TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES....1
1. 緒言....2
2. ボリコナゾールの適応症....3

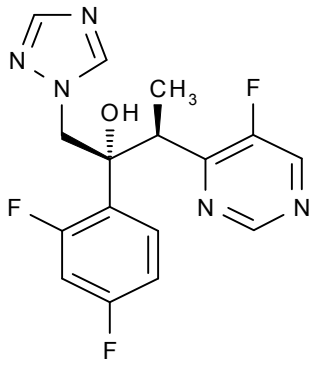
LIST OF FIGURES

Figure 1.　ボリコナゾールの構造式....2

1. 緒言

ボリコナゾールは，*Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Fusarium* 属および *Scedosporium* 属を含む広範な酵母や糸状菌に対して強力な抗真菌活性を有するトリアゾール系抗真菌薬である（Figure 1）。ボリコナゾールは，その他のアゾール系抗真菌薬と同様に，真菌細胞膜成分のエルゴステロールの合成に必須な酵素である真菌チトクローム P450 依存 14-α-ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌作用を示す。

Figure 1.　ボリコナゾールの構造式



本申請は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する効能・効果および用法・用量の追加に関する一部変更承認申請である。

効力を裏付ける試験の項では，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年～2006 年，2007 年～2008 年，2009 年～2010 年の計 3 回実施）および公表文献より得られた最近の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの感受性および経年変化について示すとともに，これらの成績を初回申請時（2005 年）の感受性成績と比較した。さらに，前述の国内臨床分離株の感受性を海外臨床分離株に対するボリコナゾールの感受性（公表文献）と比較した。また，成人および小児の臨床分離株に対する感受性を比較するとともに，各主要真菌種の耐性化状況について述べた。なお，副次的薬理試験および安全性薬理試験成績は初回申請時の承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において追加の資料はない。

予防投与におけるボリコナゾールの用法・用量は，既承認の成人に対する用法・用量および現在審査中の小児適応に関する用法・用量とそれぞれ同様である。薬物動態試験および毒性試験の成績については，成人および小児適応に関する非臨床試験成績として，初回申請時および現在審査中の小児適応に関する承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において提出する追加の資料はない。

2. ボリコナゾールの適応症

本申請における効能・効果，用法・用量について下線で示した。

【効能・効果】

以下の重症又は難治性真菌感染症

・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症

・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症

・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症

・フサリウム症

・スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

注:食道カンジダ症は経口剤のみ

【用法・用量】

＜注射剤＞

成人	通常、ボリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

＜錠剤＞

成人（体重40kg以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400 mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回9 mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

＜経口用ドライシロップ＞

成人（体重 40kg 以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。 ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. まとめ 4
2. 効力を裏付ける試験 5
2.1. In vitro 抗真菌活性 5
2.1.1. *Aspergillus* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化 5
2.1.2. *Candida* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化 6
2.1.3. その他の真菌の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化 8
2.2. 国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の比較 9
2.3. 小児における臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の比較 11
2.3.1. *Aspergillus* 属の成人および小児におけるボリコナゾールに対する感受性の比較 11
2.3.2. *Candida* 属の成人および小児におけるボリコナゾールに対する感受性の比較 12
2.4. 各主要菌種の耐性化状況 12
2.5. 抗真菌活性の判定基準の異同について 16
3. 副次的薬理試験 18
4. 安全性薬理試験 18
5. 薬力学的薬物相互作用 18
6. 考察及び結論 19
7. 図表 19
参考文献 20

LIST OF TABLES

Table 1. *Aspergillus* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 5
Table 2. *Candida* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 7
Table 3. その他の臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 8
Table 4. 海外臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 9
Table 5. 海外小児臨床試験（A1501080 試験）における臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 11
Table 6. 海外小児由来臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性 12
Table 7. ARTEMIS Program によるグローバルサーベイランスが示す *Candida* 属の各種抗真菌薬に対する耐性化状況 14
Table 8. JAS Program による日本国内サーベイランスが示す *Candida* 属の各種抗真菌薬に対する耐性化状況 15
Table 9. ボリコナゾールの *Candida* 属に対する耐性頻度 15

Table 10.　国内外サーベイランスにおける *Aspergillus* 属の各種抗真菌薬に対する耐性頻度 16
Table 11.　国内外臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性を測定したときの判定基準 17
Table 12.　各 CLSI の方法における精度管理株のボリコナゾールに対する MIC 範囲 17

略号および用語の定義一覧

略号，用語	省略していない表現
AMPH-B	amphotericin B：アムホテリシン B
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：臨床・検査標準協会
FLCZ	fluconazole：フルコナゾール
ITCZ	itraconazole：イトラコナゾール
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
VRCZ	voriconazole：ボリコナゾール

1. まとめ

ボリコナゾールは，*Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Fusarium* 属および *Scedosporium* 属を含む広範な酵母や糸状菌に対して強力な抗真菌活性を有するトリアゾール系抗真菌薬である。ボリコナゾールは，その他のアゾール系抗真菌薬と同様に，真菌細胞膜成分のエルゴステロールの合成に必須な酵素である真菌チトクローム P450 依存 14-α-ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌作用を示す。

本申請では効力を裏付ける試験として，初回申請時（2005 年）より現在までの国内外における臨床分離株の感受性情報を中心にまとめた。すなわち，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施）および公表文献より得られた最近の国内臨床分離株に対する抗真菌活性を初回申請時（2005 年）の臨床分離株に対する抗真菌活性と比較したところ，いずれの菌種についてもボリコナゾールに対する感受性は高く維持されており，経年変化は認められなかった。海外の臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性を公表文献より調査した結果，国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性に明らかな差はみられなかった。また，国内の成人および小児由来の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性比較に際して，国内の小児由来臨床分離株について公表文献を調査したが情報は得られなかった。そこで，海外の成人と小児の感受性の差異と国内外の成人の感受性の差異を比較したところ，*Candida* 属および *Aspergillus* 属では国内の成人と小児においても感受性に大きな差はないと考えられた。さらに，主要真菌のボリコナゾールに対する耐性化はみられていないと考えられた。

副次的薬理試験および安全性薬理試験成績は初回申請時の承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において追加の資料はない。

以上のことから，成人および小児ともに，造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防投与に際して，ボリコナゾールの有効性が期待できると考える。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. In vitro 抗真菌活性

2.1.1. *Aspergillus* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化

特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査参考文献[1]（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施），初回申請時の国内感受性試験（試験番号[redacted]M-109,496-MIC-1）および公表文献[1]から得られた国内の *Aspergillus* 属に対するボリコナゾールの抗真菌活性を Table 1 に示した。なお，薬剤感受性測定は，Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard － Second Edition［Clinical and Laboratory Standards Institute（以下 CLSI）］，CLSI M38-A および M38-A2 法に準じた微量液体希釈法によった。

Aspergillus fumigatus では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03-2 μg/mL，MIC_{90} は 1 μg/mL 以下であり経年的に明らかな変化は認められなかった。*A. flavus* では MIC 範囲は≤0.03-0.5 μg/mL であり，経年的にみても MIC_{50} および MIC_{90} に変化は認められなかった。*A. niger* では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03-1 μg/mL であり，経年的にみても MIC_{50} および MIC_{90} に変化は認められなかった。*A. terreus* では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03-1 μg/mL であり，経年的にみても MIC_{50} および MIC_{90} に変化は認められなかった。

以上より，国内で得られた *Aspergillus* 属のボリコナゾールに対する感受性は，経年的にみて MIC_{50} および MIC_{90} 共に明らかな変化はなく，高く維持されていた（Table 1）。

Table 1.　*Aspergillus* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種（株数）	調査年度	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	参考文献番号
Aspergillus flavus（25）	2009-2010	≤0.03–0.5	0.06	0.125	1
A. fumigatus（25）		0.06–0.25	0.06	0.125	
A. niger（25）		≤0.03–1	0.06	0.25	
A. terreus（24）		≤0.03–1	0.125	0.5	
A. flavus（25）	2007-2008	0.06–0.5	0.25	0.25	1
A. fumigatus（25）		0.125–0.25	0.25	0.25	
A. niger（25）		≤0.03–0.25	0.125	0.25	
A. terreus（25）		≤0.03–0.5	0.125	0.25	
A. flavus（25）	2005-2006	≤0.03–0.125	0.06	0.125	1
A. fumigatus（25）		≤0.03–0.25	0.06	0.25	
A. niger（24）		≤0.03–1	0.06	0.25	
A. terreus（24）		0.06–0.25	0.125	0.25	
A. fumigatus（10）	2005（初回申請）	-	0.25	0.5	-
Other *Aspergillus* spp.（8）[a, b]		0.25–1	-	-	
A. fumigatus（196）	1994-2010	0.125–2	0.5	1	2
A. fumigatus（171）	1987-2008	0.12–1	0.25	0.5	3

-：データなし
a：株数が 10 株未満の菌種に対しては，MIC 範囲を示した。
b：*Aspergillus flavus* 5 株，*Aspergillus niger* 1 株，*Aspergillus terreus* 2 株を含む。

[1] データベース：PubMed および医中誌，検索実施日：2014 年 2 月，検索対象年：指定なし，検索式：「voriconazole AND resistance AND Japan」および「ボリコナゾール AND 耐性」，選択基準：最近の報告で MIC の情報が掲載されていること，また，試験の実施地域および実施期間が明記されている報告

2.1.2. *Candida* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化

特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施），初回申請時の国内感受性試験（試験番号 [redacted]M-109,496-MIC-1）および公表文献[1]から得られた国内の *Candida* 属に対するボリコナゾールの抗真菌活性を Table 2 に示した。なお，薬剤感受性測定は，Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition, CLSI M27-A2 および M27-A3 法に準じた微量液体希釈法によった。

Candida albicans では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.015-0.25 μg/mL であり，経年的にみて MIC_{50} および MIC_{90} に変化は認められなかった。*C. glabrata* では MIC 範囲は≤0.03-8 μg/mL で，ボリコナゾールに低感受性の株もみられたが，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった。*C. guilliemondii* では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03-2 μg/mL であり，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった。*C. krusei* では全調査年度を通して MIC 範囲は 0.06-4 μg/mL であり，ボリコナゾールに低感受性の株もみられたが，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった。*C. parapsilosis* では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.015-2 μg/mL であり，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった。*C. tropicalis* では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03->16 μg/mL で，ボリコナゾールに低感受性の株もみられたが，MIC_{50} に経年的な変化は認められず，MIC_{90} は 2003～2008 年の報告では>8 μg/mL であったが参考文献[4]，それ以外の初回申請時および 2007～2010 年の調査では 0.25 μg/mL 以下であった。

以上より *Candida* 属のボリコナゾールに対する感受性は経年的に大きく変化していないことが示された（Table 2）。

[1] データベース：PubMed および医中誌，検索実施日：2014 年 2 月，検索対象年：指定なし，検索式：「voriconazole AND resistance AND Japan」および「ボリコナゾール AND 耐性」，選択基準：最近の報告で MIC の情報が掲載されていること，また，試験の実施地域および実施期間が明記されている報告

Table 2.　*Candida* 属の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種 （株数）	調査年度 （地域）	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	参考文献 番号
Candida albicans（49）	2009-2010	≤0.03–0.125	≤0.03	0.06	1
C. glabrata（50）		≤0.03–8	0.25	0.5	
C. guilliemondii（10）		0.06–2	0.125	0.125	
C. krusei（25）		0.06–4	0.25	0.5	
C. parapsilosis（25）		≤0.03–2	≤0.03	0.06	
C. tropicalis（25）		≤0.03–0.25	≤0.03	0.25	
C. lusitaniae（25）		≤0.03–0.06	≤0.03	≤0.03	
C. albicans（50）	2007-2008	≤0.03–0.25	≤0.03	≤0.03	1
C. glabrata（50）		≤0.03–2	0.25	0.5	
C. guilliemondii（21）		≤0.03–1	0.06	0.125	
C. krusei（25）		0.06–1	0.5	1	
C. parapsilosis（24）		≤0.03–0.06	≤0.03	≤0.03	
C. tropicalis（25）		≤0.03–16	0.06	0.25	
C. lusitaniae（21）		≤0.03	≤0.03	≤0.03	
C. albicans（50）	2005-2006	≤0.03–0.125	≤0.03	0.06	1
C. glabrata（50）		0.06–4	0.25	0.5	
C. guilliemondii（25）		≤0.03–0.5	0.125	0.25	
C. krusei（25）		0.25–1	0.5	0.5	
C. parapsilosis（25）		≤0.03	≤0.03	≤0.03	
C. tropicalis（25）		≤0.03–>16	0.06	8	
C. lusitaniae（24）		≤0.03–0.25	≤0.03	≤0.03	
C. albicans（54）	2005 （初回申請）	-	0.016	0.063	-
C. glabrata（25）		-	0.25	0.5	
C. guilliermondii（2）[a]		0.125	-	-	
C. krusei（5）[a]		0.25–1	-	-	
C. parapsilosis（13）		-	0.063	0.125	
C. tropicalis（12）		-	0.031	0.063	
C. albicans（29）	2003-2008 年 （岡山）	≤0.015–0.06	≤0.015	0.03	4
C. glabrata（5）		0.125–0.5	0.25	0.5	
C. guilliermondii（1）		0.125	0.125	0.125	
C. parapsilosis（4）		≤0.015–0.06	0.03	0.06	
C. tropicalis（3）		0.125–>8	0.125	>8	
C. lusitaniae（1）		≤0.015	≤0.015	0.015	
C. albicans（53）	2007-2011 年 （埼玉）	≤0.015–0.03	≤0.015	≤0.015	5
C. glabrata（7）		0.06–0.5	0.5	0.5	
C. parapsilosis（42）		≤0.015–0.25	0.03	0.125	
C. tropicalis（4）		0.03–0.06	0.06	0.06	
C. albicans（70）	2010-2011 年 （群馬）	0.015	0.015	0.015	6
C. glabrata（12）		0.125–4	0.5	1	
C. krusei（5）		0.125–1	0.5	1	
C. parapsilosis（14）		<0.015–0.125	0.03	0.06	
C. tropicalis（10）		0.03–0.5	0.125	0.5	
Candida spp.（8）[b]		0.015–0.25	0.03	0.25	

-：データなし
a：株数が 10 株未満の菌種に対しては，MIC 範囲を示した。
b：種は特定できていない。

2.1.3. その他の真菌の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性およびその経年変化

Aspergillus 属および *Candida* 属以外の真菌に対するボリコナゾールの抗真菌活性について，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施）成績および初回申請時の国内感受性試験（試験番号 [redacted]M-109,496-MIC-1）で得られた臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性について Table 3 に示した。なお，薬剤感受性測定は，CLSI M38-A および M27-A2 法に準じた微量液体希釈法によった。

Cryptococcus neoformans では全調査年度を通して MIC 範囲は≤0.03-0.125 μg/mL であり，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった。

Fusarium 属では全調査年度を通して MIC 範囲は 0.5->16 μg/mL で，実際の収集株が少なかったが，MIC_{50} および MIC_{90} に明らかな経年的変化は認められなかった。

Scedosporium 属では全調査年度を通して MIC 範囲は 0.06-2 μg/mL であり，MIC_{50} および MIC_{90} に経年的な変化は認められなかった（Table 3）。

Table 3.　その他の臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種 （株数）	調査年度	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Cryptococcus neoformans（10）	2009-2010	≤0.03–0.125	0.06	0.06
Fusarium spp.（8）[a]		0.5–>16	2	>16
Scedosporium spp.（4）[a]		0.06–0.25	0.125	0.25
Cryptococcus neoformans（10）	2007-2008	≤0.03–0.125	≤0.03	0.06
Fusarium spp.（4）[a]		1–4	2	4
Scedosporium spp.（7）[a]		0.125–2	0.25	2
Cryptococcus neoformans（10）	2005-2006	0.06–0.125	0.06	0.125
Fusarium spp.（10）[a]		2–8	4	8
Scedosporium spp.（6）[a]		0.25–2	0.25	2
Cryptococcus neoformans（16）	2005 （初回申請）	-	0.125	0.25
Fusarium spp.（3）[b, c]		2–>8	-	-
Scedosporium apiospermum（4）[b]		0.125–0.25	-	-
Scopulariopsis brevicaulis（1）[b]		0.5	-	-
Trichosporon cutaneum（5）[b]		0.063–1	-	-

-：データなし
a：種は特定できていない。
b：株数が 10 株未満の菌種に対しては，MIC 範囲を示した。
c：*Fusarium oxysporum* 2 株，*Fusarium solani* 1 株を含む。

2.2. 国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の比較

公表文献より得られた海外の臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性を Table 4 に示した[1]。なお，薬剤感受性測定は，*Aspergillus* 属および *Candida* 属について，それぞれ CLSI M38-A2 および M27-A3 法に準じた微量液体希釈法によった。

国内臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性（Table 1～Table 3）を海外臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性（Table 4）と比較したところ，MIC 範囲，MIC_{50} および MIC_{90} 値についてそれぞれの値が大きく異ならないことから，*Aspergillus* 属，*Candida* 属ともボリコナゾールに対する感受性に国内外での明らかな差はみられなかった。

Table 4.　海外臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種（株数）	調査年度（国名）	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	参考文献番号
C. albicans（127）	2010-2011（メキシコ）	0.03–0.125	0.06	0.125	7
C. parapsilosis complex（127）		0.015–0.25	0.03	0.06	
C. tropicalis（72）		0.03–1	0.03	1	
C. glabrata（9）		0.06–4	0.125	-	
C. guilliermondii（7）		0.015–0.125	0.03	-	
C.dubliniensis（50）	2010-2011（北アメリカ，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，アジア太平洋地域）	0.007–0.12	0.007	0.015	8
C. fermentati（8）		0.03–8	-	-	
C. guilliermondii（19）		0.03–2	0.12	1	
C. kefyr（16）		0.007–0.015	0.007	0.015	
C. lusitaniae（55）		0.007–0.5	0.007	0.03	
Cryptococcus neoformans（84）		0.007–0.12	0.03	0.06	
Rhodotorula mucilaginosa（5）		0.5–4	-	-	
Saccharomyces cerevisiae（6）		0.03–0.12	-	-	
Trichosporon asahii（9）		0.015–0.5	-	-	
Trichosporon spp.（5）[a]		0.06–0.12	-	-	
A. flavus SC（19）[b]		0.5–2	0.5	1	
A. niger SC（15）		0.5–2	0.5	1	
A. terreus SC（7）		0.25–0.5	-	-	
Gibberella fujikuroi SC（6）		0.015–8	-	-	

-：データなし
a：種は特定できていない。
b：SC, species complex

[1] データベース：PubMed，検索実施日：2013 年 7 月，検索対象年：指定なし，検索式：voriconazole AND susceptibility，選択基準：直近の数年の報告であること，また，試験の実施地域および実施期間が明記されている報告

Table 4.　　海外臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性（続き）

菌種（株数）	調査年度（国名）	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	参考文献番号
C. albicans（578）	2011（北アメリカ，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，アジア太平洋地域）	≤0.008–16	≤0.008	0.015	9
C. glabrata（266）		≤0.008–8	0.12	1	
C. parapsilosis（262）		≤0.008–0.5	0.015	0.03	
C. tropicalis（130）		≤0.008–1	0.03	0.12	
C. krusei（45）		0.12–2	0.25	0.5	
C. lusitaniae（28）		≤0.008–0.03	≤0.008	0.015	
C. dubliniensis（22）		≤0.008–0.12	≤0.008	0.015	
C. kefyr（11）		≤0.008–0.015	≤0.008	0.015	
C. guilliermondii（8）		0.06–1	-	-	
C. fermentati（5）		0.03–0.12	-	-	
C. intermedia/ pseudointermedia（3）		≤0.008–0.03	-	-	
A. fumigatus（71）		0.25–1	0.5	0.5	
A. niger（11）		0.5–2	1	2	
A. flavus（10）		0.5–1	1	1	
A. terreus SC（6）[a]		0.5–1	-	-	
A. sydowii（3）		1–2	-	-	
Cryptococcus neoformans（46）		≤0.008–0.12	0.03	0.06	
Trichosporon spp.（8）[b]		0.03–0.5	-	-	
Penicillium spp.（8）[c]		0.5–16	-	-	
Paecilomyces spp.（4）[d]		0.25–2	-	-	
Gibberella fujikuroi SC（3）		0.015–16	-	-	
Sarocladium spp.（3）[e]		1–4	-	-	
Scedosporium apiospermum（3）		0.12–0.5	-	-	

- : データなし
a: SC, species complex
b: *T. asahii*（3），*T. ovoides*（1），および種が特定できない *Trichosporon* 属（4）
c: *Penicillium* subgenus *Aspergilloides*（3），*Penicillium citrinum*（1），*Penicillium roqueforti*（1），*Penicillium* subgenus *Furcatum*（1），*Penicillium* subgenus *Terverticillata*（1），および種が特定できない *Penicillium* 属（1）
d: *Paecilomyces lilacinus*（3）および *Paecilomyces variotii*（1）
e: *Sarocladium kiliense*（2）および *Sarocladium bacillisporum*（1）

2.3. 小児における臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の比較

国内における小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性について，公表文献を調査したが，*Candida* 属や *Aspergillus* 属などの小児由来臨床分離株の感受性に関する成績は確認できなかった[1]。

そこで，国内の成人および小児，国内外の小児におけるボリコナゾールに対する感受性の異同について *Aspergillus* 属については海外第 3 相試験（A1501080 試験）における感受性成績を用い，*Candida* 属については，海外小児臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性成績参考文献[10]を用いて，国内の小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性との比較について間接的に推察した。

2.3.1. *Aspergillus* 属の成人および小児におけるボリコナゾールに対する感受性の比較

ボリコナゾールの海外第 3 相試験（A1501080 試験）において 5 例の小児から得られた *Aspergillus* 属菌種の感受性情報を Table 5 に示した。

Aspergillus 属の海外小児と海外成人の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の比較に際しては，ともに CLSI M38-A2 法に準拠した方法および MIC の判定基準が用いられており，感受性には明らかな差はみられなかった（Table 4 および Table 5）。また，国内外成人の臨床分離株での測定方法は異なるものの（2.6.2.2.5 項），MIC 値に影響する実質的な差異はなく，感受性に差は認められなかった（2.6.2.2.2 項）。

以上のことより，国内における小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性成績は確認できなかったものの，上記の比較結果を考慮すると，*Aspergillus* 属のボリコナゾールに対する感受性に関して，国内成人および小児において実質的な差異はないものと推察された。

Table 5.　海外小児臨床試験（A1501080 試験）における臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種*	MIC (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
A. flavus	0.5	-	-
A. fumigatus	0.5	-	-
A. fumigatus	0.25	-	-
A. fumigatus	0.5	-	-
Aspergillus spp.[a]	0.125	-	-

引用：総括報告書（A1501080 試験）Table 16.2.8.5.5.3 より作表
-：データなし
*：株数が少ないため個々の株について示した。
a：種は特定できていない。

[1] データベース：PubMed，検索実施日：2014 年 5 月，検索対象年：指定なし，検索式：voriconazole AND susceptibility AND child AND Japan，voriconazole AND susceptibility AND pediatric AND Japan，voriconazole AND susceptibility AND juvenile AND Japan，選択基準：小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の成績が記載されている報告

データベース：医中誌，検索実施日：2014 年 5 月，検索対象年：指定なし，検索式：voriconazole AND 小児，voriconazole AND 小児 AND 感受性，選択基準：小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性の成績が記載されている報告

2.3.2. *Candida* 属の成人および小児におけるボリコナゾールに対する感受性の比較

Candida 属の海外小児と海外成人の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性比較に際しては，ともに CLSI M27-A3 法に準拠した方法および MIC の判定基準が用いられており，*C. tropicalis* を除き[1]感受性に差はみられなかった（Table 6）。また，国内外成人の臨床分離株での測定方法は異なるものの（2.6.2.2.5 項），*Candida* 属の成人由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性比較に方法の違いが影響した可能性は低く，国内成人と海外成人の感受性に差は認められなかった（2.6.2.2.2 項）。

以上のことから，国内における小児由来臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性成績は確認できなかったものの，上記の海外成人と海外小児由来臨床分離株での比較結果に加え，国内成人と海外成人由来臨床分離株での比較結果を考慮すると，*Candida* 属について臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性に関して，国内の成人と小児，国内外の小児において実質的な差異はないものと推察された。

Table 6.　海外小児由来臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性

菌種（株数）	調査年度（国名）	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	参考文献番号
C. albicans（74）	2009-2010（スペイン）	0.008–8	0.008	0.016	10
C. parapsilosis（95）		0.008–0.12	0.008	0.03	
C. tropicalis（12）		0.03–8	0.06	2	
C. glabrata（8）		0.03–0.25	0.06	-	
C. guilliemondii（5）		0.008–0.12	0.06	-	
C. lusitaniae（4）		0.008–0.016	0.008	-	
C. krusei（2）		0.25	-	-	

- : データなし

2.4. 各主要菌種の耐性化状況

各種抗真菌薬に対する *Candida* 主要菌種および *Aspergillus* 属の耐性頻度について，国内外においてサーベイランス（ARTEMIS 参考文献[11]，SENTRY および JAS program 参考文献[12, 13, 14]）が行われている。山口はこれらの報告に基づいて 1997～2005 年の期間におけるボリコナゾールに対する各主要菌種の耐性化状況について考察している（Table 7，Table 8）参考文献[15]。さらに，今村らによって 2009～2010 年の期間における *Candida* 属の耐性頻度について報告されている（Table 9）参考文献[16]。

Saccharomyces cerevisiae，*C. albicans* および *C. glabrata* についての検討結果に基づき，アゾール系抗真菌薬耐性の機序は，1）アゾール系抗真菌薬の標的酵素であるチトクローム P450 依存性の 14α-脱メチル化酵素の変化，2）アゾール系抗真菌薬による脱メチル化酵素阻害を補う $\Delta^{5,6}$ 脱飽和酵素の変化，3）薬物排出ポンプの発現，の 3 種類が報告されている参考文献[17, 18]。

山口の報告によると *Candida* 属のボリコナゾールに対する耐性頻度は，*C. albicans* についてみると，0.6%（2001～2002 年）→0%（2003 年）→0%（2005 年）と増加はみられなかった参考文献[12, 13, 14]。ほかに *C. glabrata*，*C. tropicalis* および *C. parapsilosis* でも耐性頻度に経年的な増加はみられなかった。フルコナゾール耐性の *C. krusei* は 0%→0%→14%と耐性頻度に経年的な増加傾向が認められた（Table 8）が，分離株数は合計 14 株と少数で，その中でボリコナゾール耐性（≥4 μg/mL）と判定されたものはわずか 2 株のみであった。さらに，その 2 株についてはフルコナゾール（≥64 μg/mL）およびイトラコナゾール（≥1 μg/mL）にも交叉耐性を示したと報告されている。また，グローバルサーベイランスにおける 2001～2005 年の間の *C. krusei* の耐性頻度は 6.1～8.3%であり（Table 7），日本国内では海外に遅れて耐性化が進んでいる可能性があると考

[1] 分離された 12 株中 1 株に耐性がみられたことにより，MIC 値が上昇したものと考えられる。

察されている。しかしながら，2010～2011 年に分離された 5 株の *C. krusei* は低感受性化の傾向はみられず（Table 2），2009～2010 年に分離された 4 株の *C. krusei* は 100%感性であった（Table 9）。このように，*C. krusei* の近年の耐性頻度は報告によって異なり，また上記報告における *C. krusei* の分離株数が少ないことから，*C. krusei* について実際に国内においてボリコナゾールに対する耐性化が進む傾向にあるかどうかを明確に評価することはできなかった。また，今村らの報告では，*C. glabrata* で 5.3%，*C. tropicalis* で 32.4%の耐性株がみられたものの，その他の *Candida* 属は 100%感性であった（Table 9）。

以上のことから，*Candida* 属全体をみると耐性株が報告されているものの，経年的に明らかな耐性頻度の増加傾向はみられていないことから，国内における耐性化の懸念は低いと考えられた。

Table 7.　ARTEMIS Program によるグローバルサーベイランスが示す *Candida* 属の各種抗真菌薬に対する耐性化状況

菌種	薬剤	1997-2000 年		2001 年		2002 年		2003 年		2004 年		2005 年	
		株数（耐性菌数）[a]	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）
C. albicans	FLCZ	39,152（352）	0.9	14,268（143）	1.0	15,147（227）	1.5	20,576（288）	1.4	20,988（336）	1.6	18,723（300）	1.6
	VRCZ	-	-	11,980（96）	0.8	15,086（166）	1.1	20,570（226）	1.1	20,939（314）	1.5	18,616（279）	1.5
C. glabrata	FLCZ	5,634（1082）	19.2	2,431（445）	18.3	2,635（387）	14.7	3,993（675）	16.9	3,904（558）	14.3	3,189（485）	15.2
	VRCZ	-	-	2,123（208）	9.8	2,625（223）	8.5	3,991（459）	11.5	3,904（406）	10.4	3,181（305）	9.6
C. tropicalis	FLCZ	2,996（108）	3.6	1,634（49）	3.0	1,838（121）	6.6	2,504（125）	5.0	2,520（88）	3.5	2,151（82）	3.8
	VRCZ	-	-	1,350（63）	4.7	1,820（147）	8.1	2,490（167）	6.7	2,511（123）	4.9	2,135（96）	4.5
C. parapsilosis	FLCZ	2,633（66）	2.5	1,501（63）	4.2	1,632（64）	3.9	2,416（75）	3.1	2,234（74）	3.3	1,588（67）	4.2
	VRCZ	-	-	1,205（23）	1.9	1,627（37）	2.3	2,411（36）	1.5	2,221（42）	1.9	1,577（30）	1.9
C. krusei	FLCZ	1,207（794）	65.8	544（383）	70.4	639（504）	78.9	884（709）	80.2	773（604）	78.1	678（537）	79.2
	VRCZ	-	-	474（38）	8.0	635（39）	6.1	887（72）	8.1	769（64）	8.3	683（54）	7.9
C. guilliermondii	FLCZ	367（46）	12.5	163（19）	11.7	239（25）	10.5	263（21）	8.0	237（24）	10.1	186（27）	14.5
	VRCZ	-	-	142（6）	4.2	235（13）	5.5	259（12）	4.6	236（12）	5.1	184（12）	6.5
C. lusitaniae	FLCZ	276（8）	2.9	122（8）	6.6	131（6）	4.6	212（5）	2.4	209（10）	4.8	161（10）	6.2
	VRCZ	-	-	106（3）	2.8	129（2）	1.6	211（4）	1.9	209（3）	1.4	163（5）	3.1

引用：山口英世．モダンメディア．2010;56(6):119-38. 表 5 より改変
FLCZ：フルコナゾール，VRCZ：ボリコナゾール
-：データなし
a. 耐性菌数は，得られた臨床分離株数と耐性頻度を基に計算した。

Table 8.　JAS Program による日本国内サーベイランスが示す *Candida* 属の各種抗真菌薬に対する耐性化状況

菌種	薬剤	2001-2002 年		2003 年		2005 年	
		株数（耐性菌数）[a]	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）	株数（耐性菌数）	耐性頻度（%）
C. albicans	FLCZ	326 (2)	0.6	223 (0)	0	333 (0)	0
	ITCZ	326 (2)	0.6	223 (0)	0	333 (0)	0
	VRCZ	326 (2)	0.6	223 (0)	0	333 (0)	0
C. glabrata	FLCZ	131 (5)	3.8	91 (2)	2.2	107 (8)	7.5
	ITCZ	131 (3)	2.3	91 (1)	1.1	107 (10)	9.3
	VRCZ	131 (4)	3.1	91 (1)	1.1	107 (2)	1.9
C. tropicalis	FLCZ	57 (1)	1.8	29 (0)	0	46 (2)	4.0
	ITCZ	57 (2)	3.5	29 (1)	3.5	46 (1)	2.0
	VRCZ	57 (1)	1.8	29 (0)	0	46 (1)	2.0
C. parapsilosis	FLCZ	20 (0)	0	27 (0)	0	27 (0)	0
	ITCZ	20 (0)	0	27 (0)	0	27 (0)	0
	VRCZ	20 (0)	0	27 (0)	0	27 (0)	0
C. krusei	FLCZ	8 (0)	0	7 (4)	57.2	14 (13)	93.0
	ITCZ	8 (0)	0	7 (0)	0	14 (2)	14.0
	VRCZ	8 (0)	0	7 (0)	0	14 (2)	14.0
C. guilliermondii	FLCZ	4 (0)	0	5 (0)	0	8 (0)	0
	ITCZ	4 (0)	0	5 (0)	0	8 (0)	0
	VRCZ	4 (0)	0	5 (0)	0	8 (0)	0
C. lusitaniae	FLCZ	6 (1)	16.7	4 (0)	0	4 (0)	0
	ITCZ	6 (0)	0	4 (0)	0	4 (0)	0
	VRCZ	6 (0)	0	4 (0)	0	4 (0)	0

引用：山口英世．モダンメディア．2010;56(6):119-38. 表 5 より改変
FLCZ：フルコナゾール，ITCZ：イトラコナゾール，VRCZ：ボリコナゾール
a. 耐性菌数は，得られた臨床分離株数と耐性頻度を基に計算した。

Table 9.　ボリコナゾールの *Candida* 属に対する耐性頻度

分離年度（地域）	菌種	株数	感性（%）	耐性（%）
2009-2010 年（広島）	*C. albicans*	312	100.0	0
	C. glabrata	152	93.4	5.3
	C. krusei	4	100.0	0
	C. parapsilosis	7	100.0	0
	C. tropicalis	74	64.9	32.4

感性：MIC≤1 μg/mL，耐性：MIC≥4 μg/mL

次に，*Aspergillus* 属については *A. fumigatus* の報告があり[参考文献 12, 13, 14]，2001～2005 年の間で国内におけるボリコナゾールに対する耐性頻度の増加はみられなかった（Table 10）。さらに，*A. fumigatus* においては Kikuchi らによって 1987～2008 年に国内 171 株についてボリコナゾールに対する感受性の調査がなされており[参考文献 3]，臨床分離株が分離された年代を 1987～1991 年，1992～1996 年，1997～2001 年，2002～2006 年および 2007～2008 年に分けて，それぞれ感受性を比較したところ，1987～2008 年の間，*A. fumigatus* のボリコナゾールに対する感受性は経年的に大きく変化していないことが報告されており，耐性化の懸念は低いと考えられた。

Table 10.　国内外サーベイランスにおける *Aspergillus* 属の各種抗真菌薬に対する耐性頻度

菌株収集年	地域（施設数）	総菌株数	薬剤	菌種（株数）	耐性菌数 [a]	耐性頻度（%）	参考文献番号
2001-2005	日本全国（11）	26	ITCZ	*A. fumigatus*（26）	1	4	12，13，14
			VRCZ		0	0	
2000-2006	グローバル	771	ITCZ	*A. fumigatus*（553）	0	0	19
				A. flavus（76）	0	0	
				A. niger（59）	14	24	
				A. terreus（35）	0	0	
				A. versicolor（24）	1	4	
				Aspergillus spp. 全体（771）	15	2	
			VRCZ	*A. fumigatus*（553）	<6	<1	
				A. flavus（76）	0	0	
				A. niger（59）	0	0	
				A. terreus（35）	0	0	
				A. versicolor（24）	0	0	
				Aspergillus spp. 全体（771）	<8	<1	
2006-2007	グローバル [SENTRY Program]	49	ITCZ	*A. fumigatus*（49）	0	0	20
			VRCZ		0	0	
			AMPH-B		0	0	
1945-1998	オランダ全国（21）	170	ITCZ	*A. fumigatus*（170）	3	1.8	21
			VRCZ		0	0	
			AMPH-B		0	0	
不明	フランス・イタリア（3）	200	ITCZ	*A. fumigatus*（200）	0	0	22
			VRCZ		0	0	

引用：山口英世．モダンメディア．2010;56(6):119-38. 表 8 より改変
AMPH-B：アムホテリシン B，ITCZ：イトラコナゾール，VRCZ：ボリコナゾール
a. 耐性菌数は，得られた臨床分離株数と耐性頻度を基に計算した。

2.5. 抗真菌活性の判定基準の異同について

In vitro 抗真菌活性の測定に際して，国内臨床分離株（Table1～3）あるいは海外臨床分離株（Table 4）における糸状菌（*Aspergillus* 属菌種など）のボリコナゾールに対する感受性測定に際しては，Table 11 に示すとおり，CLSI M38-A 法および M38-A2 法に準拠した方法および同一の判定基準「完全な菌の発育阻止（完全阻止）」が用いられている。国内臨床分離株の測定は M38-A および M38-A2 法，海外臨床分離株は M38-A2 法に準拠した。M38-A2 法ではボリコナゾールの MIC 値に影響する実質的な変更・追加はなかった。

一方，国内臨床分離株（Table1～3）あるいは海外臨床分離株（Table 4）における酵母様真菌（*Candida* 属菌種など）のボリコナゾールに対する感受性測定に際しては，M27-A2 法および M27-A3 法に準拠した方法および同一の判定基準「明らかな濁度の減少（50%増殖阻止）」が用

いられている（Table 11）。M27-A3 法ではボリコナゾールについてインキュベーション時間が一部変更されたが，ほとんどの菌種で MIC 値への影響は少ないとされている（M27-A3 ガイドライン）。

なお，M27 および M38 の両ガイドラインともに精度管理株が追加されており，実際に精度管理株を用いたボリコナゾールに対する感受性の確認が行われ，その MIC 範囲は M27-A2 法と M27-A3 法との間，M38-A 法と M38-A2 法との間で一致していた（Table 12）。したがって，CLSI ガイドラインの異同が国内外の感受性比較に影響を及ぼしている可能性は低いと考えられる。

Table 11. 国内外臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性を測定したときの判定基準

病原真菌	分離株の由来	CLSI の方法	判定基準
糸状菌			
	国内臨床分離株	M38-A	完全阻止
	参考文献 2	M38-A2	完全阻止
	参考文献 3	M38-A2	完全阻止
	海外臨床分離株		
	参考文献 8	M38-A2	完全阻止
	参考文献 9	M38-A2	完全阻止
酵母様真菌			
	国内臨床分離株	M27-A2	50%増殖阻止
	参考文献 4	M27-A2	50%増殖阻止
	参考文献 5	M27-A3	50%増殖阻止
	参考文献 6	M27-A2	50%増殖阻止
	海外臨床分離株		
	参考文献 7	M27-A3	50%増殖阻止
	参考文献 8	M27-A3	50%増殖阻止
	参考文献 9	M27-A3	50%増殖阻止

Table 12. 各 CLSI の方法における精度管理株のボリコナゾールに対する MIC 範囲

CLSI の方法	菌種	精度管理株の MIC 範囲：μg/mL
M27-A2	*C. parapsilosis* ATCC®22019	0.016–0.12[a]（24h） 0.03–0.25（48h）
M27-A3[b]		0.016–0.12[a]（24h） 0.03–0.25（48h）
M27-A2	*C. krusei* ATCC®6258	0.06–0.5[a]（24h） 0.25–1.0（48h）
M27-A3		0.06–0.5[a]（24h） 0.12–1.0（48h）
M38-A M38-A2	*C. parapsilosis* ATCC®22019	0.03–0.25 0.03–0.25
M38-A M38-A2	*C. krusei* ATCC®6258	0.12–1.0 0.12–1.0
M38-A M38-A2	*A. flavus* ATCC®204304	0.5–4 0.5–4

a. トレーリング発育が認められた株では 24h 判定を使用した。その他の株については，48h 判定を採用した。
b. M27-S3 参照

3. 副次的薬理試験

記載事項なし

4. 安全性薬理試験

記載事項なし

5. 薬力学的薬物相互作用

記載事項なし

6. 考察及び結論

深在性真菌症を惹起する主要な原因菌は *Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Cryptococcus* 属であり，その他に *Mucor* 属，*Fusarium* 属，*Scedosporium* 属などがある。特に，造血幹細胞移植患者における深在性真菌症には *Candida* 属および *Aspergillus* 属が原因真菌であることが多い。深在性真菌症は，診断，治療ともに困難で，特に日和見感染症として発症した場合は難治性となり，死亡率が高い疾患である。

ボリコナゾールの臨床分離株に対する抗真菌活性を，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施）および文献報告に基づいてまとめた。いずれの菌種についてもボリコナゾールに対する感受性は高く，初回申請時（2005 年）の感受性成績と比較したところ，*Aspergillus* 属および *Candida* 属でボリコナゾールに対する感受性に経年変化はみられなかった。また，国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性に明らかな差はみられなかった。なお，国内外の感受性測定に用いた CLSI の測定方法の異同がボリコナゾールに対する感受性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

さらに，国内の成人および小児由来の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性比較に際して，国内の小児由来臨床分離株について公表文献を調査したが情報は得られなかった。そこで，海外の成人と小児の感受性の差異と国内外の成人の感受性の差異を比較したところ，*Candida* 属および *Aspergillus* 属では国内の成人と小児においても感受性に大きな差はないと考えられた。国内におけるボリコナゾールに対する *Candida* 属および *Aspergillus* 属の耐性化状況について文献報告から経年的に比較したところ，*Candida* 属にボリコナゾール耐性菌が検出されるものの，その頻度については増加傾向にあるとは考えられなかった。また，*A. fumigatus* についてボリコナゾールに対する耐性化はみられなかった。

以上のことから，成人および小児ともに，造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防投与に際して，ボリコナゾールの有効性が期待できると考える。

7. 図表

概要文本文中に掲載した。

参考文献

[1] 特定使用成績調査に関する資料．添付資料(2)－2　特定使用成績調査「適応真菌の薬剤感受性調査」に関する資料

[2] Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, et al. Antifungal susceptibilities of Aspergillus fumigatus clinical isolates obtained in Nagasaki, Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(1):584-7.

[3] Kikuchi K, Watanabe A, Ito J, et al. Antifungal susceptibility of Aspergillus fumigatus clinical isolates collected from various areas in Japan. J Infect Chemother. 2014;20(5):336-8.

[4] 田村昌代，河口豊，濱野政弘，ほか．血液，血管カテーテル培養における酵母様真菌の分離状況と薬剤感受性について．岡山医学検査．2011;48(1):7-11.

[5] 濱本隆明，古桑美香，結城篤，ほか．防衛医科大学校病院における過去 5 年間の *Candida* 属の薬剤感受性検査について．埼臨技会誌．2013;60(1):1-5.

[6] 渡邊瑠海，内田梓，高橋美紀，ほか．群馬大学医学部附属病院における酵母真菌の分離状況と薬剤感受性の分析．日本化学療法学会雑誌．2013;61(1):5-9.

[7] González GM, Treviño-Rangel RD, Palma-Nicolás JP, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in paediatric patients in Mexico: a nationwide surveillance study. J Antimicrob Chemother. 2013;68(12):2847-51.

[8] Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. J Clin Microbiol. 2013;51(8):2571-81.

[9] Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, et al. In vitro activities of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. J Clin Microbiol. 2013;51(8):2608-16.

[10] Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a Spanish multicenter prospective survey. J Clin Microbiol. 2011;49(12):4158-63.

[11] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of Candida species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2007;45(6):1735-45.

[12] 山口英世，内田勝久，奥住捷子，ほか．Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査（1）：2001～2002 年度報告．日本臨床微生物学雑誌．2004;14(3):183-93.

[13] 山口英世，内田勝久，西山彌生，ほか：Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査研究（2）：2003 年度報告．日本臨床微生物学雑誌．2006;16(1):13-22.

[14] 山口英世，西山彌生，内田勝久，ほか：Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査（3）：2005 年度報告．日本臨床微生物学雑誌．2009;19(3):128-41.

[15] 山口英世．真菌の薬剤耐性化の現状は？そして今後は？モダンメディア 2010;56(6):119-38.

[16] 今村誠志，浮田航一，矢野紗耶，ほか．酵母様真菌の検出状況について．広島県臨床検査技師会誌．2012;108:4-6.

[17] White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev. 1998;11:382-402.

[18] Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev. 1999;12:501-17.

[19] Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro survey of triazole cross-resistance among more than 700 clinical isolates of Aspergillus species. J Clin Microbiol. 2008;46(8):2568-72.

[20] Messer SA, Moet GJ, Kirby JT, et al. Activity of contemporary antifungal agents, including the novel echinocandin anidulafungin, tested against Candida spp., Cryptococcus spp., and Aspergillus spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006 to 2007). J Clin Microbiol. 2009;47(6):1942-6.

[21] Verweij PE, Te Dorsthorst DT, Rijs AJ, et al. Nationwide survey of in vitro activities of itraconazole and voriconazole against clinical Aspergillus fumigatus isolates cultured between 1945 and 1998. J Clin Microbiol. 2002;40(7):2648-50.

[22] Dannaoui E, Meletiadis J, Tortorano AM, et al. Susceptibility testing of sequential isolates of Aspergillus fumigatus recovered from treated patients. J Med Microbiol. 2004;53(Pt 2):129-34.