	0.5 (10)	0.44 (10)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. krusei</i>	海外保存	1.0 (20)	2.0 (20)	1.04 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	2 (18)	2 (18)	1.65 (18)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	—	—	1 (5)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. lusitaniae</i>	海外保存	0.25 (20)	0.50 (20)	0.30 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	国内保存	—	—	0.5 (5)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. parapsilosis</i>	海外保存	0.50 (20)	0.50 (20)	0.52 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	4 (16)	>8 (16)	3.67 (16)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	1 (10)	1 (10)	1.07 (10)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. guilliermondii</i>	海外保存	1.0 (20)	2.0 (20)	1.19 (20)	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮	>8 (44)	>8 (44)	>8.26 (44)	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存	—	—	1 (5)	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁

— : 10株未満の場合は、MIC<sub>50</sub>又はMIC<sub>90</sub>値を算出せず。

### 2.6.2.6.3 臨床試験との関連性について

#### 2.6.2.6.3.1 MIC とヒト血中薬物濃度の比較

カスポファンギンの予定適応疾患はアスペルギルス属及びカンジダ属による深在性真菌感染症であるが、臨床的に分離頻度の高い原因菌種である、*A. fumigatus*、*A. niger*、*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* に対するカスポファンギンの MIC<sub>90</sub> 値は、アスペルギルス属においては 0.23~0.50  $\mu\text{g/mL}$ 、カンジダ属においては、0.50~>8  $\mu\text{g/mL}$  であった[表 2.6.2: 58]。なお、Pfaller らによりキャンディン系抗真菌薬に対する感受性が低いことが報告されている[資料 4.3: 28]、*C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* を除いたときのカンジダ属のカスポファンギンに対する MIC<sub>90</sub> 値は、0.50~2.0  $\mu\text{g/mL}$  であった。国内第 I 相臨床試験 (061 試験) において、カスポファンギンを第 1 日に 70 mg 及び第 2~14 日に 50 mg を、1 日 1 回、14 日間、1 時間で反復点滴静脈内投与した。その結果、投与 14 日後の近似定常状態における血漿中カスポファンギンのトラフ値は 2.51 (95%信頼区間 2.08、3.02)  $\mu\text{g/mL}$  であった (2.7.2.2.1.2 参照)。このように、カスポファンギンを推奨臨床用法・

用量にて、反復投与した後のトラフ値は、キャンディン系抗真菌薬に対して感性である *A. fumigatus*、*A. niger*、*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei* 及び *C. lusitaniae* における MIC<sub>90</sub> 値を上回っていた。

#### 2.6.2.6.3.2 疾患動物モデルにおける作用用量と臨床用法・用量の比較

国内外の各種臨床試験において、カスポファンギンはカンジダ属及びアスペルギルス属による深在性真菌症に対して有効性を示唆する結果が得られている。カスポファンギンの予定適応疾患は、①真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、②食道カンジダ症、③侵襲性カンジダ症、④アスペルギルス症である。そこで、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症、播種性カンジダ症、並びに口腔咽頭及び消化器カンジダ症に対する疾患動物モデルを用いて、カスポファンギンの抗真菌作用を検討した。生存率又は臓器内生菌数で評価したカスポファンギンの作用用量（ED<sub>50</sub>値、ED<sub>90</sub>値等）を[表2.6.2: 59]にまとめた。この際に、カスポファンギンの臨床投与経路である静脈内投与及び静脈内投与とほぼ同等の抗真菌作用を示す腹腔内投与を選択し（[2.6.2.2.2.1.1 項]；43頁及び[2.6.2.2.2.2.3 項]；58頁参照）、また、臨床と同じ1日1回投与である試験系の成績を選択した。なお、カスポファンギンの推奨臨床用量である50及び70 mgは体重を50 kg とすると、それぞれ1及び1.4 mg/kg に相当する。

その結果、多くの真菌感染動物モデルでの作用用量は、1 mg/kg 以下であり、推奨臨床用量と比較して同等か小さかった。これらの試験成績は、推奨臨床用法・用量である1回50～70 mg、1日1回反復静脈内投与の用法・用量の妥当性を示唆する結果であると考えられた。

表2.6.2: 59 主要な真菌感染動物モデルにおける成績

感染症	動物	用法・用量	作用用量 (mg/kg/回)	記載箇所
播種性アスペルギルス症	C5 欠損マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率: ED <sub>90</sub> 値 = 0.444	[2.6.2.2.2.1.1 項]; 43 頁
	顆粒球減少マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率: ED <sub>50</sub> 値 = 0.63~1.05	[2.6.2.2.2.1.2 項]; 44 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、14日間 腹腔内遅延	生存率: ED <sub>50</sub> 値 = 0.192~0.245	[2.6.2.2.2.1.3 項]; 45 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率: ED <sub>90</sub> 値 = 0.486~>1	[2.6.2.2.2.1.4 項]; 46 頁
	C5 欠損マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率: ED <sub>90</sub> 値 = 0.602~0.619	[2.6.2.2.2.6.1 項]; 83 頁
肺アスペルギルス症	汎血球減少ラット	1日1回、10日間 腹腔内遅延	生存率: 1 mg/kg/回投与終了 11 日後 60%	[2.6.2.2.2.1.5.1 項]; 48 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、4日間 腹腔内遅延	肺内生菌数: ED <sub>90</sub> 値 = 1.42	[2.6.2.2.2.1.5.2 項]; 49 頁
播種性カンジダ症	C5 欠損マウス	1日1回、14日間 腹腔内遅延	腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.02	[2.6.2.2.2.2.2.1 項]; 52 頁
	C5 欠損マウス	単回腹腔内	腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.03	[2.6.2.2.2.2.2.2 項]; 57 頁
	C5 欠損マウス	単回腹腔内遅延	腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.08	[2.6.2.2.2.2.2.2 項]; 57 頁
	免疫正常マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.166	[2.6.2.2.2.2.3.2 項]; 62 頁
	顆粒球減少マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.148	[2.6.2.2.2.2.3.2 項]; 62 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率: ED <sub>50</sub> 値 = 0.062~0.113 腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.119	[2.6.2.2.2.2.4 項]; 64 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率: 1 mg/kg/回投与終了 21 日後 80% 腎臓内生菌数: ED <sub>99</sub> 値 = 0.011~<0.25	[2.6.2.2.2.2.5.1 項]; 66 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、6日間 静脈内遅延	腎臓内生菌数: 1.0 mg/kg/回で約 3 log 低下	[2.6.2.2.2.2.5.2 項]; 69 頁
口腔咽頭及び消化器カンジダ症	免疫正常マウス	1日1回、15日間 腹腔内遅延	糞中生菌数: 0.5 mg/kg/回により減少	[2.6.2.2.2.2.6 項]; 71 頁

#### 2.6.2.6.4 類薬との抗真菌作用の比較

カスポファンギンの *in vitro* における抗真菌作用を類薬と比較するために、臨床的に分離頻度の高い菌種である *A. fumigatus*、*A. niger*、*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* について、感受性試験法である CLSI 微量液体希釈法に基づいて実施された試験の結果を、[表 2.6.2: 60]にまとめた。その結果、キャンディン系抗真菌薬に対する感受性が低いことが報告されている[資料 4.3: 28] *C. parapsilosis* 及び *C. guilliermondii* を除くアスペルギルス属又はカンジダ属に対する、カスポファンギンの幾何平均 MIC 値は、AmB、FCZ 及び ITCZ と比較して、ほぼ同等か小さく、VRCZ よりも大きかった。また、アスペルギルス属及びカンジダ属に対するカスポファンギンの MEC/MIC の幾何平均値は、MCFG よりも大きかった ([2.6.2.2.1.2.4.2 項]; 35 頁参照)。

カスポファンギンの *in vivo* における抗真菌作用を類薬と比較するために、生存率又は臓器内生菌数で評価した抗真菌薬の作用用量 (ED<sub>50</sub>値、ED<sub>99</sub>値等) を[表 2.6.2: 61]にまとめた。なお、この際、カスポファンギンの臨床投与経路である静脈内投与及び静脈内投与とほぼ同等の抗真菌作用を示す腹腔内投与を選択し、また、臨床と同じ1日1回投与である試験系の成績を選択した。その結果、カスポファンギンの作用用量は、類薬である MCFG、AmB、L-AmB 及び FCZ と比較して、同等か又は小さかった。

なお、カスポファンギンの幾何平均 MEC/MIC 値は、特に MCFG と比較して約 30~90 倍大きかったにもかかわらず ([2.6.2.2.1.2.4.2 項]; 35 頁参照)、カスポファンギンの *in vivo* における作用用量は、MCFG ほぼ同等であった。この原因として、カスポファンギンのヒト血漿蛋白質に対する結合率が 96.5%であるのに対し ([2.6.4.4.1 項]参照)、MCFG では 99.8%以上であり[資料 4.3: 29]、カスポファンギンの血中又は組織中での遊離薬物濃度が MCFG よりも高いことが予想され、このことが一部関与する可能性があるが、詳細は不明である。

これら *in vitro* 及び *in vivo* の結果から、既存の類薬と同様に、臨床においてもカスポファンギンの治療効果が期待される。

表2.6.2: 60 主要な原因真菌の種々の抗真菌薬に対する感受性の比較

菌種	分離株の由来	MICの幾何平均値、 $\mu\text{g/mL}$ (株数)						記載箇所
		カスポファンギン	MCFG	AmB	FCZ	ITCZ	VRCZ	
<i>A. fumigatus</i>	国内保存臨床	0.21 (18)	—	1.04 (18)	—	1.12 (18)	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
	国内保存臨床	0.125 (2)	—	1 (2)	—	1 (2)	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. albicans</i>	海外保存臨床	0.37 (40)	—	0.25 (40)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	0.54 (771)	—	0.37 (771)	0.96 (771)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	0.28 (20)	—	0.81 (20)	0.13 (20)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
	国内新鮮臨床	0.25 (19)	0.0078 (19)	0.22 (19)	0.29 (19)	—	0.0068 (19)	[2.6.2.2.1.2.4.2 項]; 35 頁
<i>C. tropicalis</i>	海外保存臨床	0.54 (20)	—	0.29 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	>1.09 (31)	—	0.43 (31)	1.87 (31)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	0.5 (10)	—	0.5 (10)	0.44 (10)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. glabrata</i>	海外保存臨床	0.66 (20)	—	0.25 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	1.34 (74)	—	0.55 (74)	>6.57 (74)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	0.44 (10)	—	0.57 (10)	42.22 (10)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. krusei</i>	海外保存臨床	1.04 (20)	—	0.30 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	1.65 (18)	—	0.54 (18)	50.80 (18)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	1 (5)	—	0.87 (5)	55.72 (5)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. lusitanae</i>	海外保存臨床	0.30 (20)	—	1.11 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	国内保存臨床	0.5 (5)	—	0.76 (5)	0.38 (5)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. parapsilosis</i>	海外保存臨床	0.52 (20)	—	0.76 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	3.67 (16)	—	0.35 (16)	1.00 (16)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	1.07 (10)	—	1 (10)	0.71 (10)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁
<i>C. guilliermondii</i>	海外保存臨床	1.19 (20)	—	0.16 (20)	—	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.1 項]; 24 頁
	海外新鮮臨床	>8.26 (44)	—	0.27 (44)	6.32 (44)	—	—	[2.6.2.2.1.2.2.2 項]; 26 頁
	国内保存臨床	1 (5)	—	0.5 (5)	4.59 (5)	—	—	[2.6.2.2.1.2.4.1 項]; 33 頁

— : 試験せず。

表2.6.2: 61 主要な真菌感染動物モデルにおける種々の抗真菌薬の抗真菌作用の比較

感染症	動物	用法・用量	作用用量 (mg/kg/回)	記載箇所
播種性アスペルギルス症	顆粒球減少マウス	1日1回、5日間 腹腔内	生存率 カスポファンギン：ED <sub>50</sub> 値 = 0.63~1.05 AmB：ED <sub>50</sub> 値 = 0.65~0.85	[2.6.2.2.2.1.2 項] ; 44 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、14日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン：ED <sub>50</sub> 値 = 0.192~0.245 AmB：ED <sub>50</sub> 値 = 0.257~0.264 L-AmB：ED <sub>50</sub> 値 = 1.225~1.438	[2.6.2.2.2.1.3 項] ; 45 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン：ED <sub>90</sub> 値 = 0.486~>1 AmB：ED <sub>90</sub> 値 = 0.753~>1	[2.6.2.2.2.1.4 項] ; 46 頁
肺アスペルギルス症	汎血球減少ラット	1日1回、10日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン：1 mg/kg/回投与終了11日後60% AmB（静脈内）：1 mg/kg/回投与終了11日後<30%	[2.6.2.2.2.1.5.1 項] ; 48 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、4日間 腹腔内遅延	肺内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>90</sub> 値 = 1.42 MCFG：ED <sub>90</sub> 値 = 2.34	[2.6.2.2.2.1.5.2 項] ; 49 頁
播種性カンジダ症	C5欠損マウス	単回腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.03 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 0.14	[2.6.2.2.2.2.2 項] ; 57 頁
	C5欠損マウス	単回腹腔内遅延	腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.08 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 0.13	[2.6.2.2.2.2.2 項] ; 57 頁
	免疫正常マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.166 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = >0.375 FCZ：ED <sub>99</sub> 値 = >25.0	[2.6.2.2.2.2.3 項] ; 62 頁
	顆粒球減少マウス	1日1回、4日間 腹腔内	腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.148 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 0.188 FCZ：ED <sub>99</sub> 値 = 2.603	[2.6.2.2.2.2.3 項] ; 62 頁
	汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン：ED <sub>50</sub> 値 = 0.062~0.113 AmB：ED <sub>50</sub> 値 = 0.053~0.222 L-AmB：ED <sub>50</sub> 値 = 0.180~0.405 腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.119 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 0.198 L-AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 1.119	[2.6.2.2.2.2.4 項] ; 64 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、7日間 腹腔内遅延	生存率 カスポファンギン：1 mg/kg/回投与終了21日後80% AmB：1 mg/kg/回投与終了21日後100% FCZ：80 mg/kg/回投与終了21日後50% 腎臓内生菌数 カスポファンギン：ED <sub>99</sub> 値 = 0.011~<0.25 AmB：ED <sub>99</sub> 値 = 0.141~>1 FCZ：ED <sub>99</sub> 値 = <20~>80	[2.6.2.2.2.2.5.1 項] ; 66 頁
	慢性汎血球減少マウス	1日1回、6日間 静脈内遅延	腎臓内生菌数 カスポファンギン：1.0 mg/kg/回で約3 log 低下 MCFG：2.5 mg/kg/回で約3 log 低下	[2.6.2.2.2.2.5.2 項] ; 69 頁

### 2.6.2.6.5 副次的薬理試験及び安全性薬理試験について

カスポファンギンはヒトの推定血漿中濃度の範囲において、ヒトの赤血球に対して溶血作用を示さなかった。イヌ及びアカゲザルを用いた試験において、カスポファンギンの忍容性は良好であった。カスポファンギンに副次的な酵素阻害作用及び受容体結合能は認められなかった。ラット及びアカゲザルにおいて、カスポファンギンの急速静脈内投与により内在性ヒスタミンの遊離による症状がみられた。アカゲザルでは、点滴静脈内投与することによりこの症状はみられなくなった。カスポファンギンに対する感受性はラットで高く、点滴静脈内投与してもヒスタミン遊離による症状が減弱したのみであった。*In vitro* 試験において、ラット腹腔の肥満細胞では、ヒトの肥満細胞に比べてはるかに低い濃度でヒスタミンの遊離を惹起した。カスポファンギンは *in vitro* でヒトの好塩基球、肺及び皮膚の肥満細胞に対してごく軽度の影響しか示さず、ヒトでヒスタミン遊離による症状が発現する可能性は、ラットに比べて低いと考えられた。

安全性薬理試験として、CHO-K1細胞の hERG チャンネルに及ぼす影響、イヌの心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響並びにマウスの中樞神経系及び消化器系に及ぼす影響を検討した結果、カスポファンギンに意義ある作用は認められなかった。

### 2.6.2.7 図表

図は、本文中の該当箇所に記載した。表は、本文中の該当箇所又は2.6.3薬理試験の概要表に記載し、概要表を参照する場合は、参照箇所を本文中に示した。

### 2.6.2.8 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 1]	Reclassification of a pneumocandin-producing anamorph, <i>Glarea lozoyensis</i> gen. et sp. nov., previously identified as <i>Zalerion arboricola</i> .	Bills GF, Platas G, Peláez F, Masarekar P.	Mycol Res. 1999;103:179-92.
[資料4.3: 2]	Morphological effects of lipopeptides against <i>Aspergillus fumigatus</i> correlate with activities against (1,3)-β-D-glucan synthase.	Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C.	Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:1480-9.
[資料4.3: 3]	Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis.	Rex JH, Nelson PW, Paetznick VL, Lozano-Chiu M, Espinel-Ingroff A, Anaissie EJ.	Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:129-34.
[資料4.3: 4]	Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of <i>Aspergillus fumigatus</i> infection.	Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW.	J Antimicrob Chemother. 1997;40:401-14.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 5]	Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi; proposed standard.	Pfaller MA, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Odds FC, Rex JH, et al.	National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1998;18:1-21.
[資料4.3: 6]	Disk susceptibility test.	Acar JF, Goldstein FW.	In: Lorian V, editor. Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986. 27-63.
[資料4.3: 7]	In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant <i>Candida</i> species.	Vazquez JA, Lynch M, Boikov D, Sobel JD	Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1612-4.
[資料4.3: 8]	<i>In vitro</i> growth-inhibitory activity of pneumocandins L-733,560 and L-743,872 against putatively amphotericin B- and fluconazole-resistant <i>Candida</i> isolates: influence of assay conditions.	Nelson PW, Lozano-Chiu M, Rex JH.	J Med Vet Mycol. 1997;35:285-7.
[資料4.3: 9]	In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods.	Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME, Messer SA, Pfaller MA.	Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;33:75-80.
[資料4.3: 10]	New model of oropharyngeal and gastrointestinal colonization by <i>Candida albicans</i> in CD4 <sup>+</sup> T-cell-deficient mice for evaluation of antifungal agents.	Flattery AM, Abruzzo GK, Gill CJ, Smith JG, Bartizal K.	Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:1604-9.
[資料4.3: 11]	Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743,872.	Graybill JR, Najvar LK, Luther MF, Fothergill AW.	Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1775-7.
[資料4.3: 12]	Treatment of murine <i>Candida krusei</i> or <i>Candida glabrata</i> infection with L-743,872.	Graybill JR, Bocanegra R, Luther M, Fothergill A, Rinaldi MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1937-9.
[資料4.3: 13]	In vivo pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model.	Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Prince RA, Marchillo K, Ashbeck J, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:539-50.
[資料4.3: 14]	In vivo pharmacodynamic target investigation for micafungin against <i>Candida albicans</i> and <i>C. glabrata</i> in a neutropenic murine candidiasis model.	Andes DR, Diekema DJ, Pfaller MA, Marchillo K, Bohrmueller J.	Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3497-503.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 15]	Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine, and their antagonists.	Garrison JC.	In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, and Taylor P. editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. 574-99.
[資料4.3: 16]	The echinocandin antifungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy.	Wiederhold NP, Lewis RE.	Expert Opin Investig Drugs. 2003;12:1313-33.
[資料4.3: 17]	The pharmacology and clinical use of caspofungin.	Hope WW, Shoham S, Walsh TJ.	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2007;3:263-74.
[資料4.3: 18]	Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents.	Kartsonis NA, Nielsen J, Douglas CM.	Drug Resist Updat. 2003;6:197-218.
[資料4.3: 19]	The <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>FKS1</i> ( <i>ETG1</i> ) gene encodes an integral membrane protein which is a subunit of 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase.	Douglas CM, Foor F, Marrinan JA, Morin N, Nielsen JB, Dahl AM, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:12907-11.
[資料4.3: 20]	Differential expression and function of two homologous subunits of yeast 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase.	Mazur P, Morin N, Baginsky W, El-Sherbeini M, Clemas JA, Nielsen JB, et al.	Mol Cell Biol. 1995;15:5671-81.
[資料4.3: 21]	Identification of the <i>FKS1</i> gene of <i>Candida albicans</i> as the essential target of 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase inhibitors.	Douglas CM, D'Ippolito JA, Shei GJ, Mainz M, Onishi J, Marrinan JA, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2471-9.
[資料4.3: 22]	A <i>Saccharomyces cerevisiae</i> mutant with echinocandin-resistant 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase.	Douglas CM, Marrinan JA, Li W, Kurtz MB.	J Bacteriol. 1994;176:5686-96.
[資料4.3: 23]	Characterization of echinocandin-resistant mutants of <i>Candida albicans</i> : genetic, biochemical, and virulence studies.	Kurtz MB, Abruzzo G, Flattery A, Bartizal K, Marrinan JA, Li W, et al.	Infect Immun. 1996;64:3244-51.
[資料4.3: 24]	Cloning of the <i>Candida albicans</i> homolog of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>GSCI/FKS1</i> and its involvement in $\beta$ -1,3-glucan synthesis.	Mio T, Adachi-Shimizu M, Tachibana Y, Tabuchi H, Inoue SB, Yabe T, et al.	J Bacteriol. 1997;179:4096-105.
[資料4.3: 25]	Isolation of a gene involved in 1,3- $\beta$ -glucan synthesis in <i>Aspergillus nidulans</i> and purification of the corresponding protein.	Kelly R, Register E, Hsu M-J, Kurtz M, Nielsen J.	J Bacteriol. 1996;178:4381-91.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 26]	A glucan synthase <i>FKSI</i> homolog in <i>Cryptococcus neoformans</i> is single copy and encodes an essential function.	Thompson JR, Douglas CM, Li W, Jue CK, Pramanik B, Yuan X, et al.	J Bacteriol. 1999;181:444-53.
[資料4.3: 27]	<i>cps1<sup>+</sup></i> , a <i>Schizosaccharomyces pombe</i> gene homolog of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>FKS</i> genes whose mutation confers hypersensitivity to cyclosporin A and papulacandin B.	Ishiguro J, Saitou A, Durán A, Ribas JC.	J Bacteriol. 1997;179:7653-62.
[資料4.3: 28]	Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and <i>Candida</i> spp.	Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al.	J Clin Microbiol. 2010;48:52-6.
[資料4.3: 29]	注射用ミカファンギンナトリウム添付文書 2009年9月改訂 (第13版)		

## 目次

	頁
略号及び用語の定義.....	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....	11
2.6.3.3 副次的薬理試験.....	12
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	14
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	16

### 略号及び用語の定義

略号	定義	
AmB	Amphotericin B	アムホテリシン B
C5	Complement component 5	補体第5成分
CNS	Central nervous system	中枢神経系
IC <sub>50</sub>	Inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test article: Caspofungin

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<b>Primary Pharmacodynamics</b>					
Mechanism of action					
Inhibition of $\beta$ -(1,3)-D-glucan synthesis activity	Membrane preparation of <i>Aspergillus fumigatus</i> MF4839	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F5	評価[資料4.2.1.1.1: F5]
	Membrane preparation of <i>Candida albicans</i> MY1208	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F4	評価[資料4.2.1.1.2: F4]
Morphological changes of fungi	<i>A. fumigatus</i> MF5668 <i>C. albicans</i> MY1055	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F6	評価[資料4.2.1.1.3: F6]
Susceptibility test					
Antifungal activities against <i>Aspergillus</i> spp. evaluated by minimum effective concentration (MEC)	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F20	評価[資料4.2.1.1.4: F20]
Antifungal activities against <i>Aspergillus</i> spp. evaluated by minimum inhibitory concentration (MIC)	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F6	評価[資料4.2.1.1.3: F6]
		<i>In vitro</i>	University of Texas medical school, U.S.A.	F99	参考[資料4.2.1.1.5: F99]
Antifungal activities against <i>Aspergillus</i> spp. using disk diffusion method	<i>A. fumigatus</i>	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F26	評価[資料4.2.1.1.6: F26]
Antifungal activities against foreign stock clinical isolates	<i>Candida</i> spp. and <i>Cryptococcus neoformans</i> .	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F8	評価[資料4.2.1.1.7: F8]
	<i>C. dubliniensis</i>	<i>In vitro</i>	University of Iowa, U.S.A.	F11	参考[資料4.2.1.1.8: F11]

2.6.3 薬理試験概要表

- 3 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Susceptibility test (Continued)					
Antifungal activity against foreign fresh clinical isolates	<i>Candida</i> spp.	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F6	評価[資料4.2.1.1.3: F6]
Antifungal activities against antifungal agents resistant yeast isolates	Antifungal agent resistant yeast isolates	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F18	評価[資料4.2.1.1.9: F18]
Drug combination studies	<i>A. fumigatus</i> MF5668, MF5669 <i>C. albicans</i> MY1055, MY1750 <i>Cr. neoformans</i> MY1051, MY2061	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F29	評価[資料4.2.1.1.10: F29]
Antifungal activities against filamentous and dimorphic fungi	Isolates of filamentous fungi other than <i>A. fumigatus</i>	<i>In vitro</i>	Duke University medical center, U.S.A.	F27	参考[資料4.2.1.1.11: F27]
	Isolates of filamentous other than <i>A. fumigatus</i> and dimorphic fungi	<i>In vitro</i>	Medical college of Virginia, U.S.A.	F12	参考[資料4.2.1.1.12: F12]
Antifungal activities against stock clinical isolates in Japan	Clinical isolates of <i>Aspergillus</i> spp. and <i>Candida</i> spp.	<i>In vitro</i>	██████████ Japan	SUR1	参考[資料4.2.1.1.13: SUR1]
Antifungal activities against fresh clinical isolates in Japanese phase III study	Clinical isolates of <i>Aspergillus</i> spp. and <i>Candida</i> spp.	<i>In vitro</i>	██████████, Japan	SUR2	評価[資料4.2.1.1.14: SUR2]
Effects of culture condition (addition of sera) on antifungal activities	<i>C. albicans</i> MY1055	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F13	評価[資料4.2.1.1.15: F13]
Fungicidal effect against <i>Candida</i> spp.	<i>C. albicans</i> MY1055 <i>C. tropicalis</i> CLY545	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F14	評価[資料4.2.1.1.16: F14]
Post-antifungal effect	<i>C. albicans</i>	<i>In vitro</i>	University of Iowa, U.S.A.	F86	参考[資料4.2.1.1.17: F86]

2.6.3 薬理試験概要表

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Susceptibility test (Continued)					
Resistance development	<i>C. albicans</i> MY1055	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F32	評価[資料4.2.1.1.18: F32]
<i>In vivo</i> studies					
Efficacy in C5-deficient mouse survival models of disseminated aspergillosis	C5-deficient mouse <i>A. fumigatus</i> MF5668	Intraperitoneal Intravenous Oral	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F51	評価[資料4.2.1.1.19: F51]
Efficacy in granulocytopenic mouse survival models of disseminated aspergillosis	Granulocytopenic mouse <i>A. fumigatus</i> MF5668	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Efficacy in pancytopenic mouse survival models of disseminated aspergillosis	Pancytopenic mouse <i>A. fumigatus</i> MF5668	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F53	評価[資料4.2.1.1.21: F53]
Efficacy in chronic pancytopenic mouse survival models of disseminated aspergillosis	Chronic pancytopenic mouse <i>A. fumigatus</i> MF5668	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Comparison of efficacy with amphotericin B (AmB) in survival in pancytopenic rat models of invasive pulmonary aspergillosis	Pancytopenic rat <i>A. fumigatus</i> clinical isolate	Intraperitoneal Intravenous	University Medical Center Rotterdam, Netherlands	F91	参考[資料4.2.1.1.22: F91]
Comparison of efficacy with micafungin in organ burden in a pancytopenic mouse models of invasive pulmonary aspergillosis	Pancytopenic mouse <i>A. fumigatus</i> AF 293	Intraperitoneal	University of Houston College of Pharmacy, U.S.A.	F95	参考[資料4.2.1.1.23: F95]
Efficacy in immunocompetent or C5-deficient mouse survival models of disseminated candidiasis	Immunocompetent or C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal Oral	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F35	評価[資料4.2.1.1.24: F35]
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis (dose-dependency in repeated administration)	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal Intravenous Oral	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F38	評価[資料4.2.1.1.25: F38]

2.6.3 薬理試験概要表

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<i>In vivo</i> studies (Continued)					
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis (dose-dependency in repeated administration)	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal Oral	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F39	評価[資料4.2.1.1.26: F39]
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis (dose-dependency in repeated administration)	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F40	評価[資料4.2.1.1.27: F40]
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis (dose-dependency in repeated administration)	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F44	評価[資料4.2.1.1.28: F44]
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis (dose-dependency in single administration)	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F45	評価[資料4.2.1.1.29: F45]
Efficacy in various administration route in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal Subcutaneous Intramuscular Intravenous Oral	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Efficacy in fungal burden in various organs in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis	C5-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Efficacy in immunocompetent or granulocytopenic mouse survival models of disseminated candidiasis	Immunocompetent or granulocytopenic mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F47	評価[資料4.2.1.1.30: F47]

2.6.3 薬理試験概要表

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<i>In vivo</i> studies (Continued)					
Efficacy in organ burden in immunocompetent or granulocytopenic mouse models of disseminated candidiasis	Immunocompetent or granulocytopenic mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Efficacy in organ burden and survival in pancytopenic mouse models of disseminated candidiasis	Pancytopenic mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Comparison of efficacy with AmB and fluconazole in organ burden and survival in chronic pancytopenic mouse models of disseminated candidiasis	Chronic pancytopenic mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]
Comparison of efficacy with micafungin in organ burden in chronic pancytopenic mouse models of disseminated candidiasis	Chronic pancytopenic mouse <i>C. glabrata</i> ATCC90030	Intravenous	California State Polytechnic University, U.S.A.	F96	参考[資料4.2.1.1.31: F96]
Efficacy in oral and fecal colonization in helper T cell-deficient mouse models of oropharyngeal and gastrointestinal candidiasis	CD4 <sup>+</sup> T cell-deficient mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F50	評価[資料4.2.1.1.32: F50]
Efficacy in fecal colonization in immunocompetent mouse models of oropharyngeal and gastrointestinal candidiasis	Immunocompetent mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F48	評価[資料4.2.1.1.33: F48]
Efficacy in C5-deficient mouse survival models of disseminated cryptococcosis	C5-deficient mouse <i>Cr. neoformans</i> MY2061, MY1051, MY1146	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F56	評価[資料4.2.1.1.34: F56]
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated cryptococcosis	C5-deficient mouse <i>Cr. neoformans</i> MY2061	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F57	評価[資料4.2.1.1.35: F57]

2.6.3 薬理試験概要表

- 7 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<i>In vivo</i> studies (Continued)					
Efficacy in organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated candidiasis with azole-sensitive and resistant <i>Candida</i> spp.	C5-deficient mouse <i>Candida</i> spp.	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F41	評価[資料4.2.1.1.36: F41]
Comparison of the dose dependence in efficacy in organ burden and the blood levels of compound after single dose in pancytopenic mouse models in disseminated candidiasis	Pancytopenic mouse <i>C. albicans</i> MY1055	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F48	評価[資料4.2.1.1.33: F48]
Relationship between pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) parameters in organ burden in mouse models of disseminated candidiasis	Immunocompetent mouse <i>C. albicans</i> ATCC36082	Intraperitoneal	Ordway Research Institute, U.S.A.	F87	参考[資料4.2.1.1.37: F87]
Correlation between antifungal effect and AUC/MIC in pancytopenic mouse models of disseminated candidiasis	Pancytopenic mouse <i>Candida</i> spp.	Intraperitoneal	University of Wisconsin, U.S.A.	F88	参考[資料4.2.1.1.38: F88]
Combination with other antifungal agents: Efficacy in survival or organ burden in C5-deficient mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis and cryptococcosis	C5-deficient mouse <i>A. fumigatus</i> MF5668 <i>C. albicans</i> MY1055 <i>Cr. neoformans</i> MY2061	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F46	評価[資料4.2.1.1.20: F46]

2.6.3 薬理試験概要表

- 8 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<b>Secondary Pharmacodynamics</b>					
Exploratory studies to determine erythrocyte lysis potential	Mouse red blood cells Human red blood cells	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F68	評価[資料4.2.1.2.1: F68]
Preliminary studies to determine tolerance	Mouse/female	Intravenous	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F73	評価[資料4.2.1.2.2: F73]
Preliminary studies to determine tolerance	Rat/female and male	Intravenous	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F74	評価[資料4.2.1.2.3: F74]
Exploratory histamine studies	Rat/male, Monkey	Intravenous	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F69	評価[資料4.2.1.3.2: F69]
Exploratory histamine studies	Monkey	Intravenous	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F71	評価[資料4.2.1.2.4: F71]
Exploratory histamine studies	Rat mast cells Human basophiles and mast cells	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F72	評価[資料4.2.1.2.5: F72]
Exploratory studies on receptor-binding and enzyme inhibition studies	Receptor binding assay (71 ligands) Enzyme inhibition assay (7 enzymes)	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F70	評価[資料4.2.1.2.6: F70]

2.6.3 薬理試験概要表

- 9 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
<b>Safety Pharmacology</b>					
hERG potassium channels	hERG expressed in CHO-K1 cells	<i>In vitro</i>	Merck Research Laboratories	F100	評価[資料4.2.1.3.1: F100]
Cardiovascular effects and autonomic interactions in anesthetized dogs	Dog	Intravenous	Merck Research Laboratories, U.S.A.	F69	評価[資料4.2.1.3.2: F69]
Respiratory function and hemostasis in anesthetized dogs	Dog				
Gastric acid secretion in conscious chronic gastric fistula dogs	Dog/female				
Renal function and electrolyte excretion in conscious dogs	Dog/female				
Behavioral and other CNS effects in conscious mice	Mouse/male				
Gastrointestinal motility in conscious mice	Mouse/female				
<b>Pharmacodynamic drug interactions</b>					
No data available					

hERG: human ether-a-go-go related gene, CNS: Central Nervous System

2.6.3 薬理試験概要表

カスボファンギン酢酸塩 注射剤  
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表  
2.6.3 薬理試験概要表  
2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test article: Caspofungin

See Primary Pharmacodynamics (2.6.2.2)

2.6.3 薬理試験概要表

- 11 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

Test article: Caspofungin

Studies	Species/ Strain	Method of Administration	Dose/ Concentration	Noteworthy Findings	Study Number
Erythrocyte lysis potential	Mouse RBC Human RBC	<i>In vitro</i>	Unwashed assay: 0.2-400 µg/mL Washed assay: 1.56-1600 µg/mL	Unwashed assay: MLC (µg/mL); caspofungin (human RBC >400, mouse RBC 100-200), AmB (human RBC 12.5, mouse RBC 1.56), distilled water (human and mouse RBC >400) Washed assay: MLC (µg/mL); caspofungin (human RBC 200-400), AmB (human RBC 6.25), Saline (human RBC >1600)	F68
Studies determine tolerance	DBA/2 mouse/ female	Intravenous	30, 40 or 50 mg/kg by bolus	A single dose of 50 mg/kg or higher was lethal in less than or equal to 4 minutes. An intravenous bolus of 40 mg/kg showed moderately severe effects, while 30 mg/kg showed only very mild effects.	F73
Studies determine tolerance	SD rat/ female and male	Intravenous	5, 10 or 20 mg/kg by bolus	Doses of 5, 10 and 20 mg/kg were not lethal to small (200 g) female rats, with no reaction, to a slight histamine-like reaction observed at 5 mg/kg, and a moderate, histamine-like reaction at 10 mg/kg. A moderate severe, histamine-like reaction was apparent at 20 mg/kg. In large male rats (500 g), the histamine-like reaction were relatively more severe (mild to moderate) compared to the smaller female rats which received 5 mg/kg of caspofungin.	F74
Histamine studies	SD rat/male Rhesus monkey	Intravenous (bolus and infusion)	Rat: 0.1-30 mg/kg (6 doses) by bolus, 5 mg/kg by infusion Monkey: 2-8 mg/kg (3 doses) by bolus, 8 and 16 mg/kg by infusion	Rat: Following the intravenous bolus administration of caspofungin (0.1 to 30 mg/kg) to conscious rats, dose-related hypotension, tachycardia, diminished pulsatile pressure, edema, flushing, recumbency, and death were observed. Although slow intravenous administration (over 60 minutes) of caspofungin at 5.0 mg/kg to 2 conscious rats abolished the lethal effect, severe adverse effects were still noted. Diphenhydramine (10 mg/kg intravenous) evoked a transient pressor response accompanied by tremors, ataxia and restlessness. This dose of diphenhydramine, which inhibited the short-lived hypotensive effect to 30 µg/kg histamine, markedly reduced the depressor response as well as other related effects of caspofungin. Monkey: Following the intravenous bolus administration of 2 to 8 mg/kg to monkeys, hypotension, facial flushing, excessive drinking, and restlessness were observed in a dose-related manner. Upon intravenous infusion of caspofungin at 8 mg/kg over 30 or 60 minutes, no adverse responses were observed. With a shortened intravenous infusion period of 20 minutes, caspofungin at 8 mg/kg was devoid of adverse effect but 16.0 mg/kg of caspofungin induced facial flushing, restlessness, lethargy and mydriasis in one or both monkeys tested.	F69

RBC: Red Blood Cell, MLC: Minimum Lytic Concentration, AmB: Amphotericin B

2.6.3 薬理試験概要表

- 12 -



カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験（続き）

Studies	Species/ Strain	Method of Administration	Dose/ Concentration	Noteworthy Findings	Study Number
Histamine studies (plasma levels)	Rhesus monkey	Intravenous (bolus and infusion)	2, 4 or 8 mg/kg by bolus, 8 mg/kg by infusion	None of monkeys injected intravenously with caspofungin had significant levels of histamine in their plasma either before injection, 5 minutes after a bolus dose or at the end of 30 or 60 minute infusion.	F71
Histamine studies	Rat mast cells Human basophiles and mast cells	<i>In vitro</i>	Rat: 0.1-100 µg/mL (4 concentrations) Human: 0.1-100 µg/mL (4 concentrations)	Rat peritoneal mast cells release histamine in response (72.5% and 61.8% histamine release upon exposure to caspofungin concentrations of 100 and 10 µg/mL, respectively) to treatment with caspofungin at much lower levels than mast cells from human. Caspofungin had minimal effects on human basophiles, lung mast cells and skin mast cells <i>in vitro</i> (less than 10% histamine release at a concentration of 100 µg/mL) at concentrations substantially above (10-100 fold) those where the effects on rat mast cells were apparent.	F72
Receptor-binding and enzyme inhibition studies	71 ligands 7 enzymes	<i>In vitro</i>	Ligands: 2.4 µM Enzymes: 0.071-70.8 µM	Caspofungin exhibited no significant activity in a battery of 71 receptor-binding and 7 enzyme assays. [表2.6.2: 56] [表2.6.2: 57]	F70

2.6.3 薬理試験概要表

- 13 -

カスボファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test article: Caspofungin

Organ Systems	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	hERG expressed in CHO-K1 cells	<i>In vitro</i>	0.3, 1.0, 3.0 µM	3 to 7 cells	Caspofungin had no significant effect on the hERG tail current at concentration ≤3 µM. Terfenadine, as a positive control, inhibited the hERG tail current in a concentration-dependent manner with an IC <sub>50</sub> of 7 nM.	No	F100
Cardiovascular and autonomic effects	Anesthetized Beagle or mongrel dog	Intravenous	5	3	Basal blood pressure, heart rate, and ECG Lead II (QT, QTc, PR, QRS, R-wave amplitude) activity were not remarkably changed. Caspofungin moderately inhibited blood pressure and chronotropic responses to the nicotinic ganglionic stimulant, DMPP, in all dogs, while other autonomic functions <sup>†</sup> were essentially unaltered. These effects appear to be of no functional importance since basal cardiovascular values and autonomic activity were unaffected.	No	F69
Respiratory function and hemostasis	Anesthetized Beagle dog	Intravenous	5	3	No meaningful alterations in average values for respiratory rate, peak expiratory flow, intrapulmonary pressure, airway resistance, compliance, tidal volume, or minute volume occurred. Caspofungin did not remarkably alter blood pH or Po <sub>2</sub> , and Pco <sub>2</sub> , blood gases. Hemastasis and platelet function were not influenced.	No	F69

hERG: human ether-a-go-go related gene, ECG: Electrocardiogram, DMPP: Dimethylphenylpiperazinium iodide

<sup>†</sup> Central and peripheral vagal stimulation, methacoline, epinephrine, norepinephrine, phenethyamine, McNeil-343-A

2.6.3 薬理試験概要表

- 14 -



カスポファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Organ Systems	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Gastric acid secretion in conscious chronic gastric fistula	Beagle dog	Intravenous	5	3 females	In dogs, caspofungin at 5 mg/kg intravenous administration did not significantly alter basal gastric acid secretion or gastric acid output stimulated by exogenous gastrin.	No	F69
Renal function and electrolyte excretion	Dog	Intravenous	5	3 females	No meaningful alterations in average values for glomerular filtration rates, urine flows, potassium excretion, effective renal plasma flows, or filtration fractions were seen. Average serum sodium and potassium concentrations were stable. All urine glucose determinations were negative. Urine pH and hematocrit values were not meaningfully altered.	No	F69
Behavioral and other CNS effects	BKTO mouse	Intravenous	5	10 males	Caspofungin at a dose of 5 mg/kg intravenous administration had no effect on behavior, thermoregulation, or other CNS activity	No	F69
Gastrointestinal motility	CF <sub>1</sub> mouse	Intravenous	5	10 females	Caspofungin at a dose of 5 mg/kg intravenous administration did not significantly enhance or inhibit gastrointestinal motility as determined by the advancement of acacia/charcoal in the small bowel.	No	F69

CNS: Central Nervous System

2.6.3 薬理試験概要表

- 15 -

カスポファンギン酢酸塩 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

No studies performed.

Test article: Caspofungin

2.6.3 薬理試験概要表

- 16 -