ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
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
2.6.1　緒言

佐藤製薬株式会社

目　　次

表一覧.....3
図一覧.....4
2.6.1 緒言.....5

表一覧

表 2.6.1-1 本剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案） 5

図一覧

図 2.6.1-1　BFE1224 の構造式 5
図 2.6.1-2　ラブコナゾールの構造式 5

2.6.1　緒言

BFE1224 は、活性本体であるラブコナゾールのプロドラッグ化合物（ホスラブコナゾール）のモノリシンエタノール付加物である。ラブコナゾールは、エーザイ社において創製されたアゾール系抗真菌化合物であり、既存のアゾール系抗真菌薬と同様に、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロール生合成阻害作用により真菌の生育を抑制する。ラブコナゾールは広範な抗真菌スペクトルを示し、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* に対し、高い抗真菌活性を示す。

BFE1224 は、体内で速やかにラブコナゾールに変換されることから、爪白癬に対し高い治療効果が期待される。

BFE1224 及びラブコナゾールの構造式を図 2.6.1-1 及び図 2.6.1-2 に示す。

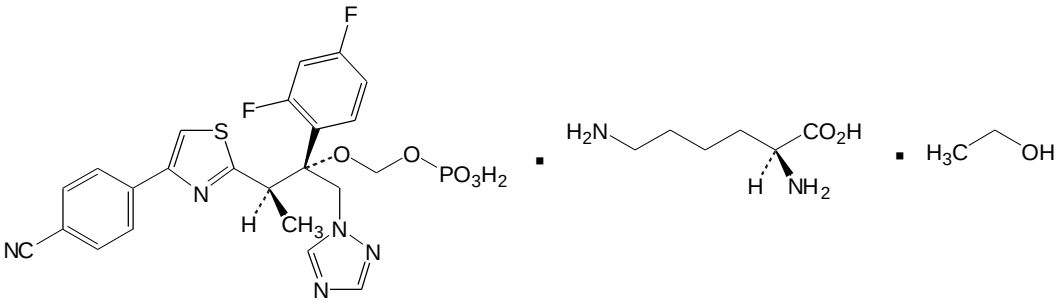


図 2.6.1-1　BFE1224 の構造式

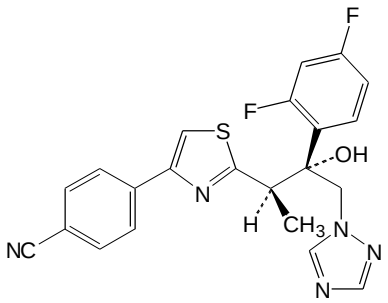


図 2.6.1-2　ラブコナゾールの構造式

本剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案）は表 2.6.1-1 の通りである。

表 2.6.1-1　本剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案）

効能・効果	適応菌種：　皮膚糸状菌（トリコフィトン属） 適応症：　爪白癬
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回 1 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
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
2.6.2　薬理試験の概要文

佐藤製薬株式会社

目　次

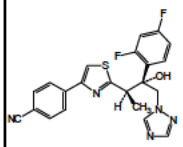
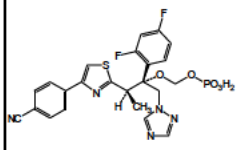
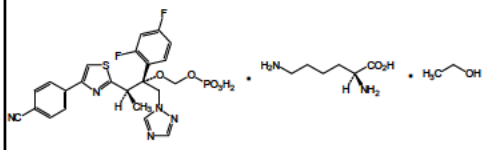
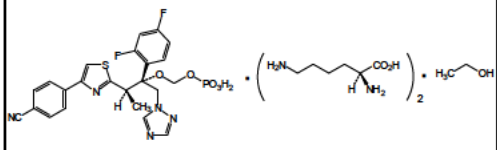
表一覧 3
略号一覧表 4
2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.2.1 In vitro 抗真菌活性 8
2.6.2.2.2 作用機序 15
2.6.2.2.3 In vivo 抗真菌活性 15
2.6.2.3 副次的薬理試験 17
2.6.2.3.1 コレステロール生合成阻害作用 17
2.6.2.4 安全性薬理試験 18
2.6.2.4.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用 18
2.6.2.4.2 中枢神経系に及ぼす影響 18
2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響 18
2.6.2.4.4 呼吸系に及ぼす影響 21
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 21
2.6.2.6 考察及び結論 22
2.6.2.7 図表 24
2.6.2.8 参考文献 25

表一覧

表 2.6.2-1 ラブコナゾール換算係数.....6
表 2.6.2-2 国内爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する 各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性.....8
表 2.6.2-3 国内皮膚真菌症患者から採取した各種皮膚糸状菌及び *Candida* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性.....10
表 2.6.2-4 皮膚糸状菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性.....11
表 2.6.2-5 各種酵母様真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性.....12
表 2.6.2-6 各種病原真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性.....13
表 2.6.2-7 *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用.....15
表 2.6.2-8 モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおけるラブコナゾール 及びテルビナフィン投与による臨床症状改善率及び菌陰性化率.....16
表 2.6.2-9 マウス *C. albicans* 全身感染症モデルにおける、各種抗真菌薬投与による 感染後 14 日の生存率.....17
表 2.6.2-10 HepG2 細胞におけるラブコナゾール及びイトラコナゾールの コレステロール生合成阻害活性.....17
表 2.6.2-11 イヌを用いた [redacted] 単回静脈内持続投与試験におけるホスラブコナゾール／ラブコナゾールの薬物動態パラメータ.....21

略号一覧表

略号	英語	日本語
APD	action potential amplitude	活動電位持続時間
$APD_{50\ (90)}$	APD at 50% (90%) repolarization	50%（90%）再分極時活動電位持続時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration - time curve from time zero to time t	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CLSI	clinical and laboratory standards institute（旧名称：NCCLS, national committee for clinical laboratory standards）	臨床・検査標準協会 （旧名称：米国臨床検査標準委員会）
hERG	human ether-a-go-go related gene	－
HEK293	human Embryonic Kidney 293 cell line	ヒト胎児腎臓由来細胞株
HepG2	human liver hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝癌由来細胞株
IKr	rapidly activating delayed rectifier potassium channel	急速活性型遅延整流カリウム電流
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
$MIC_{50\ (90)}$	50% (90%) minimum inhibitory concentration	50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度

化合物名	化学名、一般名	構造式	由来
ラブコナゾール [redacted]	4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,4-Difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile (IUPAC)		活性本体
ホスラブコナゾール	{[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)propyl]oxy}methyl dihydrogen phosphate (IUPAC)		有効成分の遊離酸 ホスホノキシメチル体
BFE1224 E1224	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate (JAN) ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物		有効成分 ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物
[redacted]	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate di[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate		有効成分の塩違い ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

BFE1224 は、活性本体であるラブコナゾールのプロドラッグ（ホスラブコナゾール）のモノリシンエタノール付加物である。ラブコナゾールは、エーザイ社において創製されたアゾール系抗真菌化合物であり、薬物特性を改良した [redacted] ホスラブコナゾールのジリシンエタノール付加物）の開発が進められた後、塩構造をジリシンからモノリシンに改良した BFE1224 の開発が進められた。本申請においては、BFE1224 及び活性本体ラブコナゾールを用いた試験を中心に、一部塩違い化合物である [redacted] を用いた試験を用いて評価した。

効力を裏付ける試験として、in vitro 抗真菌活性、作用機序、及び in vivo 抗真菌活性を評価した。評価には、爪真菌症の大部分を占める爪白癬の主要原因菌である、*Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes*、爪白癬に次いで多いことが知られる爪カンジダ症の原因菌（主として *Candida albicans* 及び *Candida parapsilosis*）を主に使用した[1)、2)]。

副次的薬理試験として、ラブコナゾールのコレステロール生合成阻害作用を評価した。

安全性薬理試験として、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用、並びに安全性薬理コアバッテリー試験（中枢神経系、心血管系、及び呼吸系に及ぼす影響）を評価した。安全性薬理コアバッテリー試験の心血管系に及ぼす影響評価のうち、in vitro 電気生理学的試験は、ICH ガイドライン「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号）の施行前に実施したため、非 GLP 試験として実施したが、in vivo 試験はガイドラインに従い全て GLP 試験として実施した。

なお、薬理試験の投与量は、in vitro 試験は特に説明のない限り各化合物の量として、BFE1224 又は [redacted] を用いた in vivo 試験は、特に説明のない限りホスラブコナゾール量として記載した。ラブコナゾールと BFE1224 又は [redacted] の投与量を比較する場合、分子量比を用いて算出したラブコナゾール換算係数を用い（表 2.6.2-1）、各化合物を換算係数で除した値をラブコナゾール換算値として記載した。

表 2.6.2-1 ラブコナゾール換算係数

化合物		分子量	ラブコナゾール換算係数*
ラブコナゾール	活性本体	437.47	1.000
ホスラブコナゾール	有効成分の遊離酸	547.47	1.251
BFE1224	有効成分（ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物）	739.73	1.691
[redacted]	有効成分の塩違い（ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物）	885.91	2.025

*：ラブコナゾール換算係数＝（各化合物の分子量）／（ラブコナゾールの分子量 437.47）

In vitro 抗真菌活性

ホスラブコナゾール又は活性本体であるラブコナゾールの *Trichophyton* 属に対する抗真菌活性を、国内爪白癬患者由来臨床分離株、及び国内皮膚真菌症患者由来臨床新鮮分離株を用いて測定した。ラブコナゾールの *Trichophyton* 属の爪白癬患者由来臨床分離株に対する 90%の菌株の発育

を阻止する最小薬物濃度（MIC_{90}）は 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾール（MIC_{90}：0.06 μg/mL）と同程度の強い抗真菌活性を示した。一方、ホスラブコナゾールの MIC_{90} は 4 μg/mL であり、ラブコナゾールの 1/64 と明らかに弱かった。また、ラブコナゾールの *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の国内の皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾール（MIC_{90}：いずれも≤0.03 μg/mL）と同程度の強い抗真菌活性を示した。

ラブコナゾールの *Candida* 属真菌に対する抗真菌活性を、国内皮膚真菌症患者由来の臨床新鮮分離株を用いて測定した。ラブコナゾールは、*Candida* 属真菌に対してもイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した。

保存株を用いて各種病原真菌に対する抗菌スペクトルを確認した。ラブコナゾールは *Trichophyton* 属以外の皮膚糸状菌、*Aspergillus* 属を含むその他の糸状菌、黒色真菌等の幅広い真菌に対しても抗真菌活性を示した。

作用機序

エルゴステロール生合成に対するラブコナゾールの阻害作用を、イトラコナゾール及びフルコナゾールと比較検討した。ラブコナゾールは、イトラコナゾールと同程度のエルゴステロール生合成阻害活性を示した。

In vivo 抗真菌活性

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。また、マウスを用いた *C. albicans* の全身感染症モデルにおいて、BFE1224 の経口投与は高い延命効果を示した。

副次的薬理試験

コレステロール生合成に対するラブコナゾールの阻害作用を、イトラコナゾールと比較検討した。ラブコナゾール及びイトラコナゾールは、濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 0.36 及び 0.35 μmol/L と同程度の阻害作用を示した。

安全性薬理試験

ラブコナゾール及び [redacted] は、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対する作用及び酵素阻害作用を示さなかった。

中枢に及ぼす影響に関しては、BFE1224 のラット静脈内投与において、80 mg/kg 投与群で一過性の直腸温の低下がみられたものの、その他の評価項目に変化はみられなかった。

心血管系に及ぼす影響に関しては、in vitro 電気生理学的試験において、[redacted] に、hERG（human ether-a-go-go related gene）チャネル、Ca チャネル、及び Na チャネル電流阻害作用は認められず、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対し 50%再分極時活動電位持続時間（APD_{50}）をわずかに短縮させた。一方、ラブコナゾールは hERG チャネル電流阻害作用を示したが、ウサギプルキンエ繊維の APD_{50} は短縮したものの、APD_{90} は短縮しなかった。ラット摘出心臓を用いた試

験では、[redacted] ラブコナゾール共に陰性変力作用及び陰性変時作用を示さなかった。イヌを用いた [redacted] の単回静脈内持続投与試験において、用量依存的で可逆的な心拍数上昇、100 mg/kg 投与で便の変化及び中等度の QT 間隔の変化（投与開始後 30 分間短縮、それ以降投与終了後 20 分まで延長）がみられた。QT 間隔が一過性に延長したタイミングは、血漿中ラブコナゾール濃度と相関しており、C_{max} は 41.0～63.5 μg/mL、また QT 間隔の変化がみられない 50 mg/kg 投与の C_{max} は 16.1～25.2 μg/mL であった。

呼吸系に及ぼす影響は、BFE1224 のラット静脈内投与において、80 mg/kg までの用量でラットの呼吸器機能に影響しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 In vitro 抗真菌活性

2.6.2.2.1.1 BFE1224／ラブコナゾール：BFE1224 及びラブコナゾールの爪白癬由来 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する in vitro 抗真菌活性

（添付資料番号 4.2.1.1.1）

国内爪白癬患者由来の皮膚糸状菌（*T. rubrum* 42 株、*T. mentagrophytes* 10 株、計 52 株）に対するホスラブコナゾール（BFE1224 として添加）の抗真菌活性を、活性本体であるラブコナゾールと比較した。また、ラブコナゾールの抗真菌活性をフルコナゾール、イトラコナゾール、及びテルビナフィンと比較検討した。

抗真菌活性は、臨床・検査標準協会（CLSI、旧名称：米国臨床検査標準委員会）の M38-A2 法に準じたミクロ液体希釈法を用いて測定し、MIC、MIC_{50}、及び MIC_{90} を算出した。抗真菌活性を表 2.6.2-2 に示す。

Trichophyton 属に対する MIC_{90} はホスラブコナゾールで 4 μg/mL、ラブコナゾールで 0.06 μg/mL であり、ホスラブコナゾールの抗真菌活性は、ラブコナゾールの 1/64 であった。また、ラブコナゾール及び他の抗真菌剤の抗真菌活性は、テルビナフィン（MIC_{90}: 0.03 μg/mL）が最も強く、次いでラブコナゾール及びイトラコナゾール（MIC_{90}: 0.06 μg/mL）であり、フルコナゾール（MIC_{90}: 4 μg/mL）は最も弱かった。

表 2.6.2-2 国内爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性

（4.2.1.1.1 Table 2 及び Table 3 を引用）

菌種（株数）	薬剤	MIC (μg/mL)		
		MIC の範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Trichophyton 属 (52) [a]	ホスラブコナゾール [b]	0.06 - 8	1	4
	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.25	≤0.03	0.06
	フルコナゾール	0.25 - 8	2	4
	イトラコナゾール	≤0.015 - 0.12	0.03	0.06
	テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.015	0.03

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度
a：*T. rubrum*（42 株）、*T. mentagrophytes*（10 株）の計 52 株
b：BFE1224 として添加

2.6.2.2.1.2 ラブコナゾール：皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する in vitro 抗真菌活性

（添付資料番号 4.2.1.1.2）

[redacted]年から [redacted]年に国内皮膚真菌症患者の患部局所の鱗屑または爪切片から分離された皮膚糸状菌 4 菌種 73 株（*T. rubrum* 51 株、*T. mentagrophytes* 20 株、*Trichophyton tonsurans* 1 株、及び *Microsporum canis* 1 株）及び *Candida* 属真菌 4 菌種 18 株（*C. albicans* 11 株、*C. parapsilosis* 5 株、*Candida guilliermondii* 1 株、及び *Candida pseudohaemulonii* 1 株）に対するラブコナゾールの抗真菌活性を、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。抗真菌活性は、CLSI の M38-A2 法及び M27-A3 法に準じたミクロ液体希釈法を用いて測定し、MIC、10 株以上検討した菌株については MIC_{50} 及び MIC_{90}、並びに複数検討した菌株については MIC の幾何平均を算出した。抗真菌活性を表 2.6.2-3 に示す。

T. rubrum 及び *T. mentagrophytes* に対するラブコナゾールの MIC_{90} は、いずれも 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾールと同程度で、テルビナフィンよりもやや弱かった。その他の皮膚糸状菌（*T. tonsurans* 及び *M. canis*）に対してもラブコナゾールは強い抗真菌活性を示した。*Candida* 属真菌に対し、ラブコナゾールはイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示したが、テルビナフィンの抗真菌活性は弱かった。

表 2.6.2-3 国内皮膚真菌症患者から採取した各種皮膚糸状菌及び *Candida* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
（4.2.1.1.2 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)			
			MIC の範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	幾何平均 MIC
皮膚糸状菌	*T. rubrum* (51)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	≤0.03	0.032
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.01
	T. mentagrophytes (20)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.008
	T. tonsurans (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
	M. canis (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
Candida 属真菌	*C. albicans* (11)	ラブコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.038
		テルビナフィン	1 - >16	>16	>16	16
	C. parapsilosis (5)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	≤0.03
		イトラコナゾール	0.03 - 0.12	N.C.	N.C.	0.063
		テルビナフィン	0.25 - 0.5	N.C.	N.C.	0.435
	C. guilliermondii (1)	ラブコナゾール	0.25	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	2	N.C.	N.C.	N.C.
	C. pseudohaemulonii (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.06	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	>16	N.C.	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず

2.6.2.2.1.3 ラブコナゾール：各種病原真菌に対する抗真菌作用

（添付資料番号 4.2.1.1.3）

爪白癬の原因菌である *Trichophyton* 属を含む、26 菌属 250 菌株の病原真菌に対するラブコナゾールの抗菌スペクトルをイトラコナゾール、フルコナゾール、及びアンフォテリシン B と比較検討した。

抗真菌活性は、CLSI の酵母様真菌の抗真菌剤感受性試験法（M27-A）を一部変更したマクロ液体希釈法を用いて測定し、MIC、また 10 株以上検討した菌株については MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。ただし、*Malassezia furfur* に対する抗真菌活性は、寒天平板希釈法により測定した。

Trichophyton 属に対するラブコナゾールの MIC_{90} は 0.06 μg/mL と強い抗真菌活性を示し、イトラコナゾールの MIC_{90} 0.13 μg/mL と同程度であった。また、フルコナゾール及びアンフォテリシン B の MIC_{90} はそれぞれ 16 及び 1 μg/mL であり、これらと比較してより優れていた（表 2.6.2-4）。

また、*C. albicans* 及び *C. parapsilosis* に対するラブコナゾールの MIC_{90} はそれぞれ 0.03 及び 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾールの MIC_{90} 0.13 μg/mL をやや上回る抗真菌活性を示した（表 2.6.2-5）。

さらに、*Trichophyton* 属以外の皮膚糸状菌、*Aspergillus* 属を含むその他の糸状菌、黒色真菌等の幅広い真菌に対して抗真菌活性を示した（表 2.6.2-6）。

表 2.6.2-4 皮膚糸状菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
（4.2.1.1.3 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)		
			MIC の範囲 [a]	MIC_{50}	MIC_{90}
皮膚糸状菌	*Trichophyton* 属 (13) [b]	ラブコナゾール	≤0.008 - 0.13	0.06	0.06
		イトラコナゾール	≤0.008 - 0.13	0.03	0.13
		フルコナゾール	0.25 - 32	2	16
		アンフォテリシン B	0.25 - 1	0.5	1
	M. canis (4)	ラブコナゾール	$\leq 0.008_3$, 0.03	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	$\leq 0.008_3$, 0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	0.5, 4_3	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.13, 0.25, 0.5_2	N.C.	N.C.
	Microsporum gypseum (4)	ラブコナゾール	0.015, 0.03_2, 0.06	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.03, 0.06_3	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	32_2, $>64_2$	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5_2, 1_2	N.C.	N.C.
	Epidermophyton floccosum (4)	ラブコナゾール	0.015, 0.03_3	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	$\leq 0.008_2$, 0.015_2	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	1, 2_2, 4	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.06_2, 0.13_2	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず
a：菌株数が 5 株以下は個々の MIC 値を記載した。個々の MIC 値が同値の場合、数値の最後に株数を付記した。
b：*T. rubrum*（4 株）、*T. mentagrophytes*（4 株）、*T. tonsurans*（3 株）、及び *T. verrucosum*（2 株）の計 13 株

表 2.6.2-5 各種酵母様真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性

（4.2.1.1.3 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)		
			MIC の範囲 [a]	MIC_{50}	MIC_{90}
酵母様真菌	*C. albicans* (34)	ラブコナゾール	0.002 - 0.5	0.008	0.03
		イトラコナゾール	0.008 - 0.25	0.03	0.13
		フルコナゾール	0.25 - 16	0.5	1
		アンフォテリシン B	0.25 - 1	0.5	0.5
	Candida tropicalis (34)	ラブコナゾール	0.008 - >16	0.12	>16
		イトラコナゾール	0.03 - >16	0.12	>16
		フルコナゾール	≤0.13 - >64	1	>64
		アンフォテリシン B	≤0.03 - 1	0.25	0.5
	Candida glabrata (16)	ラブコナゾール	0.12 - >16	1	16
		イトラコナゾール	0.25 - >16	1	>16
		フルコナゾール	1 - >64	32	>64
		アンフォテリシン B	0.12 - 1	0.25	1
	Candida krusei (16)	ラブコナゾール	0.13 - 0.5	0.5	0.5
		イトラコナゾール	0.25 - 1	0.5	1
		フルコナゾール	8 - >64	32	64
		アンフォテリシン B	0.5 - 1	1	1
	C. parapsilosis (11)	ラブコナゾール	≤0.008 - 0.25	0.03	0.06
		イトラコナゾール	0.06 - 0.25	0.06	0.13
		フルコナゾール	0.5 - 8	1	2
		アンフォテリシン B	0.12 - 0.5	0.25	0.25
	Candida kefyr (9)	ラブコナゾール	≤0.008	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.008 - 0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	0.25 - 1	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.06 - 1	N.C.	N.C.
	Candida stellatoidea (7)	ラブコナゾール	≤0.008 - 0.015	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.008 - 0.03	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	≤0.13 - 0.25	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.06 - 0.12	N.C.	N.C.
	C. guilliermondii (2)	ラブコナゾール	0.015, 0.06	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.13, 0.25	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	2_2	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.13_2	N.C.	N.C.
	Candida lusitaniae (3)	ラブコナゾール	0.004_2, 0.008	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.03_2, 0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	≤0.13, 0.25, 0.5	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.13, 0.25_2	N.C.	N.C.
	Cryptococcus neoformans (32)	ラブコナゾール	≤0.001 - 0.03	0.008	0.016
		イトラコナゾール	≤0.001 - 0.06	0.008	0.008
		フルコナゾール	≤0.12 - 8	1	2
		アンフォテリシン B	≤0.03 - 0.25	0.12	0.25
	M. furfur [b] (8)	ラブコナゾール	0.015 - 0.03	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.06 - 0.25	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	1 - 16	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.25 - 2	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず
a：菌株数が 5 株以下は個々の MIC 値を記載した。個々の MIC 値が同値の場合、数値の後ろに株数を付記した。
b：*M. furfur* の MIC は、100%発育を阻害した最小濃度とした。

表 2.6.2-5 各種酵母様真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性（続き）

（4.2.1.1.3 Table 1 及び Table 2 を引用）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)		
			MIC の範囲 [a]	MIC_{50}	MIC_{90}
酵母様真菌（続き）	*Rhodotorula* 属 (2)	ラブコナゾール	0.25, 2	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	4, >16	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	$>64_2$	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.25, 0.5	N.C.	N.C.
	Trichosporon beigelii (2)	ラブコナゾール	≤0.008, 0.13	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.015, 0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	≤0.13, 4	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.06, 1	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず
a：菌株数が 5 株以下は個々の MIC 値を記載した。個々の MIC 値が同値の場合、数値の後ろに株数を付記した。

表 2.6.2-6 各種病原真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性

（4.2.1.1.3 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)		
			MIC の範囲 [a]	MIC_{50}	MIC_{90}
その他糸状菌	*Aspergillus* 属 (16) [b]	ラブコナゾール	0.06 - 2	0.25	1
		イトラコナゾール	0.06 - 1	0.25	0.5
		フルコナゾール	>64	>64	>64
		アンフォテリシン B	0.25 - 2	0.5	1
	Pseudallescheria boydii (6)	ラブコナゾール	0.03 - >16	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5 - >16	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	2 - >128	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	1 - 8	N.C.	N.C.
	Acremonium strictum (1)	ラブコナゾール	0.06	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.25	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	8	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	1	N.C.	N.C.
	Fusarium 属 (4)	ラブコナゾール	$2, >16_3$	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	$>16_4$	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	$>64_4$	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	$0.5, 1_2, 2$	N.C.	N.C.
	Paecilomyces variotii (3)	ラブコナゾール	0.03, 0.06, 0.25	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	$≤0.008_3$	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	16_2, 64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	$0.06, 0.13_2$	N.C.	N.C.
	Penicillium 属 (1)	ラブコナゾール	≤0.008	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.008	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	4	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.13	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず
a：菌株数が 5 株以下は個々の MIC 値を記載した。個々の MIC 値が同値の場合、数値の最後に株数を付記した。
b：*A. fumigatus*（6 株）、*A. flavus*（5 株）、*A. niger*（4 株）、*A. nidulans*（1 株）の計 16 株

表 2.6.2-6 各種病原真菌に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性（続き）

（4.2.1.1.3 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)		
			MIC の範囲 [a]	MIC_{50}	MIC_{90}
黒色真菌	*Alternaria* 属 (2)	ラブコナゾール	1, 2	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.13, 0.25	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	32, >128	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5_2	N.C.	N.C.
	Curvularia 属 (2)	ラブコナゾール	1, 2	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.25, 0.5	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	8, 32	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.13, 0.5	N.C.	N.C.
	Cladosporum carrionii (1)	ラブコナゾール	0.13	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.13	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	8	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	4	N.C.	N.C.
	Exophiala jeanselmei (1)	ラブコナゾール	0.25	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.13	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	>64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5	N.C.	N.C.
	Exserohilum mcginnisii (1)	ラブコナゾール	0.06	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.03	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	16	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5	N.C.	N.C.
	Fonsecaea pedrosoi (3)	ラブコナゾール	$0.015, 0.13_2$	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	$0.015, 0.13_2$	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	16, 32, 64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	$2,4_2$	N.C.	N.C.
	Phialophora verrucosa (2)	ラブコナゾール	0.06, 0.13	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.015, 0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	32, 64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	1, 2	N.C.	N.C.
	Rhinocladiella atrovirens (1)	ラブコナゾール	0.06	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.06	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	16	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	1	N.C.	N.C.
二相菌	*Sporothrix schenckii* (3)	ラブコナゾール	1, 2, 4	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5, 1, 2	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	$64, >64_2$	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	1_3	N.C.	N.C.
接合菌	*Mucor* 属 (1)	ラブコナゾール	8	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	4	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	>64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.25	N.C.	N.C.
	Rhizopus 属 (1)	ラブコナゾール	1	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	1	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	>64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5	N.C.	N.C.
	Absidia 属 (1)	ラブコナゾール	1	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5	N.C.	N.C.
		フルコナゾール	>64	N.C.	N.C.
		アンフォテリシン B	0.5	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず
a：菌株数が 5 株以下は個々の MIC 値を記載した。個々の MIC 値が同値の場合、数値の最後に株数を付記した。

2.6.2.2.2 作用機序

2.6.2.2.2.1 ラブコナゾール：*C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用

（添付資料番号 4.2.1.1.4）

C. albicans IFM49971 及び *C. krusei* IFM51973 から調製した粗酵素液を用いて、[2-^{14}C]メバロン酸塩を基質としたエルゴステロール生合成に対するラブコナゾールの阻害作用を、イトラコナゾール及びフルコナゾールと比較検討した。

ラブコナゾール、イトラコナゾール、及びフルコナゾールは、*C. albicans* から調製した粗酵素液において、エルゴステロール産生を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.8、5.3、及び 11 nmol/L であった。*C. krusei* から調製した粗酵素液においては、IC_{50} 値は、それぞれ 11、13、及び 110 nmol/L であった（表 2.6.2-7）。他のアゾール系抗真菌薬と同様に、ラブコナゾールは *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロールの生合成を阻害した。その阻害効力はイトラコナゾールと同程度で、フルコナゾールより強かった。

表 2.6.2-7 *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用

菌種	IC_{50} (nmol/L) (95%信頼区間)		
	ラブコナゾール	イトラコナゾール	フルコナゾール
C. albicans IFM49971	3.8 (2.5 - 5.7)	5.3 (3.0 - 9.4)	11 (7.1 - 17)
C. krusei IFM51973	11 (11 - 11)	13 (11 - 15)	110 (50 - 230)

IC_{50} ：50%阻害濃度
結果は、3 回の独立した試験（IC_{50}）の平均及びその 95%信頼区間として示した。

2.6.2.2.3 In vivo 抗真菌活性

2.6.2.2.3.1 ラブコナゾール：モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用

（添付資料番号 4.2.1.1.5）

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける、ラブコナゾールの有効性を検討した。陽性対照としてテルビナフィンを設定した。

雄性モルモットの各 5 例（非投与群は 2 例、ラブコナゾール 60 mg/kg/日投与群は 3 例）の背部 2 箇所を剃毛及び損傷させた後、*T. mentagrophytes* を 1 箇所に接種し、菌接種直後より、ラブコナゾールは 0（媒体対照）、20、30、及び 60 mg/kg/日、テルビナフィンは 75 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 9 日間、経口投与した。菌接種 10 日目に、感染した皮膚局所の臨床症状をスコア化し、また感染局所の体毛をサンプリングし培養試験を実施、臨床症状改善率及び菌陰性化率を算出した（表 2.6.2-8）。

陽性対照であるテルビナフィンは、感染局所の臨床症状を改善し、感染局所体毛の菌陰性化率も増加させた。

ラブコナゾールは、感染局所の臨床症状を改善し、用量依存的に感染局所体毛の菌陰性化率も増加させた。

以上の結果から、ラブコナゾールは、モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、有効性を示した。

表 2.6.2-8 モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおけるラブコナゾール及びテルビナフィン投与による臨床症状改善率及び菌陰性化率

（4.2.1.1.5 Table 1 及び Table 2 を引用）

投与群	用量（mg/kg/日）	臨床症状改善率（%） 上段：媒体対照と比較 下段：非投与と比較	菌陰性化率（%） 上段：媒体対照と比較 下段：非投与と比較
ラブコナゾール	0（媒体対照）	－ 8.1	－ 0.0
	20	22.4 28.6	55.2 48.1
	30	16.5 23.2	75.8 71.9
	60	42.9 47.6	81.8 78.9
テルビナフィン	75	80.0 81.6	96.4 95.8

－：該当なし

臨床症状改善率（%） = 100 - (100×各投与群の臨床スコアの平均値 / 媒体対照又は非投与群の臨床スコアの平均値)

菌陰性化率（%） = 100 - (100×各投与群の菌陽性毛数の平均値 / 媒体対照又は非投与群の菌陽性毛数の平均値)

2.6.2.2.3.2 BFE1224：マウス *C. albicans* 全身感染症モデルにおける作用

（添付資料番号 4.2.1.1.6）

マウスを用いた *C. albicans* 全身感染症モデルにおいて、BFE1224 の有効性をフルコナゾール及びボリコナゾールと比較検討した。雌性 ICR マウスの各 10 例に *C. albicans* を静脈内投与し、感染 1 時間後から BFE1224［ラブコナゾールとして 0（媒体対照、水投与）、1.25、2.5、及び 5 mg/kg/日］、フルコナゾール（1.25、2.5、及び 5 mg/kg/日）、及びボリコナゾール（2.5、5、及び 10 mg/kg/日）を 1 日 1 回、3 日間連日経口投与した。感染後 14 日間の生存動物数を記録し、生存率及び生存期間を算出した。

BFE1224（ラブコナゾールとして 1.25、2.5、及び 5 mg/kg/日）の生存率は、それぞれ 30%、70%、及び 100%であった。フルコナゾール（1.25、2.5、及び 5 mg/kg/日）の生存率は、それぞれ 40%、70%、及び 90%、ボリコナゾール（2.5、5、及び 10 mg/kg/日）の生存率は、それぞれ 10%、30%、及び 20%であった。BFE1224 及びフルコナゾールの全用量、並びにボリコナゾールの 5 及び 10 mg/kg/日の用量において、媒体対照と比較して生存率の有意な増加が認められた（表 2.6.2-9）。

以上の結果から、BFE1224 は、フルコナゾールと同様に、マウスを用いた *C. albicans* の全身感染症モデルにおいて高い延命効果を示した。

表 2.6.2-9 マウス *C. albicans* 全身感染症モデルにおける、各種抗真菌薬投与による感染後 14 日の生存率

（4.2.1.1.6 Table 1 を改変）

化合物	用量（mg/kg/日）	生存動物数/設定動物数	生存率（%）
BFE1224 [a]	0	0/10	0
	1.25	3/10	30*
	2.5	7/10	70*
	5	10/10	100*
フルコナゾール	1.25	4/10	40*
	2.5	7/10	70*
	5	9/10	90*
ボリコナゾール	2.5	1/10	10
	5	3/10	30*
	10	2/10	20*

a：ラブコナゾール量
*：$P<0.05$（媒体対照群に対する有意差、log-rank test followed by Dunnett type multiple comparison test）

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 コレステロール生合成阻害作用

2.6.2.3.1.1 ラブコナゾール：HepG2 細胞におけるコレステロール生合成阻害作用

（概要表番号 2.6.3.3、添付資料番号 4.2.1.2.1）

ヒト肝癌由来細胞株（HepG2）細胞における、ラブコナゾールのコレステロール生合成阻害作用をイトラコナゾールと比較検討した。

HepG2 細胞にラブコナゾール又はイトラコナゾール、及び[1-^{14}C]酢酸ナトリウム塩を添加して培養した後、細胞内のコレステロール量を薄層クロマトグラフィー（TLC）にて確認した。

ラブコナゾール及びイトラコナゾールは、濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 0.36 及び 0.35 μmol/L と同程度の阻害作用を示した（表 2.6.2-10）。

表 2.6.2-10 HepG2 細胞におけるラブコナゾール及びイトラコナゾールのコレステロール生合成阻害活性

化合物	IC_{50} (μmol/L)	95%信頼区間
ラブコナゾール	0.36	0.19 - 0.72
イトラコナゾール	0.35	0.25 - 0.48

IC_{50} ：50%阻害濃度
結果は、3 回の独立した試験（IC_{50}）の平均及びその 95%信頼区間として示した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用

2.6.2.4.1.1 ラブコナゾール／[redacted]：各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.1）

ラブコナゾール及び[redacted]の受容体（27 種）、イオンチャネル（4 種）、及びトランスポーター（5 種）に対する特異的リガンド結合抑制作用、並びに 4 種の酵素阻害作用を検討した。添加濃度は、ラブコナゾールは 10 μmol/L、[redacted]は 13 μmol/L とした。

ラブコナゾール及び[redacted]は、検討した全ての受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターに対し特異的結合を抑制しなかった。また、検討した酵素に対し特異的阻害作用を示さなかった。

2.6.2.4.2 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 BFE1224：ラットを用いた静脈内投与による中枢神経系に及ぼす影響

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.2）

SD ラットの雄各 6 例に、BFE1224 をホスラブコナゾールとして 0（媒体対照）、3、16、及び 80 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、中枢神経系に及ぼす影響を機能観察総合評価法（FOB）にて検討した。媒体対照は 5%グルコースとした。

全投与群で観察的評価に変化はみられなかった。80 mg/kg 投与群で、投与後 0.5、1、及び 2 時間に一過性の直腸温低下（それぞれ媒体対照と比較して−1.73、−1.47、及び−1.05℃）が認められた。3 及び 16 mg/kg では中枢神経系に及ぼす影響はみられなかった。

以上の結果から、BFE1224 はラットにおいて 80 mg/kg 投与群で検出された直腸温の一過性の低下を除き、評価項目に影響しないことが示された。

2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.3.1 in vitro 電気生理学的試験

QT 延長のリスク検討の in vitro 代替試験として、hERG / IKr（急速活性型遅延整流カリウム電流）電流に対する作用、ウサギプルキンエ繊維活動電位持続時間に対する L 型及び T 型 Ca チャネル並びに Na チャネル電流に対する作用、及びラット摘出心臓を用いた心機能評価を実施した。

2.6.2.4.3.1.1 ラブコナゾール／[redacted]：hERG / IKr 電流及びウサギプルキンエ繊維活動電位持続時間に及ぼす影響

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4）

ラブコナゾール又は[redacted]が hERG / IKr 電流を阻害する可能性を検討し、さらにウサギプルキンエ繊維の活動電位に対する影響を検討した。

hERG / IKr 電流の阻害作用は、hERG チャネルを導入し、安定発現させたヒト胎児腎臓由来細胞株（HEK293）細胞に、ラブコナゾール又は[redacted]を添加し、ホールセルパッチクランプ法により、IKr の阻害作用を検討した。ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対する影響は、摘出ウサ

ギプルキンエ繊維にラブコナゾール又は [redacted] を添加して活動電位波形を取得し、静止膜電位（RMP）、オーバーシュート（OS）、APD_{50}、及び APD_{90} を測定した。

(1) ラブコナゾール

ラブコナゾールは、1、3、及び 10 μmol/L の濃度で、hERG 電流をそれぞれ 21.7%、45.2%、及び 71.0%阻害した。ウサギプルキンエ繊維においては、3、10、及び 30 μmol/L の濃度で APD_{50} を 12%、26%、及び 38%短縮したが、APD_{90} 及びその他のパラメータに濃度依存的な変化は認められなかった。

hERG 電流に対して中等度の阻害作用が認められ、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対して初期再分極を短縮するが、後期再分極に影響しないことから、特に高濃度域で複数のイオンチャネルを阻害することが考えられた。

(2) [redacted]

[redacted] は、10 及び 30 μmol/L の濃度で、hERG 電流をそれぞれ 0.9%及び 6.7%阻害した。ウサギプルキンエ繊維（3、10、及び 30 μmol/L）においては、10 及び 30 μmol/L の濃度で APD_{50} を 10%及び 24%短縮したが、APD_{90} 及びその他のパラメータに変化は認められなかった。

hERG 電流の阻害作用がみられず、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対する作用もほとんどないことから、[redacted] は、hERG / IKr 電流を介した心電図に影響しないと考えられた。

2.6.2.4.3.1.2 ラブコナゾール／[redacted]：L 型及び T 型 Ca チャネル並びに Na チャネル電流に対する作用

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.5）

ラブコナゾール及び [redacted] の内向き電流［心臓 L 型 Ca チャネル（CaV1.2）、T 型 Ca チャネル（CaV3.2）、及び Na チャネル（SCN5A）］に対する作用を検討した。

心臓 L 型 Ca チャネル（CaV1.2）、T 型 Ca チャネル（CaV3.2）、及び Na チャネル（SCN5A）を導入し、安定発現させた HEK293 細胞にラブコナゾール及び [redacted] を添加し、ホールセルパッチクランプ法により、各チャネルの阻害作用を検討した。全てのアッセイにおいて、ラブコナゾール及び [redacted] を 1、3、及び 10 μmol/L 添加した。

ラブコナゾールは、1、3 及び 10 μmol/L の濃度で L 型 Ca 電流をそれぞれ 19.6%、41.1%、及び 74.6%阻害し、その IC_{50} 値は 3.9 μmol/L であった。また、T 型 Ca 電流に対し、それぞれ 13.6%、21.6%、及び 35.6%阻害した。さらに Na 電流に対しては、周波数 1 Hz においてそれぞれ 4.9%、8.9%、及び 17.6%阻害したが、周波数 1 及び 4 Hz で阻害作用に有意差はなく、周波数には依存しなかった。

[redacted] は、1、3、及び 10 μmol/L の濃度で L 型 Ca 電流をそれぞれ 17.1%、26.8%、及び 31.0%阻害した。また、T 型 Ca 電流に対し、それぞれ 2.1%、5.9%、及び 17.1%阻害した。Na 電流に対しては大きく作用せず、周波数 1 Hz においてそれぞれ 0.8%、3.7%、及び 7.7%阻害し、周波数 4 Hz において阻害作用のわずかな増強がみられた。

2.6.2.4.3.1.3 ラブコナゾール／[redacted]: ラット摘出心臓を用いた心機能評価

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.6）

ラット摘出灌流心臓を用いて、ラブコナゾール及び[redacted]の心臓に対する影響を既存の抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、及びフルコナゾール）と比較した。

摘出心臓の心前負荷は、左心室に挿入したバルーンの容積の変動で調節した。被験物質の影響を検討する目的で、被験物質を定常状態に達するまで注入し、心室内バルーン容積を変化させながら心拍数、冠動脈血流量及び左心室圧を記録した。また、左心室圧－容積曲線の線形部分から得られたデータを使用し、各薬剤の左心室収縮機能に対する直接作用を評価した。各試験薬剤の作用は、0.3、1、3、及び 10 µmol/L の濃度で評価した。

ラブコナゾール、イトラコナゾール、及びケトコナゾールは、10 µmol/L の濃度で沈殿が生じたため、本濃度は評価データから除外した。

ラブコナゾール [redacted] ケトコナゾール、及びフルコナゾールは、3 µmol/L の濃度で収縮末期圧力及び容積、冠動脈血流量及び心拍数に影響しなかった。フルコナゾールは、10 µmol/L の濃度で収縮末期容積を減少させたが、収縮末期圧力、冠動脈血流量、及び心拍数に影響しなかった。[redacted] は、10 µmol/L の濃度で収縮末期圧力をわずかに減少させたが（媒体対照の 81.9%）、収縮末期容積、心拍数、及び冠動脈血流量に影響しなかった。

一方、イトラコナゾールは収縮末期圧力（0.3、1、及び 3 µmol/L の濃度で媒体対照の 91%、62%、及び 50%）、冠動脈血流量（1 及び 3 µmol/L の濃度で媒体対照と比較して−4 及び−8 mL/min）、及び心拍数（3 µmol/L の濃度で−54 bpm）を減少させた。また、用量依存的な収縮末期圧力の変化に伴い、収縮末期容積（1 及び 3 µmol/L の濃度で 14.0%及び 25.4%）が増加した。

以上の結果より、ラブコナゾール及び[redacted]は、0.3、1、及び 3 µmol/L の濃度でラット摘出心臓に対し陰性変力作用及び陰性変時作用を示さず、ケトコナゾール及びフルコナゾールも 3 µmol/L の濃度まで作用を示さなかった。一方、イトラコナゾールは、用量依存的な陰性変力作用及び陰性変時作用を示し、冠動脈血流量が減少した。

2.6.2.4.3.2 In vivo 試験

2.6.2.4.3.2.1 [redacted] イヌを用いた単回静脈内持続投与試験

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.7）

ビーグル犬の雌雄各 3 例に [redacted] を 0（媒体対照）、50、及び 100 mg/kg の漸増用量で静脈内に 1 時間持続投与した [redacted] の媒体対照は、5%デキストロースとし [redacted] 各用量投与の前日に投与した。また、比較対照としてボリコナゾールを 5 mg/kg の用量で投与した。トキシコキネティクス（TK）群（雄 2 例及び雌 1 例）を設け、ホスラブコナゾール及び活性本体であるラブコナゾールの曝露量を確認した。

トキシコキネティクス（TK）測定において、用量依存的なホスラブコナゾールの曝露が認められ、雄よりも雌の方が高かった。ラブコナゾール曝露量も雄より雌の方がわずかに高く、用量に比例していた（表 2.6.2-11）。

50 及び 100 mg/kg 投与群で用量依存的な嘔吐／吐物が、100 mg/kg 投与群で軟便／粘液便がみられた。50 及び 100 mg/kg 投与群で流涎がみられた。

心機能においては、用量依存的で可逆的な心拍数の上昇が認められた。50 mg/kg 投与群では投与開始後 30 分、100 mg/kg では投与開始後 20 分より明らかに心拍数が上昇した。最大心拍数は、50 及び 100 mg/kg 投与群で投与前のベースライン値のそれぞれ約 170%及び約 190%まで上昇し、投与終了後 2 時間まで上昇した。100 mg/kg 投与群では QT_{80} に中等度の変化がみられた。QT_{80} は、投与の前半 30 分間に短縮したが（約 13 msec）、投与の後半でベースラインに復帰し、投与終了から約 20 分が経過するまで延長した（約 17 msec）。QT の一過性の延長は血漿中ラブコナゾール濃度が増加したタイミングとおおむね一致した。50 mg/kg 投与群では、QT_{80} に被験物質と関連した変化はみられなかった。血漿中乳酸塩及び血清中重炭酸塩濃度分析から、可逆性で用量依存的な中等度から顕著なアシドーシスが確認された。アシドーシスは投与終了時に最大値を示し、投与終了後 7 時間までに解消した。

比較対照であるボリコナゾール投与群は、被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、イヌに[redacted]を 1 時間持続投与したとき、用量依存的な嘔吐及び流涎、用量依存的な一過性の心拍数の上昇及びアシドーシス、100 mg/kg 投与群で便の変化及び中等度の QT 間隔の変化が認められた。

表 2.6.2-11 イヌを用いた[redacted]単回静脈内持続投与試験におけるホスラブコナゾール／ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

（4.2.1.3.7 Toxicokinetic Summary を改変）

用量 (mg/kg)	ホスラブコナゾール				ラブコナゾール			
	C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-t} (μg·h/mL) [a]		C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-24} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
50	54.6	62.2	63.4	77.1	16.1	25.2	143.6	159.3
100	106.5	131.1	128.5	156.8	41.0	63.5	337.7	444.6

a：投与後 0 時間から最後に血漿中濃度が定量可能であった時間（投与後 2～8 時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）

2.6.2.4.4 呼吸系に及ぼす影響

2.6.2.4.4.1 BFE1224：ラットを用いた単回静脈内投与試験

（概要表番号 2.6.3.4、添付資料番号 4.2.1.3.8）

SD ラットの雄各 6 例に BFE1224 をホスラブコナゾールとして 0（媒体対照）、3、16、及び 80 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、呼吸機能に及ぼす影響を検討した。媒体対照は、5%グルコースとした。

全投与群で異常所見は認められなかった。3 及び 16 mg/kg 投与群で、1 回換気量、呼吸数、及び分時換気量に対する作用は認められなかった。80 mg/kg 投与群の投与後 2 及び 8 時間に 1 回換気量の増加が認められたが、呼吸数及び分時換気量に対する作用は認められなかった。

以上の結果から、BFE1224 は 80 mg/kg までの用量群でラットの呼吸器機能に影響しないことが示された。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

2.6.2.6 考察及び結論

BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因真菌である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対し、イトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した（MIC_{90}：0.06 μg/mL）。一方、ラブコナゾールのプロドラッグであるホスラブコナゾールの抗真菌活性は、ラブコナゾールの 1/64 と明らかに弱く、ラブコナゾールに変換された後、効果を発揮すると考えられた。ラブコナゾールは爪カンジダ症の原因真菌に対してもイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した。

ラブコナゾールの作用機序として、他のアゾール系抗真菌薬[3)]と同様に、エルゴステロール産生阻害作用が示され、二次的な作用として細胞膜傷害を引き起こすことで抗真菌作用を示すと考えられた。

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。また、マウスを用いた *C. albicans* 全身感染症モデルにおいて、BFE1224 の経口投与は高い延命効果を示した。

これらの結果から、BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対し、既存薬であるイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を有することが示された。また、2 種の in vivo 感染モデルにおいて、ラブコナゾール及び BFE1224 の経口投与はいずれも有効性を示したことから、BFE1224 は爪白癬に対し治療効果を発揮すると予想された。

副次的薬理試験において、コレステロール生合成阻害作用を検証したところ、ラブコナゾールにコレステロール生合成阻害作用がみられたが、イトラコナゾールと同程度であった。エルゴステロール合成阻害作用もイトラコナゾールと同程度であり、真菌ステロールに対する選択性は、イトラコナゾールと同様に高いと考えられた。

安全性薬理において、ラブコナゾール及び [redacted] は各種受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対する作用及び酵素阻害作用を示さなかった。中枢に及ぼす影響は、BFE1224 のラット静脈内投与において、80 mg/kg 投与群で一過性の直腸温の低下がみられたものの、その他の項目に変化はみられなかった。心血管系に及ぼす影響は、in vitro 電気生理学的試験において、[redacted] は、hERG チャネル、Ca チャネル、及び Na チャネル電流阻害作用は認められず、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対し APD_{50} をわずかに短縮させた。一方、ラブコナゾールは hERG チャネル電流阻害作用が認められたが、ウサギプルキンエ繊維の APD_{50} は短縮したものの、APD_{90} は短縮しなかったことから、hERG チャネル電流阻害作用は、Ca チャネル阻害作用により相殺されたと考えられた。ラット摘出心臓を用いた試験では [redacted] ラブコナゾール共に陰性変力作用及び陰性変時作用を示さなかった。イヌを用いた [redacted] の単回静脈内持続投与試験において、用量依存的で可逆的な心拍上昇、100 mg/kg 投与で便の変化及び中等度の QT 間隔の変化（投与開始後 30 分間短縮、それ以降投与終了後 20 分まで延長）がみられた。QT 間隔が一過性に延長したタイミングは、血漿中ラブコナゾール濃度と相関しており、C_{max} は 41.0～63.5 μg/mL、また QT 間隔の変化がみられない 50 mg/kg 投与の C_{max} は 16.1～25.2 μg/mL であった。

呼吸系に及ぼす影響は、BFE1224 のラット静脈内投与において、80 mg/kg までの用量でラットの呼吸器機能に影響しなかった。

2.6.2.7 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1） 阿部真也及び金子健彦. Chapter 1 爪白癬治療を始めるために必要な基礎知識“爪白癬の疫学”及び“爪白癬の原因菌”. ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編. 常深祐一郎, 宮地良樹 編. メディカルレビュー社. 2016; 44-55.（添付資料番号 4.3-1）

2） Yamaguchi H. Potential of Ravuconazole and its Prodrugs as the New Oral Therapeutics for Onychomycosis. Med Mycol J. 2016; 57(4): E93-E110.（添付資料番号 4.3-2）

3） 北島康雄. 病原性真菌の構造構築と生化学的特性:細胞壁, 脂質と二形性, 抗真菌剤の作用点. 日本医真菌学会雑誌. 2000; 41(4): 211-217.（添付資料番号 4.3-3）

ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
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
2.6.3　薬理試験概要表

佐藤製薬株式会社

目　　次

2.6.3 薬理試験概要表 3
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 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 13

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験						
爪白癬由来 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する in vitro 抗真菌活性	ミクロ液体希釈法	ラブコナゾール、BFE1224	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.1
皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する in vitro 抗真菌活性	ミクロ液体希釈法	ラブコナゾール	in vitro	－	－	4.2.1.1.2（文献）
各種病原真菌に対する抗真菌作用	マクロ液体希釈法	ラブコナゾール	in vitro	－	－	4.2.1.1.3（文献）
C. albicans 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用	粗酵素液 放射性基質取り込み	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.4
モルモット *T.mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用	モルモット	ラブコナゾール	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.5
マウス *C. albicans* 全身感染症モデルにおける作用	雌マウス（ICR）	BFE1224	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.6

－：該当なし

a 実施施設 [redacted] USA）

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

被験物質：BFE1224、ラブコナゾール [redacted]

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設 [a]	試験番号	添付資料番号
副次的薬理試験						
HepG2 細胞におけるコレステロール生合成阻害作用	HepG2 細胞 放射性標識基質取り込み	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2.1
安全性薬理試験						
各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用	Binding assay、enzyme assay	ラブコナゾール、[redacted]	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.1（参考資料）
中枢神経系に及ぼす影響	ラット（SD）	BFE1224	静脈内	[redacted]	[redacted][b]	4.2.1.3.2
心血管系に及ぼす影響	hERG / IKr 電流（HEK293）、 ウサギプルキンエ繊維の活動電位	ラブコナゾール	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.3（参考資料）
		[redacted]		[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.4（参考資料）
	L 型及び T 型 Ca チャネル、 Na チャネル電流（HEK293）	ラブコナゾール、[redacted]	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.5（参考資料）
	ラット摘出心臓	ラブコナゾール、[redacted]	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3.6（参考資料）
	イヌ（ビーグル）	[redacted]	静脈内	[redacted]	[redacted][b]	4.2.1.3.7
呼吸系に及ぼす影響	ラット（SD）	BFE1224	静脈内	[redacted]	[redacted][b]	4.2.1.3.8

a 実施施設 [redacted] フランス）、[redacted] USA）
b：GLP 試験

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

概要文中に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：ラブコナゾール

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
HepG2 細胞におけるコレステロール生合成阻害作用	HepG2 細胞 放射性基質取り込み	in vitro	ラブコナゾール, イトラコナゾール 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 μmol/L n=3	HepG2 細胞にラブコナゾール又はイトラコナゾール、及び[1-^{14}C]酢酸ナトリウム塩を添加して培養した後、細胞内のコレステロール量を薄層クロマトグラフィー（TLC）にて確認した。 ラブコナゾール及びイトラコナゾールは、濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 0.36 及び 0.35 μmol/L、95%信頼区間はそれぞれ 0.19～0.72 及び 0.25～0.48 と同程度の阻害作用を示した。	[redacted]	4.2.1.2.1

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用、in vitro 受容体（27 種）： A_1 (*h*)、アドレナリン[α_1 (非選択的)、α_2 (非選択的)、β_1 (*h*)、β_2 (h)]、ベンゾジアゼピン (中枢)、コレシストキニン A (*h*)、ドパミン[D_1 (*h*)、D_{2S} (*h*)]、DL-α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸、カイニン酸、N-メチル-D-アスパラギン酸、ヒスタミン[H_1 (中枢)、H_2]、モノアミン酸化酵素[MAO-A、MAO-B]、ムスカリン (非選択的)、オピオイド (非選択的)、ペンタクロロフェノール、Rolipram、セロトニン[5-HT (非選択的)、5-HT_{1A} (*h*)、5-HT_{2B}(*h*)]、sst (非選択的)、グルココルチコイド (*h*)、エストロゲン α (*h*)、プロゲステロン (*h*) イオンチャネル（4 種）： Ca^{2+} [L_DHP 部位、L_ベラパミル部位]、Na^+ (site 2)、Cl^- トランスポーター（5 種）： ノルエピネフリン (*h*)、ドパミン、γアミノ酪酸、コリン、5-ヒドロキシトリプタミン 酵素（4 種）： ホスホジエステラーゼ III (*h*)、グアニル酸シクラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ (*h*)、ヒスタミン N-メチルトランスフェラーゼ			ラブコナゾール：10 μmol/L [redacted]: 13 μmol/L n＝2	検討した全ての受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターに対し特異的結合を抑制しなかった。また、検討した酵素に対し特異的阻害作用を示さなかった。	非	[redacted]	4.2.1.3.1（参考資料）
中枢神経系に及ぼす影響	ラット（SD）	静脈内、単回	BFE1224： ホスラブコナゾールとして 0、3、16、80 mg/kg （媒体対照：5%グルコース） 雄、n＝6	FOB により中枢神経系に及ぼす影響を検討した。全投与群で観察的評価に変化はみられなかった。80 mg/kg 投与群の投与後 0.5、1、及び 2 時間に、一過性の直腸温低下が認められた。3 及び 16 mg/kg では中枢神経系に及ぼす影響はみられなかった。	適	[redacted]	4.2.1.3.2

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き 1）

被験物質：ラブコナゾール [redacted]

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
心血管系に及ぼす影響	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	in vitro	ラブコナゾール:1、3、10 μmol/L n＝3～4	1、3、及び 10 μmol/L の濃度で、hERG 電流をそれぞれ 21.7%、45.2%、及び 71.0%阻害した。ウサギプルキンエ繊維においては、3、10、及び 30 μmol/L の濃度で APD_{50} を 12%、26%、及び 38%短縮したが、APD_{90} 及びその他のパラメータに濃度依存的な変化は認められなかった。 hERG 電流に対して中等度の阻害作用が認められ、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対して初期再分極を短縮するが、後期再分極に影響しないことから、特に高濃度域で複数のイオンチャネルを阻害することが考えられた。	非	[redacted]	4.2.1.3.3（参考資料）
	ウサギプルキンエ繊維	in vitro	ラブコナゾール：3、10、30 μmol/L n＝3				
	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	in vitro	[redacted] 10、30 μmol/L n＝3	10 及び 30 μmol/L の濃度で、hERG 電流をそれぞれ 0.9%及び 6.7%阻害した。ウサギプルキンエ繊維においては、10 及び 30 μmol/L の濃度で APD_{50} を 10%及び 24%短縮したが、APD_{90} 及びその他のパラメータに大きな変化は認められなかった。 hERG 電流の阻害作用がみられず、ウサギプルキンエ繊維の活動電位に対する作用もほとんどないことから [redacted] は、hERG / IKr 電流を介した心電図に影響しないと考えられた。	非	[redacted]	4.2.1.3.4（参考資料）
	ウサギプルキンエ繊維	in vitro	[redacted] 3、10、30 μmol/L n＝3				

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き 2）

被験物質：ラブコナゾール [redacted]

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
心血管系に及ぼす影響（続き 1）	心臓 L 型 Ca チャネル、 T 型 Ca チャネル、 Na チャネル	in vitro	ラブコナゾール [redacted] 1、3、10 μmol/L n＝4～5	ラブコナゾール 1、3、及び 10 μmol/L の濃度で L 型 Ca 電流をそれぞれ 19.6%、41.1%、及び 74.6%阻害し、その IC_{50} 値は 3.9 μmol/L であった。また、T 型 Ca 電流に対し、それぞれ 13.6%、21.6%、及び 35.6%阻害した。さらに Na 電流に対しては、周波数 1 Hz においてそれぞれ 4.9%、8.9%、及び 17.6%阻害したが、周波数 1 及び 4 Hz で阻害作用に有意差はなく、周波数には依存しなかった。 [redacted] 1、3、及び 10 μmol/L の濃度で L 型 Ca 電流をそれぞれ 17.1%、26.8%、及び 31.0%阻害した。また、T 型 Ca 電流に対し、それぞれ 2.1%、5.9%、及び 17.1%阻害した。Na 電流に対しては大きく作用せず、周波数 1 Hz においてそれぞれ 0.8%、3.7%、及び 7.7%阻害し、周波数 4 Hz において阻害作用のわずかな増強がみられた。	非	[redacted]	4.2.1.3.5（参考資料）

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き 3）

被験物質：ラブコナゾール、[redacted]

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
心血管系に及ぼす影響（続き 2）	ラット摘出心臓	in vitro	ラブコナゾール [redacted]、 比較対照：イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール 設定濃度： 0.3、1、3、10 µmol/L （ラブコナゾール､イトラコナゾール、ケトコナゾールは 10 µmol/L で沈殿が生じたため評価データから除外) n＝8 （ラブコナゾールの 0.3 µmol/L は n=4）	ラブコナゾール、[redacted]、ケトコナゾール、及びフルコナゾールは、3 µmol/L の濃度で収縮末期圧力及び容積、冠動脈血流量及び心拍数に影響しなかった。フルコナゾールは、10 µmol/L の濃度で収縮末期容積を減少させたが、収縮末期圧力、冠動脈血流量、及び心拍数に影響しなかった。[redacted]は、10 µmol/L の濃度で収縮末期圧力をわずかに減少させたが（媒体対照の 81.9%）、収縮末期容積、心拍数、及び冠動脈血流量に影響しなかった。 一方、イトラコナゾールは収縮末期圧力（0.3、1、及び 3 µmol/L の濃度で媒体対照の 91%、62%、及び 50%）、冠動脈血流量（1 及び 3 µmol/L の濃度で媒体対照と比較して−4 及び−8 mL/min）、及び心拍数（3 µmol/L の濃度で-54 bpm）を減少させた。また、用量依存的な収縮末期圧力の変化に伴い、収縮末期容積(1 及び 3 µmol/L の濃度で 14.0% 及び 25.4%）が増加した。	非	[redacted]	4.2.1.3.6（参考資料）

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き 4）

被験物質 [redacted]

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
心血管系に及ぼす影響（続き 3）	イヌ（ビーグル）	静脈内（1時間持続投与）	[redacted]: ホスラブコナゾールとして 0、50、100 mg/kg （媒体対照：5%デキストロース） ボリコナゾール（比較対照）： 0、5 mg/kg （媒体対照：スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム） 雌雄各 n＝3	トキシコキネティクス（TK）測定において、用量依存的なホスラブコナゾールの曝露が認められ、雄よりも雌の方が高かった。ラブコナゾール曝露量も雄より雌の方がわずかに高く、用量に比例していた。 50 及び 100 mg/kg 投与群で用量依存的な嘔吐／吐物が、100 mg/kg 投与群で軟便／粘液便がみられた。50 及び 100 mg/kg 投与群で流涎がみられた。 心機能においては、用量依存的で可逆的な心拍数の上昇が認められた。50 mg/kg 投与群では投与開始後 30 分、100 mg/kg 投与群では投与開始後 20 分より明らかに心拍数が上昇した。最大心拍数は、50 及び 100 mg/kg 投与群で投与前のベースライン値のそれぞれ約 170%及び約 190%まで上昇し、投与終了後 2 時間まで上昇した。100 mg/kg 投与群では QT_{80} を中等度の変化がみられた。QT_{80} は、投与の前半 30 分間に短縮したが（約 13 msec）、投与の後半でベースラインに復帰し、投与終了から約 20 分が経過するまで延長した（約 17 msec）。QT の一過性の延長は、血漿中ラブコナゾール濃度が増加したタイミングとおおむね一致した。50 mg/kg 投与群では、QT_{80} に被験物質と関連した変化はみられなかった。 血漿中乳酸塩及び血清中重炭酸塩濃度分析から、可逆性で用量依存的な中等度から顕著なアシドーシスが確認された。アシドーシスは投与終了時に最大値を示し、投与終了後 7 時間までに解消した。	適	[redacted]	4.2.1.3.7

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き 5）

被験物質：BFE1224

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質及び投与量、例数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	添付資料番号
呼吸系に及ぼす影響	ラット（SD）	静脈内、単回	BFE1224： ホスラブコナゾールとして 0、3、16、80 mg/kg （媒体対照：5%グルコース） 雄、n＝6	全投与群で異常所見は認められなかった。 80 mg/kg 投与群の投与後 2 及び 8 時間に 1 回換気量の増加が認められた。全投与群で呼吸数及び分時換気量に対する作用は認められなかった。	適	[redacted]	4.2.1.3.8

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし