クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

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

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AMPH-B	amphotericin B（アムホテリシン B）
AUC	area under the curve（曲線下面積）
CFU	colony forming unit（コロニー形成単位）
CHO 細胞	Chinese hamster ovary 細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
CI	confidence interval（信頼区間）
CLSI	clinical and laboratory standards institute（臨床検査標準協議会）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPFG	caspofungin（カスポファンギン）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DKA	diabetics in ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）
DMSO	dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
ECV	epidemiological cut off value（疫学的カットオフ値）
ED_{50}	50% effective dose（50%有効投与量）
EUCAST	European committee on antimicrobial susceptibility testing（ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会）
FIC	fractional inhibitory concentration
FLCZ	fluconazole（フルコナゾール）
GLP	good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
HEK293 細胞	human embryonic kidney 293 細胞（ヒト胎児腎細胞 293）
hERG	human ether-a-go-go related gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ITCZ	itraconazole（イトラコナゾール）
KCZ	ketoconazole（ケトコナゾール）
L-AMB	liposomal amphotericin B（アムホテリシン B リポソーム製剤）
MCFG	micafungin（ミカファンギン）
MEC	minimum effective concentration（最小有効濃度）
MFC	minimum fungicidal concentration（最小殺真菌濃度）
MFC_{50}	50% minimum fungicidal concentration（50%の菌株を殺菌した MFC）
MFC_{90}	90% minimum fungicidal concentration（90%の菌株を殺菌した MFC）
MIC	minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration（50%の菌株の発育を阻止した MIC）
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration（90%の菌株の発育を阻止した MIC）
$P450_{14DM}$	cytochrome P450 dependent lanosterol-14 alpha-demethylase（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PD	pharmacodynamics（薬力学）

（続く）

略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
PK	pharmacokinetics（薬物動態学）
PN	persistently neutropenic（持続性好中球減少）
PSCZ	posaconazole（ポサコナゾール）
QTc	QT interval corrected for heart rate（corrected QT：補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula（Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔）
RVCZ	ravuconazole（ラブコナゾール）
SD	Sprague-Dawley（ラットの系統名）
TN	temporarily neutropenic（一過性好中球減少）
VRCZ	voriconazole（ボリコナゾール）
臨床曝露量 (C_{max})	ヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量（イサブコナゾールとして 200 mg）を投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の C_{max}

目次

1. まとめ....6
1.1 効力を裏付ける試験....6
1.2 副次的薬理および安全性薬理試験....6
2. 効力を裏付ける試験....7
2.1 作用機序....7
2.2 薬剤耐性機序....7
2.3 *In vitro* 抗真菌作用....9
2.3.1 国内臨床分離株....9
2.3.1.1 糸状菌....9
2.3.1.2 酵母様真菌....11
2.3.2 海外臨床分離株....12
2.3.2.1 糸状菌....12
2.3.2.2 酵母様真菌....14
2.3.3 MIC データベース....17
2.3.4 ECV 解析....24
2.3.4.1 CLSI 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV....24
2.3.4.2 EUCAST 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV....24
2.3.4.3 EUCAST 標準法における *Candida* 属に対するイサブコナゾールの ECV....25
2.3.5 各種抗真菌薬低感受性または耐性株....26
2.3.5.1 ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus*....26
2.3.5.2 CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus*....27
2.3.5.3 FLCZ 耐性 *Candida* 属....29
2.3.6 殺真菌作用....31
2.3.7 他剤との併用試験....32
2.4 *In vivo* 抗真菌作用....35
2.4.1 マウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用（予防および治療投与）....35
2.4.2 マウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用（分割投与）....38
2.4.3 CYP51A 変異 *Aspergillus fumigatus* によるマウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用....39
2.4.4 ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルに対する作用....43
2.4.5 *Aspergillus fumigatus* 野生株および CYP51 変異株によるマウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおける PK/PD 試験....46
2.4.6 マウスムーコル症モデルに対する作用....48
2.4.7 マウス播種性カンジダ症モデルに対する作用....50
2.4.8 マウス播種性カンジダ症モデルにおける PK/PD 試験....53
2.4.9 マウス播種性カンジダ症モデルにおける分割投与および PK/PD 試験....55
3. 副次的薬理試験....57
3.1 放射性リガンド結合アッセイ....57
4. 安全性薬理試験....58
4.1 イサブコナゾールの HEK293 細胞を用いた hERG チャネル阻害試験....58
4.2 イサブコナゾールの心臓イオンチャネルに及ぼす影響....58
4.3 イサブコナゾニウムの一般薬理試験....59
4.3.1 一般症状および行動に及ぼす影響....59
4.3.1.1 マウスの一般症状および行動に及ぼす影響....59
4.3.2 中枢神経系に及ぼす影響....59

4.3.2.1 自発運動量に及ぼす影響....59
4.3.2.2 痙攣誘発処置との協力および拮抗作用....59
4.3.2.3 麻酔に対する作用....60
4.3.2.4 痛覚に及ぼす影響....60
4.3.2.5 体温に及ぼす影響....60
4.3.3 呼吸・循環器系に及ぼす影響....61
4.3.3.1 呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量および心電図に対する作用....61
4.3.4 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響....61
4.3.4.1 摘出回腸に対する作用....61
4.3.5 水および電解質代謝に及ぼす影響....61
4.3.5.1 尿量および電解質排泄に対する作用....61
4.3.6 消化器系に及ぼす影響....62
4.3.6.1 腸管輸送能に対する作用....62
5. 薬力学的薬物相互作用....62
6. 考察および結論....63
6.1 国内外で分離された臨床分離株における感受性の比較....63
6.2 同効薬との比較....64
6.3 ムーコル症に対する有効性....64
6.4 作用機序....64
6.5 薬剤耐性....65
6.6 用法用量....66
6.7 副次的薬理および安全性薬理....66
7. 参考文献....66

1. まとめ

1.1 効力を裏付ける試験

イサブコナゾニウム硫酸塩は、真菌のエルゴステロール生合成に不可欠な $P450_{14DM}$ に阻害作用を示すアゾール系抗真菌薬である。イサブコナゾニウム硫酸塩はプロドラッグであり、生体内で加水分解され活性成分であるイサブコナゾールに変換される。

効力を裏付ける試験において、*in vitro* 試験にはイサブコナゾールを、*in vivo* 試験にはイサブコナゾニウム硫酸塩を用いてその薬理作用を評価した。主な試験成績を以下に示す。

- イサブコナゾールは、他のアゾール系抗真菌薬と同様に真菌のエルゴステロール生成を強く阻害した。
- 実験的に作成したイサブコナゾール MIC が 4～>16 µg/mL のイサブコナゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 変異株は、アゾール耐性の獲得に関与する *CYP51A* または *CYP51B* 遺伝子変異、ならびに薬剤排出トランスポーター (*MDR1～4*) の遺伝子発現に変動は認められなかったが、アゾール交叉耐性が認められた。
- イサブコナゾールは、深在性真菌症の原因となるアゾール耐性真菌株を含む国内外で分離された真菌（*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Cryptococcus* 属および *Candida* 属）に対し、幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示した。
- イサブコナゾールは、*Aspergillus* 属に対しては殺真菌作用を、接合菌、*Scedosporium* 属および *Candida* 属に対しては静真菌作用を示した。
- 播種性および侵襲性肺アスペルギルス症、ムーコル症、ならびに播種性カンジダ症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した。各モデルにおける PK/PD 解析の結果、血漿中イサブコナゾール濃度の AUC/原因菌に対するイサブコナゾール MIC (AUC/MIC) がイサブコナゾニウム硫酸塩の治療結果と最もよく関連し、曝露と MIC の両方がイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性に影響を及ぼすパラメータであることを示した。

1.2 副次的薬理および安全性薬理試験

- イサブコナゾールは、放射性リガンド結合アッセイにおいて L 型 Ca イオンチャネル、Na イオンチャネルおよびアンドロゲン受容体に対し 20 µmol/L で 50%以上の結合阻害活性を示した（それぞれ、52.8、77.9 および 54.3%）。
- hERG カリウムイオンチャネルに対するイサブコナゾールの IC_{50} は 5.82 µmol/L であり、KCZ と同程度であった。また L 型カルシウムチャネル (hCav1.2) に対するイサブコナゾールの IC_{50} は 6.57 µmol/L であった。
- 麻酔下サルでは静脈内投与時に一過性の血圧低下および心拍数増加が認められた。呼吸数、大腿動脈血流量および心電図に対する影響は認められなかった。
- マウスを用いたペントバルビタール誘発睡眠試験では、イサブコナゾニウムは他のアゾール系抗真菌薬と同様、睡眠時間を延長させた。この作用はペントバルビタールの代謝阻害によるものであった。
- モルモット摘出回腸を用いた *in vitro* 試験では、検討した最高濃度 (10 µmol/L) で消化管の自発運動に対する弱い抑制作用が認められたが、マウスを用いた *in vivo* 試験では活性炭の腸管内輸送能に対する影響は認められなかった。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 作用機序

添付資料番号：［4.2.1.1-1］参

アゾール系抗真菌薬は、真菌に広く存在する *CYP51* 遺伝子にコードされる内在性膜タンパク質である $P450_{14DM}$ に結合し、その活性を阻害することによりエルゴステロール生成を阻害する。真菌膜のエルゴステロールを枯渇させると、毒性メチル化中間体の蓄積などにより真菌膜の構造と機能が崩れ、真菌の増殖が阻害される。そこで、新規アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールのエルゴステロール生成に対する阻害作用を評価した。

（方法）コレスチラミン処理により $P450_{14DM}$ を誘導したラット肝臓抽出液または *Candida albicans* 抽出液にイサブコナゾールまたは対照薬を添加して反応液を調製した。反応終了後、反応液中のエルゴステロール生成経路の中間産物である 4,4-デスメチルステロールを測定し、イサブコナゾールおよび対照薬のエルゴステロール生成に対する IC_{50} を算出した。

（結果）イサブコナゾールおよび対照薬は、*Candida albicans* およびラット肝臓から抽出した反応液における 4,4-デスメチルステロール生成を阻害した。イサブコナゾールおよび対照薬の *Candida albicans* 抽出液を含む反応液における IC_{50} は、ラット肝臓抽出液を含む反応液における IC_{50} と比較して低値であった（表 2-1）。

（結論）イサブコナゾールは、他のアゾール系抗真菌薬と同様に真菌の $P450_{14DM}$ を選択的に阻害することでエルゴステロール生成を阻害すると考えられた。

表 2-1 ラット肝臓および *Candida albicans* 抽出液を用いた 4,4-デスメチルステロール生成に対するイサブコナゾールおよび対照薬の阻害作用

被験物質	IC_{50} (μg/mL)		選択性（比率）
	ラット肝臓	*Candida albicans*	ラット肝臓/*Candida albicans*
イサブコナゾール	4.0	0.043	93
KCZ	0.39	0.030	13
FLCZ	300	0.017	17600
ITCZ	1.1	0.042	26
VRCZ	4.4	0.052	85
RVCZ	2.8	0.020	140

2.2 薬剤耐性機序

添付資料番号：［4.2.1.1-2］参

イサブコナゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 変異株の薬剤耐性機序を検討するため、実験的に取得したイサブコナゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 変異株における *CYP51A* および *CYP51B* 遺伝子変異の頻度、薬物排出トランスポーターの発現変動およびアゾール交叉耐性を評価した。

（方法）*Aspergillus fumigatus*（野生株：ATCC13073 および R21）を 0.12～0.5 μg/mL のイサブコナゾールを含む培地プレート上で 5 日間培養した。その後、取得した 135 個のコロニー（ATCC13073：81 個、R21：54 個）を 0.5～16 μg/mL のイサブコナゾールを含む培地プレート上で 48 時間培養し、MIC が ATCC13073 および R21 の 16～64 倍のイサブコナゾール耐性変異株 16 株を取得した。これらの変異株からそれぞれ DNA および RNA を抽出し、*CYP51A* およ

び *CYP51B* 遺伝子変異の頻度および薬物排出トランスポーターである *MDR1*～*4* の遺伝子発現レベルを評価した。また、同変異株における ITCZ、VRCZ および AMPH-B の MIC を評価した。

（結果）取得した変異株におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC を表 2-2 に示した。各変異株におけるイサブコナゾールの MIC は、4～>16 μg/mL であった。これらの変異株では、*CYP51A* または *CYP51B* の遺伝子変異は認められなかった。また、すべての変異株で *MDR1*～*4* の遺伝子発現に変動は認められなかった。

各変異株における ITCZ および VRCZ の MIC はいずれも 2 μg/mL 以上であり、野生株における各 MIC と比較して高値であった。一方、各変異株における AMPH-B の MIC は、野生株における MIC と比較して明らかな差は認めなかった。

（結論）実験的に取得したイサブコナゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 変異株では、野生株と比較して *CYP51A* および *CYP51B* 遺伝子変異および薬物排出トランスポーターの発現変動は認められず、アゾール交叉耐性が認められた。

表 2-2 イサブコナゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* におけるイサブコナゾールおよび対照薬の抗真菌作用

系統	背景株	イサブコナゾール耐性	MIC (μg/mL)			
			イサブコナゾール	ITCZ	VRCZ	AMPH-B
ATCC13073	野生株	なし	0.25	0.06	0.125	1
A1	ATCC13073	あり	16	>16	8	1
A2	ATCC13073	あり	4	2	2	1
A3	ATCC13073	あり	16	>16	8	2
A4	ATCC13073	あり	4	2	2	1
A15	ATCC13073	あり	4	2	8	1
A37	ATCC13073	あり	8	2	4	1
A3 (32)	ATCC13073	あり	>16	>16	>16	2
R21	野生株	なし	0.25	0.06	0.125	1
RC2	R21	あり	4	4	4	1
RC4	R21	あり	4	2	4	1
R1	R21	あり	4	2	4	1
R1*	R21	あり	4	>16	4	1
R3*	R21	あり	4	>16	8	1
R8*	R21	あり	16	>16	16	1
R24*	R21	あり	8	2	8	1
R3* (32)	R22	あり	16	>16	8	2
R8 *(32)	R23	あり	>16	>16	16	2

2.3 *In vitro* 抗真菌作用

2.3.1 国内臨床分離株

2.3.1.1 糸状菌

添付資料番号：［4.2.1.1-3］
添付資料番号：［4.2.1.1-4］

国内で臨床検体から分離された糸状菌におけるイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*In vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M38 に準じた微量液体希釈法にて評価した。薬剤含有培地をマイクロタイタープレートに分注し、前培養して調製した接種菌液を添加して 48 時間培養した。イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、PSCZ および AMPH-B では、目視にて発育コントロールにおける菌の発育を確認した後、菌の発育が認められない（100%発育阻止）well の最小の薬剤濃度を MIC とした。FLCZ は、目視にて発育コントロールにおける菌の発育を確認した後、発育コントロールと比較し 50%程度の発育阻止となる well の最小の薬剤濃度を MIC とした。

（結果）各菌種におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC 範囲、MIC_{50} および MIC_{90} を表 2-3 に示した。*Aspergillus* 属およびムーコル目の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲はそれぞれ 0.25～2 μg/mL および 1～>16 μg/mL であった。*Fusarium* 属の菌株に対するイサブコナゾールの MIC は 16 または>16 μg/mL であり、AMPH-B を除く対照薬と同様に高値であった。

（結論）イサブコナゾールは、幅広い国内臨床分離糸状菌に対して抗真菌作用を示した。

表 2-3 国内臨床分離糸状菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	株数	被験物質	MIC 範囲 [a)]	MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Aspergillus fumigatus	50	イサブコナゾール	0.25 − 0.5	0.5	0.5
		ITCZ	0.25 − 0.5	0.5	0.5
		VRCZ	0.25 − 0.5	0.25	0.5
		FLCZ	64 − >64	>64	>64
		PSCZ	0.06 − 0.25	0.12	0.25
		AMPH-B	0.5 − 2	1	1
Aspergillus flavus	20	イサブコナゾール	0.5 − 1	0.5	1
		ITCZ	0.25 − 0.5	0.25	0.5
		VRCZ	0.5 − 1	0.5	1
		FLCZ	64 − >64	64	>64
		PSCZ	0.12 − 0.5	0.25	0.25
		AMPH-B	1 − 2	2	2
Aspergillus niger	20	イサブコナゾール	0.5 − 2	1	2
		ITCZ	0.5 − 1	1	1
		VRCZ	0.25 − 1	0.5	1
		FLCZ	64 − >64	>64	>64
		PSCZ	0.25 − 0.5	0.5	0.5
		AMPH-B	0.25 − 0.5	0.5	0.5
Aspergillus terreus	10	イサブコナゾール	0.25 − 0.5	0.25	0.5
		ITCZ	0.25	0.25	0.25
		VRCZ	0.25 − 0.5	0.25	0.5
		FLCZ	64 − >64	64	>64
		PSCZ	0.06 − 0.12	0.12	0.12
		AMPH-B	1 − 2	1	2
Mucor 属	10	イサブコナゾール	4 − 16	16	16
		ITCZ	1 − >16	8	>16
		VRCZ	>16	>16	>16
		FLCZ	>64	>64	>64
		PSCZ	0.25 − 4	1	4
		AMPH-B	0.25 − 0.5	0.25	0.5
Rhizopus 属	7	イサブコナゾール	1 − 4	—	—
		ITCZ	0.5 − 4	—	—
		VRCZ	8 − 16	—	—
		FLCZ	>64	—	—
		PSCZ	0.25 − 1	—	—
		AMPH-B	0.25 − 1	—	—
Cunninghamella bertholletiae	20	イサブコナゾール	4 − >16	8	16
		ITCZ	0.5 − 2	1	2
		VRCZ	16 − >16	>16	>16
		FLCZ	>64	>64	>64
		PSCZ	0.25 − 1	0.5	1
		AMPH-B	2 − 4	2	4
Fusarium 属	10	イサブコナゾール	16 − >16	>16	>16
		ITCZ	>16	>16	>16
		VRCZ	4 − >16	8	16
		FLCZ	>64	>64	>64
		PSCZ	2 − >16	>16	>16
		AMPH-B	1 − 4	2	2

a) 単位：μg/mL、b) —：データなし

2.3.1.2 酵母様真菌

添付資料番号：［4.2.1.1-4］
添付資料番号：［4.2.1.1-5］参

国内で臨床検体から分離された酵母様真菌におけるイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*In vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M27 に準じた微量液体希釈法にて評価した。薬剤含有培地をマイクロタイタープレートに分注し、前培養して調製した接種菌液を添加して *Cryptococcus* 属は 72 時間、*Candida* 属は 1～2 日間培養した。イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、PSCZ および FLCZ では、目視にて発育コントロールと比較して明らかな増殖の抑制が認められる最小の薬剤濃度、または濁度が 50%減少する薬剤濃度を MIC とした。AMPH-B は、目視にて発育コントロールにおける菌の発育を確認した後、菌の発育が認められない（100%発育阻止）well の最小の薬剤濃度を MIC とした。

（結果）各菌種におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC 範囲、MIC_{50} および MIC_{90} を表 2-4 に示した。*Cryptococcus* 属、*Candida* 属および *Trichosporon* 属の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲は<0.0004～0.25 μg/mL であった。

（結論）イサブコナゾールは、幅広い国内臨床分離酵母様真菌に対して抗真菌作用を示した。

表 2-4 国内臨床分離酵母様真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	株数	被験物質	MIC 範囲 [a)]	MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Cryptococcus gattii	6	イサブコナゾール	≤0.03 – 0.25	—	—
		ITCZ	0.12 – 0.5	—	—
		VRCZ	0.06 – 0.25	—	—
		FLCZ	4 – 32	—	—
		PSCZ	0.06 – 0.25	—	—
		AMPH-B	0.5	—	—
Cryptococcus neoformans	15	イサブコナゾール	≤0.03 – 0.06	≤0.03	≤0.03
		ITCZ	≤0.03 – 0.12	0.06	0.12
		VRCZ	≤0.03 – 0.06	≤0.03	0.06
		FLCZ	0.5 – 4	4	4
		PSCZ	≤0.03 – 0.12	0.06	0.12
		AMPH-B	0.25 – 1	0.5	1
Candida albicans	33	イサブコナゾール	<0.0004 – 0.0026	0.0007	0.0013
		ITCZ	<0.0004 – 0.0029	0.001	0.0022
		VRCZ	<0.0004 – 0.0032	0.001	0.0025
		FLCZ	0.018 – 0.17	0.045	0.15
		AMPH-B	0.0031 – 0.39	0.05	0.05
Candida glabrata	25	イサブコナゾール	0.0011 – 0.64	0.0039	0.02
		ITCZ	0.0013 – 0.19	0.005	0.019
		VRCZ	0.0016 – 1.1	0.0076	0.043
		FLCZ	0.093 – 63	0.64	3.4
		AMPH-B	0.0063 – 0.10	0.05	0.1
Candida tropicalis	24	イサブコナゾール	<0.0004 – 0.0094	0.0046	0.008
		ITCZ	<0.0004 – 0.012	0.004	0.0095
		VRCZ	<0.0004 – 0.049	0.011	0.017
		FLCZ	0.04 – 0.91	0.20	0.48
		AMPH-B	0.025 – 0.2	0.05	0.2

表 2-4 国内臨床分離酵母様真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	株数	被験物質	MIC 範囲 [a)]	MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Candida guilliermondii	15	イサブコナゾール	0.0069 − 0.18	0.051	0.11
		ITCZ	0.0083 − 0.15	0.042	0.14
		VRCZ	0.0056 − 0.062	0.031	0.046
		FLCZ	0.65 − 2.4	1.5	2.4
		AMPH-B	0.025 − 0.39	0.05	0.39
Candida krusei	10	イサブコナゾール	0.0032 − 0.015	0.0041	0.011
		ITCZ	0.0025 − 0.008	0.0041	0.0079
		VRCZ	0.012 − 0.04	0.016	0.03
		FLCZ	3.7 − 9.4	5.5	8.8
		AMPH-B	0.1 − 0.2	0.1	0.2
Candida parapsilosis	17	イサブコナゾール	<0.0004 − 0.017	0.0015	0.011
		ITCZ	0.00042 − 0.0088	0.0019	0.0059
		VRCZ	0.00054 − 0.018	0.0035	0.015
		FLCZ	0.077 − 1.1	0.23	0.61
		AMPH-B	0.05 − 0.2	0.1	0.2
Candida lusitaniae	17	イサブコナゾール	<0.0004 − 0.0025	0.00059	0.0024
		ITCZ	<0.0004 − 0.0034	0.0006	0.0021
		VRCZ	<0.0004 − 0.0023	0.0012	0.0021
		FLCZ	0.016 − 0.16	0.076	0.15
		AMPH-B	0.0063 − 0.025	0.013	0.025
Candida lipolytica	8	イサブコナゾール	0.032 − 0.074	0.049	0.074
		ITCZ	<0.0004 − 0.07	0.0056	0.07
		VRCZ	0.032 − 0.074	0.049	0.074
		FLCZ	1.4 − 11	7.0	11
		AMPH-B	0.1 − 0.39	0.2	0.39
Trichosporon beigelii	2	イサブコナゾール	0.0031 − 0.026	—	—
		ITCZ	0.0095 − 0.02	—	—
		VRCZ	0.0028 − 0.0055	—	—
		FLCZ	0.3 − 0.42	—	—
		AMPH-B	0.1 − 0.2	—	—

a) 単位：μg/mL、b) —：データなし

2.3.2 海外臨床分離株

2.3.2.1 糸状菌

添付資料番号：［4.2.1.1-6］参

添付資料番号：［4.2.1.1-7］参

海外で臨床検体から分離された糸状菌におけるイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*Aspergillus* 属および *Fusarium* 属における *in vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M38 に準じて評価した。イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、PSCZ、AMPH-B および RVCZ 処置検体は 48 時間培養、MCFG、CPFG および Anidulafungin 処置検体は 24 または 48 時間培養した。イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、PSCZ、AMPH-B および RVCZ では、菌の発育が認められない（100%発育阻止）well の最小の薬剤濃度を MIC とし、 MCFG、CPFG および Anidulafungin では形態学的変化が認められる最小濃度を MEC とした。ムーコル目における *in vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M38 または EUCAST 標準法に準じて 8 施設で評価された試験成績を集計した。

（結果）各菌種におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC/MEC 範囲、MIC_{50}/MEC_{50} および MIC_{90}/MEC_{90} を表 2-5 に示した。*Aspergillus* 属およびムーコル目の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲はそれぞれ 0.015～>8 μg/mL および<0.015～>128 μg/mL であった。一方、*Fusarium* 属の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲は 2～>8 μg/mL であり、AMPH-B を除く対照薬と同様に高値であった。

（結論）イサブコナゾールは、幅広い海外臨床分離糸状菌に対して抗真菌作用を示した。

表 2-5 海外臨床分離糸状菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	株数	被験物質	MIC/MEC 範囲 [a)]	MIC_{50} /MEC_{50} [a, b)]	MIC_{90} /MEC_{90} [a, b)]
Aspergillus fumigatus	302	イサブコナゾール	0.12 – >8	0.5	2
		ITCZ	0.25 – >8	0.5	1
		PSCZ	0.06 – 4	0.25	0.5
		VRCZ	0.06 – >8	0.5	0.5
		MCFG	≤0.008 – 0.03	≤0.008	0.015
		CPFG	≤0.008 – 0.06	0.03	0.03
		Anidulafungin	≤0.008 – 0.06	0.015	0.03
		AMPH-B	0.25 – 2	1	2
Aspergillus flavus	48	イサブコナゾール	0.12 – 2	0.5	1
		ITCZ	0.25 – 1	0.5	1
		PSCZ	0.12 – 1	0.5	0.5
		VRCZ	0.25 – 2	0.5	1
		MCFG	≤0.008 – 0.03	0.015	0.03
		CPFG	≤0.008 – 0.06	0.015	0.03
		Anidulafungin	≤0.008 – 0.03	≤0.008	0.015
		AMPH-B	1 – 2	2	2
Aspergillus niger	46	イサブコナゾール	0.12 – 8	2	4
		ITCZ	0.25 – 8	2	4
		PSCZ	0.12 – 1	0.5	1
		VRCZ	0.12 – 4	1	2
		MCFG	≤0.008 – 0.06	≤0.008	0.03
		CPFG	≤0.008 – 0.06	0.015	0.03
		Anidulafungin	≤0.008 – 0.03	≤0.008	0.015
		AMPH-B	0.12 – 2	0.5	1
Aspergillus terreus	20	イサブコナゾール	0.06 – 1	0.5	0.5
		ITCZ	0.25 – 0.5	0.5	0.5
		PSCZ	0.12 – 0.5	0.25	0.25
		VRCZ	0.12 – 0.5	0.25	0.5
		MCFG	≤0.008 – 0.015	≤0.008	0.015
		CPFG	0.004 – 0.06	0.03	0.06
		Anidulafungin	0.004 – 0.06	0.015	0.03
		AMPH-B	1 – 4	2	4
Aspergillus nidulans	10	イサブコナゾール	0.015 – 0.5	0.12	0.25
		ITCZ	0.12 – 4	0.5	0.5
		PSCZ	0.12 – 1	0.25	0.5
		VRCZ	0.03 – 0.5	0.12	0.25
		MCFG	≤0.008 – 0.06	≤0.008	0.03
		CPFG	0.004 – 2	0.015	0.12
		Anidulafungin	≤0.008 – 0.12	0.015	0.03
		AMPH-B	0.5 – 2	1	2

表 2-5 海外臨床分離糸状菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用
（続き）

菌名	株数	被験物質	MIC/MEC 範囲 [a)]	MIC_{50} /MEC_{50} [a, b)]	MIC_{90} /MEC_{90} [a, b)]
Aspergillus ustus	6	イサブコナゾール	0.12 − 8	2	—
		ITCZ	0.25 − 8	4	—
		PSCZ	0.5 − >8	4	—
		VRCZ	0.025 − >8	4	—
		MCFG	≤0.008 − 0.12	0.015	—
		CPFG	0.008 − 4	0.03	—
		Anidulafungin	≤0.008 − 0.12	0.03	—
		AMPH-B	0.25 − 2	1	—
Aspergillus versicolor	3	イサブコナゾール	0.5 − 2	2	—
		ITCZ	1 − 2	1	—
		PSCZ	0.5 − 1	1	—
		VRCZ	0.5 − 1	1	—
		MCFG	0.015 − 0.03	0.015	—
		CPFG	0.015 − 0.015	0.015	—
		Anidulafungin	0.03 − 0.03	0.03	—
		AMPH-B	1 − 2	2	—
Fusarium 属	20	イサブコナゾール	2 − >8	>8	>8
		ITCZ	2 − >8	>8	>8
		PSCZ	1 − >8	>8	>8
		VRCZ	2 − >8	8	>8
		MCFG	>4 − >4	>4	>4
		CPFG	>4 − >4	>4	>4
		Anidulafungin	>4 − >4	>4	>4
		AMPH-B	1 − 2	2	2
Absidia 属	80	イサブコナゾール	0.03 − 16	1	8
	60	PSCZ	0.03 − 16	0.25	1
	42	RVCZ	0.03 − 8	0.5	8
Cunninghamella 属	18	イサブコナゾール	0.12 − 16	2	16
	9	PSCZ	0.12 − 1	—	—
	4	RVCZ	0.12 − 1	—	—
Mucor 属	77	イサブコナゾール	<0.015 − >128	4	16
	42	PSCZ	0.06 − 32	0.5	2
	22	RVCZ	0.5 − >128	4	8
Rhizomucor 属	29	イサブコナゾール	0.015 − 64	2	16
	17	PSCZ	0.03 − 1	0.25	0.5
	8	RVCZ	0.015 − 1	—	—
Rhizopus 属	139	イサブコナゾール	0.12 − 32	1	4
	111	PSCZ	0.03 − 32	0.5	1
	37	RVCZ	0.06 − 8	2	4

a) 単位：μg/mL、b) —：データなし

2.3.2.2 酵母様真菌

添付資料番号：［4.2.1.1-8］参

海外で臨床検体から分離された酵母様真菌におけるイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*In vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M27 に準じた微量液体希釈法にて評価した。培養時間は、*Candida* 属は 24 時間、*Cryptococcus* 属は 48 時間とし、AMPH-B は 100%発育阻止、その他の被験物質は明らかな増殖の抑制が認められる最小の薬剤濃度を MIC または MEC とした。

（結果）各菌種におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC/MEC 範囲、MIC_{50}/MEC_{50} および MIC_{90}/MEC_{90} を表 2-6 に示した。*Candida* 属および *Cryptococcus* 属の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲は≤0.008～>8 μg/mL であった。

（結論）イサブコナゾールは、幅広い海外臨床分離酵母様真菌に対して抗真菌作用を示した。

表 2-6 海外臨床分離酵母様真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	株数	被験物質	MIC/MEC 範囲 [a)]	MIC_{50} /MEC_{50} [a)]	MIC_{90} /MEC_{90} [a)]
Candida albicans	621	イサブコナゾール	≤0.008 – >8	0.015	0.03
		ITCZ	≤0.008 – >8	0.06	0.12
		PSCZ	≤0.008 – >8	0.06	0.06
		VRCZ	≤0.008 – >8	≤0.008	0.015
		FLCZ	0.06 – >128	0.12	0.25
		MCPG	≤0.008 – 0.06	0.015	0.03
		Anidulafungin	≤0.008 – 0.12	0.015	0.06
		CPFG	≤0.008 – 0.25	0.03	0.03
		AMPH-B	≤0.12 – 2	1	1
		Flucytosine	≤0.5 – >32	≤0.5	≤0.5
Candida glabrata	235	イサブコナゾール	0.03 – 8	0.5	2
		ITCZ	0.12 – >8	1	2
		PSCZ	0.06 – >8	1	2
		VRCZ	≤0.008 – 8	0.12	1
		FLCZ	0.12 – >128	8	64
		MCFG	≤0.008 – 1	0.015	0.03
		Anidulafungin	0.015 – 2	0.06	0.12
		CPFG	0.015 – 1	0.03	0.06
		AMPH-B	0.5 – 2	1	1
		Flucytosine	≤0.5 – >32	≤0.5	≤0.5
Candida parapsilosis	197	イサブコナゾール	≤0.008 – 1	0.06	0.12
		ITCZ	0.03 – 0.5	0.12	0.25
		PSCZ	0.03 – 0.5	0.12	0.25
		VRCZ	≤0.008 – 0.5	0.015	0.06
		FLCZ	0.25 – 2	1	2
		MCFG	0.12 – 2	1	2
		Anidulafungin	0.25 – 4	2	2
		CPFG	0.06 – 1	0.25	0.5
		AMPH-B	0.25 – 2	1	1
		Flucytosine	≤0.5 – >32	≤0.5	≤0.5
Candida tropicalis	110	イサブコナゾール	0.015 – 4	0.06	0.25
		ITCZ	0.015 – 0.5	0.12	0.25
		PSCZ	0.015 – 0.5	0.06	0.12
		VRCZ	≤0.008 – 2	0.03	0.06
		FLCZ	0.12 – 64	0.5	1
		MCFG	≤0.008 – 1	0.03	0.06
		Anidulafungin	≤0.008 – 2	0.015	0.03
		CPFG	0.015 – 2	0.03	0.06
		AMPH-B	0.5 – 2	1	1
		Flucytosine	≤0.5 – >32	≤0.5	≤0.5

表 2-6 海外臨床分離酵母様真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	株数	被験物質	MIC/MEC 範囲 [a)]	MIC_{50} /MEC_{50} [a)]	MIC_{90} /MEC_{90} [a)]
Candida krusei	37	イサブコナゾール	0.12 − 4	0.5	1
		ITCZ	0.25 − 2	0.5	1
		PSCZ	0.25 − 1	0.5	0.5
		VRCZ	0.06 − 2	0.25	0.5
		FLCZ	8 − >128	32	64
		MCFG	0.06 − 0.12	0.12	0.12
		Anidulafungin	0.03 − 0.06	0.06	0.06
		CPFG	0.06 − 0.25	0.12	0.25
		AMPH-B	1 − 2	1	2
		Flucytosine	8 − 32	16	32
Candida lusitaniae	33	イサブコナゾール	≤0.008 − 0.12	0.03	0.06
		ITCZ	0.06 − 0.5	0.25	0.25
		PSCZ	0.015 − 0.12	0.06	0.12
		VRCZ	≤0.008 − 0.03	≤0.008	0.015
		FLCZ	≤0.06 − 2	0.5	1
		MCFG	0.03 − 0.5	0.25	0.25
		Anidulafungin	0.03 − 1	0.5	0.5
		CPFG	0.03 − 0.5	0.25	0.5
		AMPH-B	0.5 − 2	1	1
		Flucytosine	≤0.5 − >32	≤0.5	4
Candida dubliniensis	31	イサブコナゾール	≤0.008 − 0.015	0.015	0.015
		ITCZ	0.015 − 0.25	0.12	0.12
		PSCZ	0.015 − 0.12	0.06	0.12
		VRCZ	≤0.008 − 0.015	≤0.008	≤0.008
		FLCZ	≤0.06 − 0.5	0.12	0.25
		MCFG	≤0.008 − 0.12	0.03	0.06
		Anidulafungin	0.015 − 0.12	0.03	0.06
		CPFG	0.015 − 0.12	0.06	0.12
		AMPH-B	≤0.12 − 1	0.5	1
		Flucytosine	≤0.5	≤0.5	≤0.5
Candida guilliermondii	15	イサブコナゾール	0.12 − >8	0.5	8
		ITCZ	0.5 − >8	0.5	>8
		PSCZ	0.25 − >8	0.25	2
		VRCZ	0.03 − 8	0.06	2
		FLCZ	1 − >128	2	64
		MCFG	0.5 − 2	1	2
		Anidulafungin	1 − 4	2	4
		CPFG	0.25 − 1	0.5	1
		AMPH-B	0.5 − 2	1	2
		Flucytosine	≤0.5	≤0.5	≤0.5
Candida orthopsilosis	10	イサブコナゾール	0.015 − 0.5	0.03	0.25
		ITCZ	0.06 − 0.5	0.12	0.5
		PSCZ	0.03 − 0.25	0.06	0.25
		VRCZ	0.015 − 0.25	0.015	0.06
		FLCZ	0.5 − 16	1	4
		MCFG	0.06 − 1	0.5	1
		Anidulafungin	0.12 − 1	0.5	1
		CPFG	0.03 − 0.5	0.12	0.25
		AMPH-B	0.25 − 1	0.5	1
		Flucytosine	≤0.5	≤0.5	≤0.5

表 2-6 海外臨床分離酵母様真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	株数	被験物質	MIC/MEC 範囲 [a)]	MIC_{50} /MEC_{50} [a)]	MIC_{90} /MEC_{90} [a)]
Cryptococcus neoformans	69	イサブコナゾール	≤0.008 – 0.5	0.06	0.12
		ITCZ	0.03 – 0.5	0.12	0.25
		PSCZ	0.06 – 0.25	0.12	0.25
		VRCZ	≤0.008 – 0.12	0.03	0.06
		FLCZ	0.25 – 8	2	4
		AMPH-B	0.25 – 1	1	1
		Flucytosine	≤0.5 – 16	4	8

a) 単位：μg/mL

2.3.3 MIC データベース

添付資料番号：［4.2.1.1-9］参

海外で報告・公表された試験報告書、文献報告および学会発表から臨床分離株および環境分離株における薬剤感受性試験データを抽出・集計した MIC データベースが作成された。本データベースにおいて、CLSI 標準法に基づいて実施されたイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用の評価結果を以下に示した。

（方法）イサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法に準じて評価された。*Aspergillus* 属およびムーコル目は 48 時間培養し、100%発育阻止する最小の薬剤濃度を MIC とした。*Candida* 属は 24 時間、*Cryptococcus* 属は 72 時間それぞれ培養し、50%以上発育阻止する最小の薬剤濃度を MIC とした。

（結果）*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属およびその他の真菌におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC 範囲、MIC_{50}およびMIC_{90}を表 2-7 から表 2-11 に示した。*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属およびその他の真菌の菌株におけるイサブコナゾールの MIC 範囲はそれぞれ 0.06～32 μg/mL、0.12～32 μg/mL、0.001～32 μg/mL、0.002～1 μg/mL および 0.002～32 μg/mL であった。

（結論）イサブコナゾールは、海外で分離された幅広い真菌に対して抗真菌作用を示した。

表 2-7 *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]			MIC_{50} [a)]	MIC_{90} [a)]
Aspergillus fumigatus	イサブコナゾール	875	0.12	−	8	1	1
	ITCZ	152	0.06	−	16	1	1
	PSCZ	172	0.03	−	1	0.25	0.5
	VRCZ	854	0.06	−	2	0.5	1
	MCFG	148	0.008	−	16	0.015	16
	CPFG	258	0.015	−	32	0.25	32
	Anidulafungin	148	0.008	−	16	0.03	4
	AMPH-B	244	0.06	−	4	1	2
	Flucytosine	147	8	−	128	64	128
Aspergillus flavus	イサブコナゾール	145	0.12	−	16	1	4
	ITCZ	34	0.03	−	0.5	0.12	0.25
	PSCZ	81	0.03	−	0.5	0.12	0.5
	VRCZ	131	0.12	−	4	0.5	1
	MCFG	60	0.008	−	16	0.015	0.03
	CPFG	97	0.015	−	32	0.06	1
	Anidulafungin	60	0.008	−	16	0.015	0.015
	AMPH-B	95	0.5	−	4	1	2
	Flucytosine	58	2	−	128	128	128
Aspergillus niger	イサブコナゾール	101	0.12	−	32	1	2
	ITCZ	23	0.06	−	2	0.25	0.5
	PSCZ	44	0.06	−	2	0.25	1
	VRCZ	96	0.06	−	4	0.5	1
	MCFG	37	0.015	−	0.03	0.015	0.015
	CPFG	66	0.015	−	32	0.12	0.5
	Anidulafungin	37	0.015	−	0.03	0.015	0.015
	AMPH-B	64	0.12	−	2	0.5	1
	Flucytosine	37	1	−	128	8	128
Aspergillus terreus	イサブコナゾール	432	0.06	−	32	0.25	1
	ITCZ	355	0.008	−	1	0.12	1
	PSCZ	375	0.008	−	0.5	0.12	0.5
	VRCZ	409	0.06	−	4	0.5	1
	MCFG	217	0.008	−	16	0.008	0.06
	CPFG	381	0.015	−	32	0.5	2
	Anidulafungin	217	0.008	−	8	0.008	0.015
	AMPH-B	380	0.25	−	16	2	8
	Flucytosine	27	4	−	128	128	128
Aspergillus nidulans	イサブコナゾール	85	0.12	−	16	0.5	1
	ITCZ	65	0.06	−	2	1	1
	PSCZ	75	0.12	−	1	0.5	1
	VRCZ	82	0.06	−	8	0.5	2
	MCFG	12	0.015	−	16	0.015	0.03
	CPFG	75	0.03	−	16	0.12	0.25
	Anidulafungin	12	0.015	−	16	0.015	0.03
	AMPH-B	75	1	−	8	2	4
	Flucytosine	12	2	−	128	8	128

a) 単位：μg/mL

表 2-8 ムーコル目に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]			MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Absidia 属	イサブコナゾール	67	0.12	−	32	1	8
	ITCZ	54	0.06	−	16	0.5	2
	PSCZ	60	0.03	−	16	0.5	1
	VRCZ	60	0.25	−	32	16	32
	RVCZ	37	0.12	−	8	2	8
	CPFG	17	0.5	−	64	64	64
	AMPH-B	57	0.12	−	2	0.25	1
Cunninghamella 属	イサブコナゾール	13	0.25	−	32	4	32
	ITCZ	2	0.12	−	0.25	0.12	0.25
	PSCZ	9	0.12	−	1	1	1
	VRCZ	6	16	−	32	32	32
	RVCZ	2	0.12	−	1	—	—
	AMPH-B	6	0.12	−	32	2	32
Mucor 属	イサブコナゾール	68	0.12	−	32	4	16
	ITCZ	32	0.12	−	32	1	16
	PSCZ	45	0.06	−	32	0.5	2
	VRCZ	53	4	−	32	16	32
	RVCZ	19	2	−	8	4	8
	CPFG	13	32	−	64	64	64
	AMPH-B	37	0.06	−	1	0.25	1
Rhizomucor 属	イサブコナゾール	18	0.12	−	8	1	4
	ITCZ	12	0.03	−	1	0.12	1
	PSCZ	19	0.03	−	1	0.25	1
	VRCZ	12	4	−	32	16	16
	RVCZ	5	0.12	−	1	0.5	1
	CPFG	7	32	−	64	64	64
	AMPH-B	13	0.06	−	2	0.12	0.5
Rhizopus 属	イサブコナゾール	134	0.12	−	32	1	8
	ITCZ	94	0.03	−	32	0.5	8
	PSCZ	122	0.03	−	32	0.5	2
	VRCZ	109	1	−	32	8	32
	RVCZ	30	0.06	−	8	2	4
	MCFG	5	16	−	32	16	32
	CPFG	67	16	−	64	64	64
	Anidulafungin	5	16	−	32	16	32
	AMPH-B	104	0.06	−	2	0.5	1
	Flucytosine	5	64	−	128	128	128

a) 単位：μg/mL、b) —：データなし

表 2-9 *Candida* 属に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]			MIC_{50} [a)]	MIC_{90} [a)]
Candida albicans	イサブコナゾール	1422	0.001	−	16	0.008	0.03
	ITCZ	969	0.004	−	32	0.03	0.12
	PSCZ	961	0.008	−	32	0.03	0.12
	VRCZ	1421	0.004	−	32	0.015	0.06
	RVCZ	166	0.004	−	0.06	0.008	0.03
	FLCZ	1422	0.06	−	256	0.25	1
	MCFG	600	0.008	−	1	0.015	0.03
	CPFG	1055	0.008	−	2	0.03	0.5
	Anidulafungin	600	0.008	−	0.5	0.03	0.06
	Flucytosine	959	0.12	−	128	0.5	0.5

表 2-9 *Candida* 属に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]			MIC_{50} [a)]	MIC_{90} [a)]
Candida glabrata	イサブコナゾール	520	0.001	−	8	0.25	1
	ITCZ	383	0.03	−	16	0.5	1
	PSCZ	397	0.03	−	16	1	4
	VRCZ	520	0.008	−	8	0.12	2
	RVCZ	46	0.12	−	16	0.5	2
	FLCZ	520	0.12	−	256	8	64
	MCFG	288	0.008	−	1	0.015	0.015
	CPFG	383	0.015	−	2	0.06	1
	Anidulafungin	288	0.015	−	2	0.06	0.12
	Flucytosine	397	0.06	−	128	0.5	0.5
Candida krusei	イサブコナゾール	147	0.002	−	4	0.25	1
	ITCZ	76	0.06	−	1	0.5	1
	PSCZ	81	0.12	−	2	0.5	1
	VRCZ	147	0.015	−	4	0.25	1
	RVCZ	11	0.25	−	4	1	4
	FLCZ	147	0.5	−	256	32	64
	MCFG	66	0.015	−	0.25	0.12	0.12
	CPFG	90	0.015	−	2	0.25	1
	Anidulafungin	66	0.03	−	0.12	0.06	0.12
	Flucytosine	81	0.12	−	64	16	16
Candida parapsilosis	イサブコナゾール	458	0.001	−	32	0.03	0.06
	ITCZ	312	0.008	−	2	0.12	0.25
	PSCZ	317	0.015	−	2	0.06	0.25
	VRCZ	459	0.008	−	64	0.015	0.06
	RVCZ	24	0.008	−	2	0.06	1
	FLCZ	459	0.12	−	128	0.5	2
	MCFG	282	0.06	−	2	1	2
	CPFG	315	0.03	−	32	0.25	1
	Anidulafungin	282	0.03	−	16	2	4
	Flucytosine	317	0.12	−	64	0.5	0.5
Candida tropicalis	イサブコナゾール	260	0.001	−	8	0.03	0.25
	ITCZ	183	0.008	−	1	0.06	0.25
	PSCZ	189	0.008	−	32	0.06	0.25
	VRCZ	260	0.008	−	16	0.03	0.25
	RVCZ	25	0.03	−	4	0.12	0.5
	FLCZ	259	0.12	−	128	0.5	4
	MCFG	152	0.008	−	0.12	0.03	0.06
	CPFG	184	0.008	−	4	0.03	0.5
	Anidulafungin	152	0.008	−	0.25	0.03	0.06
	Flucytosine	189	0.12	−	128	0.5	64
Candida guilliermondii	イサブコナゾール	44	0.002	−	4	0.12	1
	ITCZ	20	0.12	−	2	0.25	1
	PSCZ	19	0.12	−	2	0.25	1
	VRCZ	44	0.015	−	1	0.12	0.25
	RVCZ	4	0.12	−	1	0.25	1
	FLCZ	44	0.5	−	64	4	8
	MCFG	10	0.12	−	2	1	1
	CPFG	25	0.06	−	1	1	1
	Anidulafungin	10	0.25	−	4	2	4
	Flucytosine	18	0.06	−	0.5	0.12	0.5

a) 単位：μg/mL

表 2-10 *Cryptococcus* 属に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 a)	MIC_{50} a)	MIC_{90} a)
Cryptococcus 属	イサブコナゾール	1355	0.002 − 1	0.06	0.12
	ITCZ	1133	0.03 − 1	0.12	0.25
	PSCZ	1355	0.015 − 0.5	0.12	0.12
	VRCZ	1354	0.015 − 1	0.12	0.25
	FLCZ	1355	0.12 − 64	2	8
	MCFG	269	1 − 16	16	16
	CPFG	94	4 − 32	16	32
	Flucytosine	1261	0.06 − 128	4	8

a) 単位：μg/mL

表 2-11 その他の真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 a)	MIC_{50} a, b)	MIC_{90} a, b)
Alternaria 属	イサブコナゾール	98	0.5 − 4	2	4
	ITCZ	98	0.12 − 2	0.5	1
	PSCZ	98	0.12 − 1	0.12	0.5
	VRCZ	98	0.12 − 16	1	4
	RVCZ	30	0.5 − 2	1	1
	MCFG	2	0.12 − 0.12	0.12	0.12
	CPFG	68	0.06 − 16	1	1
	Anidulafungin	2	0.06 − 0.12	0.06	0.12
	AMPH-B	100	0.06 − 4	0.5	1
	Flucytosine	2	64 − 64	64	64
Bipolaris 属	イサブコナゾール	35	0.06 − 4	2	4
	ITCZ	30	0.5 − 8	2	4
	PSCZ	30	0.5 − 2	1	2
	VRCZ	30	0.5 − 4	1	2
	RVCZ	30	0.5 − 4	1	4
	AMPH-B	38	0.03 − 4	0.5	4
Blastoschizomyces 属	イサブコナゾール	7	0.03 − 0.5	0.12	0.5
	PSCZ	7	0.06 − 0.5	0.12	0.5
	VRCZ	7	0.03 − 0.25	0.06	0.25
	FLCZ	7	1 − 4	1	4
	Flucytosine	7	0.12 − 8	0.12	8
Cladophialophora 属	イサブコナゾール	43	0.008 − 2	0.25	0.5
	ITCZ	43	0.03 − 0.5	0.12	0.12
	PSCZ	43	0.03 − 0.25	0.06	0.12
	VRCZ	43	0.12 − 4	1	2
	CPFG	32	1 − 8	2	4
	AMPH-B	43	0.12 − 2	1	1
Coccidioides 属	イサブコナゾール	30	0.12 − 1	0.25	0.5
	ITCZ	30	0.03 − 1	0.12	0.5
	PSCZ	30	0.06 − 1	0.12	0.5
	VRCZ	30	0.06 − 1	0.12	0.5
	RVCZ	30	0.12 − 1	0.25	0.5
	AMPH-B	30	0.03 − 0.12	0.06	0.12

表 2-11 その他の真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]	MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Curvularia 属	イサブコナゾール	31	0.12 − 4	2	4
	ITCZ	26	0.12 − 4	2	4
	PSCZ	26	0.03 − 2	1	2
	VRCZ	26	0.06 − 2	1	2
	RVCZ	24	0.5 − 4	2	4
	MCFG	2	0.008 − 0.12	—	—
	CPFG	2	0.008 − 0.12	—	—
	Anidulafungin	2	0.015 − 0.03	—	—
	AMPH-B	31	0.25 − 2	1	2
	Flucytosine	2	2 − 16	—	—
Epidermophyton 属	イサブコナゾール	10	0.06 − 0.06	0.06	0.06
	AMPH-B	10	0.002 − 0.03	0.008	0.015
Exophiala 属	イサブコナゾール	18	0.06 − 1	0.25	0.5
	ITCZ	13	0.12 − 1	0.25	0.5
	PSCZ	13	0.03 − 0.5	0.12	0.25
	VRCZ	13	0.06 − 0.25	0.12	0.25
	RVCZ	12	0.12 − 0.5	0.5	0.5
	MCFG	1	16 − 16	16	16
	CPFG	1	8 − 8	8	8
	Anidulafungin	1	8 − 8	8	8
	AMPH-B	18	0.06 − 4	0.12	2
	Flucytosine	1	8 − 8	8	8
Fonseceaea 属	イサブコナゾール	55	0.12 − 1	0.25	0.25
	ITCZ	55	0.06 − 0.25	0.12	0.12
	PSCZ	55	0.03 − 0.12	0.06	0.12
	VRCZ	55	0.12 − 1	0.25	0.5
	CPFG	55	1 − 4	2	4
	AMPH-B	55	0.5 − 2	1	2
Fusarium 属	イサブコナゾール	92	0.25 − 32	16	32
	ITCZ	32	4 − 32	8	32
	PSCZ	66	0.12 − 32	8	32
	VRCZ	82	1 − 32	8	32
	RVCZ	30	2 − 16	8	16
	MCFG	32	16 − 32	16	16
	CPFG	32	16 − 32	16	16
	Anidulafungin	32	16 − 32	16	16
	AMPH-B	84	1 − 8	2	4
	Flucytosine	32	64 − 128	128	128
Histoplasma 属	イサブコナゾール	28	0.12 − 2	0.5	2
	ITCZ	28	0.25 − 2	0.5	1
	PSCZ	28	0.03 − 2	0.25	2
	VRCZ	28	0.06 − 2	0.25	2
	RVCZ	28	0.12 − 2	0.5	2
	AMPH-B	28	0.06 − 0.5	0.12	0.5
Microsporum 属	イサブコナゾール	10	0.06 − 0.25	0.06	0.12
	AMPH-B	10	0.015 − 0.03	0.015	0.03
Paecilomyces 属	イサブコナゾール	26	0.5 − 2	2	2
	ITCZ	26	0.5 − 32	4	32
	PSCZ	26	0.25 − 2	1	2
	VRCZ	26	0.25 − 4	1	4
	RVCZ	22	0.25 − 2	1	2
	MCFG	4	0.015 − 0.06	0.06	0.06
	CPFG	4	0.03 − 0.25	0.06	0.25
	Anidulafungin	4	0.03 − 0.5	0.06	0.5
	AMPH-B	30	0.06 − 32	4	32

表 2-11 その他の真菌に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用（続き）

菌名	被験物質	株数	MIC 範囲 [a)]	MIC_{50} [a, b)]	MIC_{90} [a, b)]
Penicillium 属	イサブコナゾール	18	0.03 − 4	0.06	2
	ITCZ	18	0.03 − 2	0.12	1
	PSCZ	18	0.06 − 1	0.06	0.5
	VRCZ	18	0.06 − 16	0.12	2
	MCFG	8	0.008 − 0.12	0.03	0.12
	CPFG	8	0.015 − 2	0.03	2
	Anidulafungin	8	0.008 − 0.12	0.03	0.12
	AMPH-B	18	0.12 − 2	0.5	2
	Flucytosine	18	0.5 − 64	1	64
Pichia 属	イサブコナゾール	11	0.03 − 0.25	0.06	0.25
	PSCZ	11	0.03 − 0.5	0.12	0.5
	VRCZ	11	0.03 − 0.12	0.03	0.12
	FLCZ	11	0.25 − 8	2	4
	Flucytosine	10	0.12 − 128	0.12	2
Pseudallescheria 属	イサブコナゾール	28	0.5 − 4	2	4
	ITCZ	28	0.5 − 8	2	4
	PSCZ	28	0.12 − 2	1	2
	VRCZ	28	0.12 − 2	2	2
	RVCZ	28	0.5 − 8	2	4
	AMPH-B	31	1 − 32	2	4
Rhodotorula 属	イサブコナゾール	14	0.03 − 0.12	0.03	0.03
	PSCZ	14	0.03 − 1	0.25	0.5
	VRCZ	14	0.03 − 0.25	0.03	0.25
	FLCZ	14	0.12 − 128	64	128
	Flucytosine	14	0.12 − 0.12	0.12	0.12
Saccharomyces 属	イサブコナゾール	18	0.12 − 8	0.25	2
	ITCZ	18	0.12 − 8	0.25	1
	PSCZ	18	0.12 − 2	0.5	1
	VRCZ	18	0.008 − 4	0.12	2
	FLCZ	18	1 − 128	16	128
Scedosporium 属	イサブコナゾール	39	0.5 − 32	4	32
	ITCZ	4	0.25 − 2	0.5	2
	PSCZ	12	0.25 − 32	1	32
	VRCZ	26	0.12 − 32	0.5	32
	RVCZ	1	0.25 − 0.25	0.25	0.25
	MCFG	3	0.5 − 32	0.5	32
	CPFG	3	0.25 − 16	0.5	16
	Anidulafungin	3	2 − 4	2	4
	AMPH-B	18	0.25 − 32	4	32
	Flucytosine	3	64 − 64	64	64
Sporothrix 属	イサブコナゾール	5	2 − 8	4	8
	AMPH-B	8	1 − 2	1	2
Trichophyton 属	イサブコナゾール	30	0.06 − 1	0.06	0.12
	AMPH-B	30	0.002 − 16	0.015	4
Trichosporon 属	イサブコナゾール	23	0.002 − 0.5	0.12	0.12
	ITCZ	23	0.06 − 1	0.25	0.5
	PSCZ	23	0.12 − 0.25	0.25	0.25
	VRCZ	23	0.06 − 2	0.12	0.25
	CPFG	23	16 − 32	32	32
	AMPH-B	23	1 − 32	4	16
Wangiella 属	イサブコナゾール	5	4 − 32	8	32
	VRCZ	5	1 − 4	4	4
	CPFG	5	32 − 32	32	32

a) 単位：μg/mL、b) ―：データなし

2.3.4 ECV 解析

2.3.4.1 CLSI 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV

添付資料番号：［4.2.1.1-10］参

CLSI 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV を検討した。

（方法）CLSI 標準法 M38 に準じてヨーロッパ（オーストリア、スペインおよびオランダ）、インド、メキシコ、ならびに米国（アイオワおよびバージニア）の最大 8 施設で測定された MIC データを統合した。各 *Aspergillus* 属の菌株数の内訳は、*Aspergillus fumigatus* が 855、*Aspergillus flavus* が 444、*Aspergillus terreus* が 384、*Aspergillus niger* が 207、*Aspergillus nidulans* が 106、*Aspergillus versicolor* が 75、*Aspergillus* section *Usti* が 22 であった。ECV は、野生株分布の最大 MIC と定義し、少なくとも 100 の分離株が検査された菌種でかつ 3 つ以上の検査室からのデータが入手可能な菌種についてのみ定義した。

（結果）CLSI 標準法におけるイサブコナゾール ECV は、*Aspergillus nidulans* に対して 0.25 µg/mL、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus terreus* に対して 1 µg/mL、*Aspergillus niger* に対して 4 µg/mL であった（表 2-12）。*Aspergillus versicolor* および *Aspergillus* section *Usti* については、分離株数が少なかったため ECV を設定しなかった。

（結論）CLSI 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV を確立した。

表 2-12 CLSI 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV

菌名	株数/測定施設数	MIC 範囲 (µg/mL)	ECVs (µg/mL)			ECV を超える株の割合 (%)		
			95%	97.5%	99%	ECV95%	ECV97.5%	ECV99%
Aspergillus fumigatus	855/8	0.06-8	1	1	1	5.6	5.6	5.6
Aspergillus flavus	444/7	0.06-2	1	1	2	3.2	3.2	0.2
Aspergillus nidulans	106/3	0.06-1	0.25	0.25	0.25	27.4	27.4	27.4
Aspergillus niger	207/6	0.06->8	4	4	4	1.0	1.0	1.0
Aspergillus terreus	386/5	0.06-2	1	1	1	0.3	0.3	0.3

2.3.4.2 EUCAST 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV

添付資料番号：［4.2.1.1-11］参

EUCAST 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV を検討した。

（方法）EUCAST 標準法に準じてヨーロッパの 4 施設で測定された MIC データを統合した。各 *Aspergillus* 属の菌株数の内訳は、*Aspergillus fumigatus* が 401、*Aspergillus flavus* が 215、*Aspergillus terreus* が 206、*Aspergillus niger* が 209、*Aspergillus nidulans* が 206 であった。ECV は、野生株分布の最大 MIC と定義し、4 施設のデータをまとめて比較、統合、分析することにより設定した。

（結果）EUCAST 標準法におけるイサブコナゾール ECV は、*Aspergillus nidulans* に対して 0.25 µg/mL、*Aspergillus terreus*、*Aspergillus fumigatus* および *Aspergillus flavus* に対して 2 µg/mL、ならびに *Aspergillus niger* に対しては 4 µg/mL と設定された（表 2-13）。

（結論）EUCAST 標準法における *Aspergillus* 属に対するイサブコナゾールの ECV を確立した。

表 2-13 EUCAST 標準法による *Aspergillus* 属におけるイサブコナゾールの MIC 分布と ECV

菌名	施設	株数	MIC (μg/mL)										
			0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	>8
A.flavus	1	52	0	0	0	0	2	8	35	7	0	0	0
	2	51	0	0	0	1	0	7	42	1	0	0	0
	3	50	0	0	0	0	0	4	38	8	0	0	0
	4	62	0	0	0	0	7	1	8	34	12	0	0
	合計	215	0	0	0	1	9	20	123	50	12	0	0
A.fumigatus	1	106	0	0	0	0	5	48	53	0	0	0	0
	2	95	0	0	0	0	1	24	60	3	3(1)	1(1)	3(2)
	3	100	0	0	0	0	0	75	23	2	0	0	0
	4	100	0	0	0	0	1	7	62	29	1	0	0
	合計	401	0	0	0	0	7	154	198	34	4(1)	1(1)	3(2)
A.nidulans	1	51	0	0	3	25	21	2	0	0	0	0	0
	2	56	0	1	8	31	11	1	2(2)	0	1(1)	1(1)	0
	3	50	0	0	7	37	2	2	1(1)	1(1)	0	0	0
	4	49	0	0	0	0	26	13	8	1	0	1	0
	合計	206	0	1	18	93	60	18	11(3)	2(1)	1(1)	2(1)	0
A.niger	1	52	0	0	0	0	0	0	7	26	16	3	0
	2	54	0	0	0	0	0	1	10	34	9	0	0
	3	50	0	0	0	0	1	4	26	19	0	0	0
	4	53	0	0	0	0	0	0	0	8	28	16	1
	合計	209	0	0	0	0	1	5	43	87	53	19	1
A.terreus	1	53	0	0	0	2	22	15	10	4	0	0	0
	2	49	0	0	1	0	0	17	23	2	0	6(6)	0
	3	50	0	0	0	1	10	38	1	0	0	0	0
	4	54	0	0	0	0	3	1	2	7	30	11	0
	合計	206	0	0	1	3	35	71	36	13	30	17(6)	0

点線は ECV、数値の下線は MIC 分布の最頻値、カッコ内の数字は変異株の数、灰色の網掛けは野生株の MIC 分布を示す。

2.3.4.3 EUCAST 標準法における *Candida* 属に対するイサブコナゾールの ECV

添付資料番号：［4.2.1.1-11］参

EUCAST 標準法における *Candida* 属に対するイサブコナゾールの ECV を検討した。

（方法）EUCAST 標準法に準じてヨーロッパの 4 施設で測定された MIC データを統合した。各 *Candida* 属の菌株数の内訳は、*Candida albicans* が 430、*Candida krusei* が 399、*Candida parapsilosis* が 398、*Candida tropicalis* が 398、*Candida glabrata* が 385 など、計 2010 株の臨床分離株を検査した。ECV は、野生株分布の最大 MIC と定義し、4 施設のデータをまとめて比較、統合、分析することにより設定した。

（結果）EUCAST 標準法におけるイサブコナゾール ECV は、*Candida albicans*、*Candida parapsilosis* および *Candida tropicalis* に対して 0.03 μg/mL と設定された（表 2-14）。*Candida*

glabrata および *Candida krusei* については、検査データ間のばらつきが大きかったため、ECV を設定することはできなかった。

（結論）EUCAST 標準法における *Candida* 属に対するイサブコナゾールの ECV を確立した。

表 2-14 EUCAST 標準法における *Candida* 属に対するイサブコナゾールの MIC 分布と ECV

菌名	施設	株数	MIC (μg/mL)											ECV を超える MIC%
			≤0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	>8	
C.albicans	1	100	84	5	5	0	4	0	0	0	1	1	0	11.0
	2	123	123	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	3	107	92	13	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1.9
	4	100	95	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	4.0
	合計	430	394	19	7	1	4	0	2	0	1	2	0	4.0
C.glabrata	1	100	2	0	4	17	28	18	8	5	8	8	2	ND
	2	85	70	3	2	1	0	2	1	3	2	1	0	ND
	3	100	3	26	21	20	18	3	1	2	2	4	0	ND
	4	100	0	2	10	21	11	35	12	5	3	1	0	ND
	合計	385	75	31	37	59	57	58	22	15	15	14	2	ND
C.krusei	1	100	1	5	7	21	40	22	2	1	1	0	0	ND
	2	99	42	12	14	14	10	2	4	0	1	0	0	ND
	3	100	22	30	28	15	4	1	0	0	0	0	0	ND
	4	100	0	2	13	35	20	22	8	0	0	0	0	ND
	合計	399	65	49	62	85	74	47	14	1	2	0	0	ND
C.parapsilosis	1	100	65	24	6	3	0	1	0	0	0	1	0	11.0
	2	98	96	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2.0
	3	100	93	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2.0
	4	100	84	12	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4.0
	合計	398	338	41	11	5	0	2	0	0	0	1	0	4.8
C.tropicalis	1	100	89	2	1	3	0	1	1	0	1	1	1	9.0
	2	98	91	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0	7.1
	3	100	82	10	0	0	0	0	0	0	0	0	8	8.0
	4	100	70	20	9	0	0	1	0	0	0	0	0	10.0
	合計	398	332	32	10	4	1	4	4	0	1	1	9	8.5

点線は ECV、数値の下線は MIC 分布の最頻値、灰色の網掛けは野生株の MIC 分布を示す。
ND: not determined（ECV 未設定のため数値なし）

2.3.5 各種抗真菌薬低感受性または耐性株

2.3.5.1 ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus*

添付資料番号：［4.2.1.1-12］参

CYP51A 変異を有し、ITCZ に対する感受性が低い *Aspergillus fumigatus* におけるイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*In vitro* 抗真菌作用は、CLSI 標準法 M38 に準じた微量液体希釈法にて評価した。

（結果）イサブコナゾールおよび対照薬の MIC 測定結果を表 2-15 にまとめた。CYP51A 変異株および野生株におけるイサブコナゾール MIC 範囲はそれぞれ 0.5～16 μg/mL および 0.5～2 μg/mL であった。CYP51A 変異株である L98H、G138C、Y431C、G434C および G448S 株で

は、野生株と比較してイサブコナゾールを含むすべてのアゾール系抗真菌薬の MIC が上昇した。一方、G54 変異株では野生株と比較して ITCZ および PSCZ の MIC は上昇したのに対し、イサブコナゾールおよび VRCZ の MIC に明らかな上昇は認められなかった。M220 変異株では、ITCZ および PSCZ の明らかな MIC 上昇が認められたのに対し、イサブコナゾールおよび VRCZ の MIC は上昇傾向が認められたもののその程度は小さかった。AMPH-B は、すべての野生株および CYP51A 変異株においてほぼ同等の *in vitro* 抗真菌作用を示した。

イサブコナゾールの MIC は、評価したアゾール系抗真菌薬の中で VRCZ の MIC と最も高い相関を示した。一方、イサブコナゾールと AMPH-B の MIC の間に相関は認められなかった。

（結論）CYP51A に変異を持つ ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus* におけるイサブコナゾールの MIC は、G54 変異株以外で野生株と比較して上昇する傾向が認められた。また、VRCZ の MIC が上昇する変異株では、イサブコナゾールの MIC も上昇する傾向が認められた。

表 2-15 CYP51A 変異を持つ ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus* におけるイサブコナゾールおよび対照薬の抗真菌作用

CYP51A 変異（株数）	MIC (μg/mL) 幾何平均（範囲）				
	AMPH-B	ITCZ	VRCZ	PSCZ	イサブコナゾール
野生株 (9)	0.27 (0.25-0.5)	0.15 (0.06-0.5)	0.58 (0.25-2)	0.06 (0.03-0.125)	0.93 (0.5-2)
CYP51A 変異株 (31)	0.18 (0.06-1)	16.00 (16)	2.00 (0.25-16)	1.02 (0.125-16)	3.66 (0.5-16)
G54 (6)	0.22 (0.06-0.5)	16.00 (16)	0.40 (0.25-2)	1.41 (0.5-16)	0.63 (0.5-2)
L98(3)	0.25 (0.25)	16.00 (16)	5.04 (4-8)	0.63 (0.5-1)	10.08 (8-6)
M220 (9)	0.16 (0.06-1)	16.00 (16)	1.71 (0.5-4)	1.71 (0.25-16)	3.43 (1-8)
G138/Y431/G434/G448 (5)	0.19 (0.125-0.5)	16.00 (16)	12.13 (4-16)	2.64 (0.5-16)	16.00 (1-16)
その他 (8)	0.16 (0.125-0.25)	16.00 (16)	1.83 (0.25-16)	0.30 (0.125-1)	4.00 (1-16)

2.3.5.2 CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus*

添付資料番号：［4.2.1.1-11］参

野生株またはアゾール耐性に関連する CYP51A 変異（G54、TR_{34}/L98H および M220）を有する *Aspergillus fumigatus* に対するイサブコナゾールの *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）*In vitro* 抗真菌作用は、EUCAST 標準法に準じて 4 つの施設にて実施された。

（結果）各施設における MIC 測定の結果を表 2-16 にまとめた。野生株におけるイサブコナゾールの MIC は 0.25～2 μg/mL の範囲であり、すべて ECV 以下であった。CYP51A 変異株のうち、G54 および M220 コドンに変異を有する株におけるイサブコナゾール MIC が ECV を超える割合は、それぞれ 0%～12.5%および 0%～25%であった。一方、TR_{34}/L98H 変異を有する株におけるイサブコナゾール MIC が ECV を超える割合は 72.5%であり、野生株における MIC と比較して高値となる傾向を認めた。

（結論）アゾール耐性に関連する CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus* のうち、TR_{34}/L98H 変異を有する株におけるイサブコナゾール MIC は大きく上昇した。一方、G54 および M220 コドンに変異を有する多くの株におけるイサブコナゾール MIC は野生株の MIC 範囲内であった。

表 2-16 CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus* におけるイサブコナゾールの抗真菌作用

試験施設	CYP51A 変異	MIC (μg/mL)								株数合計	施設内一致率	施設間一致率	ECV を超える MIC 率
		0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	>8				
1	なし		4	4	2					10	100	87.5	0
2	なし		1	3	6					10	100		
3	なし			5	5					10	100		
4	なし			2	3	5				10	100		
1	TR_{34} /L98H					2	6	2		10	100	85	72.5
2	TR_{34} /L98H							8	2	10	100		
3	TR_{34} /L98H					2	5	3		10	100		
4	TR_{34} /L98H				4	3		3		10	70		
1	G54E		4	1						5	100	90	5
2	G54E		4	1						5	100		
3	G54E		1	1	3					5	100		
4	G54E			2	1	1	1			5	80		
1	G54R		1							1	-	100	0
2	G54R		1							1	-		
3	G54R			1						1	-		
4	G54R			1						1	-		
1	G54V	1		1						2	100	75	12.5
2	G54V		1		1					2	100		
3	G54V		1		1					2	100		
4	G54V				1			1		2	50		
1	G54W		2							2	100	87.5	12.5
2	G54W		2							2	100		
3	G54W		2							2	100		
4	G54W				1			1		2	50		
1	M220I				1			1		2	50	75	25
2	M220I					1			1	2	50		
3	M220I				1	1				2	100		
4	M220I				2					2	100		
1	M220K		1	1	1					3	100	91.7	0
2	M220K				2	1				3	100		
3	M220K			1	2					3	100		
4	M220K				3					3	100		
1	M220T			1	1					2	100	75	25
2	M220T				2					2	100		
3	M220T				2					2	100		
4	M220T							2		2	100		
1	M220V				1	2				3	100	100	25
2	M220V					1	2			3	100		
3	M220V				2	1				3	100		
4	M220V				1	1	1			3	100		

縦の実線は ECV を示す。

2.3.5.3 FLCZ 耐性 *Candida* 属

添付資料番号：［4.2.1.1-13］参

FLCZ 耐性 *Candida* 属 (FLCZ MIC: ≥64 µg/mL) 69 株に対するイサブコナゾールおよび対照薬の *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）各 FLCZ 耐性 *Candida* 属におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC は、CLSI 標準法 M27 に準じて測定した。

（結果）各 FLCZ 耐性 *Candida* 属におけるイサブコナゾールおよび対照薬の MIC 測定結果を表 2-17 に示した。VRCZ および PSCZ に耐性を示した FLCZ 耐性 *Candida albicans* に対し、イサブコナゾールの MIC_{50} は 0.5 µg/mL であり、半分以上の株に対して強い抗真菌作用を発揮した。また、FLCZ 耐性 *Candida krusei* に対し、イサブコナゾールの MIC 範囲は 1～2 µg/mL であり、評価したすべての株に対して抗真菌作用を発揮した。一方、FLCZ 耐性 *Candida glabrata*、*Candida parapsilosis* および *Candida tropicalis* に対し、イサブコナゾールは強い抗真菌作用を示さなかった。

（結論）*Candida* 属における他の感受性試験成績と比較して、FLCZ 耐性 *Candida* 属に対するイサブコナゾールの MIC は上昇した。

表 2-17 FLCZ 耐性 *Candida* 属に対するイサブコナゾールおよび対照薬の抗真菌作用

菌名	株数	被験物質	MIC 範囲 a)			MIC_{50} a)	MIC_{90} a)
Candida albicans	15	イサブコナゾール	0.015	−	>8	0.5	>8
		Anidulafungin	0.015	−	0.06	0.03	0.06
		MCFG	0.015	−	0.06	0.03	0.06
		CPFG	0.06	−	0.25	0.125	0.25
		VRCZ	0.5	−	>16	>16	>16
		PSCZ	0.25	−	>16	>16	>16
		FLCZ	64	−	>64	>64	>64
		Flucytosine	0.125	−	>64	0.25	1
		AMPH-B	0.5	−	8	1	4
Candida glabrata	27	イサブコナゾール	1	−	>8	8	>8
		Anidulafungin	0.015	−	0.125	0.06	0.06
		MCFG	0.015	−	0.125	0.03	0.06
		CPFG	0.03	−	1	0.125	0.25
		VRCZ	1	−	>16	4	8
		PSCZ	1	−	>16	8	>16
		FLCZ	64	−	>64	>64	>64
		Flucytosine	0.125	−	2	0.125	0.25
		AMPH-B	0.25	−	8	1	2
Candida krusei	5	イサブコナゾール	1	−	2	1	2
		Anidulafungin	0.06	−	0.25	0.06	0.25
		MCFG	0.25			0.25	0.25
		CPFG	0.25	−	2	0.5	2
		VRCZ	1	−	2	1	2
		PSCZ	0.5	−	1	0.5	1
		FLCZ	64	−	>64	64	>64
		Flucytosine	4	−	32	8	32
		AMPH-B	1	−	4	2	4
Candida parapsilosis	2	イサブコナゾール	8	−	>8	8	>8
		Anidulafungin	0.03	−	8	0.03	8
		MCFG	0.03	−	2	0.03	2
		CPFG	0.06	−	4	0.06	4
		VRCZ	2	−	>16	2	>16
		PSCZ	1	−	>16	1	>16
		FLCZ	64	−	>64	64	>64
		Flucytosine	0.125	−	0.25	0.125	0.25
		AMPH-B	0.5	−	4	0.5	4
Candida tropicalis	20	イサブコナゾール	0.125	−	>8	>8	>8
		Anidulafungin	0.015	−	0.5	0.03	0.06
		MCFG	0.03	−	2	0.06	0.125
		CPFG	0.03	−	0.5	0.125	0.25
		VRCZ	0.03	−	>16	>16	>16
		PSCZ	>16			>16	>16
		FLCZ	64	−	>64	>64	>64
		Flucytosine	0.125	−	>64	0.25	1
		AMPH-B	0.5	−	2	1	2

a) 単位：μg/mL

2.3.6 殺真菌作用

添付資料番号：［4.2.1.1-14］参

各種真菌におけるイサブコナゾールの殺真菌作用を評価した。

（方法）MIC は、CLSI 標準法 M38 または M27 に準じた微量液体希釈法にて評価した。MFC は、MIC 測定後に肉眼的に真菌の増殖が認められないウエルの溶液 100 µL をサブローデキストロース寒天プレートに播種して 35°C で 24 時間培養し、糸状菌では 50 個以下、酵母様真菌では 2 個以下のコロニーが認められたプレートの最小薬物濃度とした。

（結果）各菌種におけるイサブコナゾールの MIC および MFC を表 2-18 から表 2-20 に示した。*Aspergillus* 属におけるイサブコナゾールの MFC_{50} および MFC_{90} は、MIC_{50} および MIC_{90} とそれぞれ一致した。一方、接合菌、*Scedosporium* 属および *Candida* 属におけるイサブコナゾールの MFC は、MIC と比較して明らかに高値であった。

（結論）イサブコナゾールは、*Aspergillus* 属に対して殺真菌的に、接合菌、*Scedosporium* 属および *Candida* 属に対して静真菌的に作用を示すと考えられた。

表 2-18 *Aspergillus* 属におけるイサブコナゾールの MIC および MFC

菌名（株数）	VRCZ MIC				イサブコナゾール							
					MIC				MFC			
	幾何平均	90 %	50 %	範囲	幾何平均	90 %	50 %	範囲	幾何平均	90 %	50 %	範囲
A.fumigatus (602)	0.477	1	0.5	0.125-2	0.822	1	1	0.125-4	0.834	1	1	0.125-4
A.flavus (34)	0.652	1	1	0.125-2	0.752	1	1	0.25-2	0.799	1	1	0.5-2
A.niger (32)	0.771	1	1	0.25-2	1.189	2	1	0.25-4	1.215	2	1	0.25-4
A.terreus (25)	0.624	1	1	0.25-1	0.660	1	1	0.125-1	0.753	1	1	0.25-2
Other *Aspergillus* spp. (9)				0.125-8				0.25-4				0.25-16
環境分離株 (302)	0.542	1	0.5	0.125-8	0.859	1	1	0.25-4	0.893	1	1	0.25-16
臨床分離株 (400)	0.427	1	0.5	0.125-2	0.827	1	0.5	0.125-2	0.818	1	1	0.125-2
全体 (702)	0.473	1	0.5	0.125-8	0.827	1	1	0.125-4	0.850	1	1	0.125-16

単位：µg/mL

表 2-19 接合菌、*Scedosporium* 属および *Fusarium* 属におけるイサブコナゾールの MIC および MFC

菌名（株数）	VRCZ MIC				イサブコナゾール						
					MIC				MFC		
	幾何平均	90%	50%	範囲	幾何平均	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲
Zygomycetes											
Mucor (21)		>16	>16	2->16		16	2	1->16	>16	8	2->16
Rhyzopus (12)		>16	8	8->16		16	1	1-16	>16	4	1->16
Absidia (6)				16->16				1-16			4->16
Cunninghamella (4)				16->16				2-16			16->16
Syncephalastrum (2)				4->16				0.25-8			1-16
全体 (45)		>16	>16	2->16	3.364	16	2	0.25->16	>16	4	1->16
S.apiospermum (16)		1	0.5	0.25-8		4	4	0.5-8	>16	8	2->16
S.prolificans (6)				16->16				>16			>16
全体 (22)	1.438	>16	0.5	0.25->16	5.040	>16	4	0.5->16	>16	>16	2->16
Fusarium spp. (20)	7.727	16	4	1->16	16.564	>16	16	1->16	>16	>16	4->16

単位：μg/mL

表 2-20 *Candida* 属におけるイサブコナゾールの MIC および MFC

菌名（株数）	VRCZ MIC			イサブコナゾール					
				MIC			MFC		
	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲
C.albicans (70)	0.06	0.03	<0.015-1	0.03[a)]	<0.015[a)]	<0.015-2	>16	>16	0.03->16
C.parapsilosos (84)	0.06	<0.015	<0.015-0.5	0.03	<0.015	<0.015-0.125	16	4	0.03->16
C.glabrata (37)	1	0.125	<0.015-2	1	0.25	<0.015-2	>16	16	0.03->16
C.tropicalis (15)	0.06	0.03	<0.015-0.125	0.06	<0.015	<0.015-0.125	>16	>16	2->16
Other *Candida* spp. (7)			<0.015-0.006			<0.015-0.125			0.003->16
C.krusei (5)			0.125-0.25			0.125-0.25			0.5-4
全体 (218)	0.125	0.03	<0.015-2	0.25	0.015	<0.015-2	>16	16	0.03->16

単位：μg/mL

a) 原資料では MIC_{90} が<0.015、MIC_{50} が 0.03 と表記されているが、明らかに誤記と考えられたため、本表では正しいと考えられる数値を表示した。

2.3.7 他剤との併用試験

添付資料番号：［4.2.1.1-15］参

Aspergillus 属、ムーコル目および *Fusarium* 属に対するイサブコナゾールと AMPH-B または MCFG との併用による *in vitro* 抗真菌作用を評価した。

（方法）各菌株におけるイサブコナゾールと AMPH-B またはイサブコナゾールと MCFG の MIC を CLSI 標準法 M38 に準じて評価した。イサブコナゾールと AMPH-B または MCFG との併用効果は、FIC 係数およびブリス独立性モデルに基づき評価した。

FIC 係数は、以下の計算式で算出した。

FIC 係数：被験物質 A の併用時の MIC / 被験物質 A の単独添加時の MIC + 被験物質 B の併用時の MIC / 被験物質 B の単独添加時の MIC

FIC が 1 未満の場合、併用効果は相乗的、それ以外の場合は相加的または不変と判定した。

ブリス独立性モデルでは、理論的な成長率から成長率の実測値を引いて%ΔE を求めた。%ΔE が正の値でかつその 95%信頼区間が 0 を含まない場合は併用効果が相乗的、%ΔE が負の値でかつその信頼区間が 0 を含まない場合は併用効果が拮抗的、それ以外の場合は不変と判定した。

（結果）イサブコナゾールと AMPH-B の併用試験の結果、FIC 係数の中央値は評価したすべての菌株において 1～1.5 であり、その併用効果は相加的または不変と判定した（表 2-21）。ブリス独立性モデルでの評価では、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Fusarium solani* および *Rhizopus microsporus* における併用効果は拮抗的と判定された。一方、*Lichetheimia corymbifera*、*Mucor circinelloides* および *Rhizopus oryzae* における併用効果は不変、*Aspergillus terreus*、*Fusarium oxysporum* および *Cunninghamella bertholettiae* では検討濃度により相乗的または拮抗的、*Scedosporium apiospermum* では相乗的と判定された（表 2-22）。

イサブコナゾールと MCFG の併用試験の結果、FIC 係数での評価では、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus terreus*、*Cunninghamella bertholettiae*、*Lichetheimia corymbifera* および *Scedosporium apiospermum* における併用効果は相乗的と判定された（表 2-21）。ブリス独立性モデルでの評価では、併用は *Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus terreus* および *Cunninghamella bertholettiae* に対して相乗的であると判定された。一方、*Fusarium oxysporum* における併用効果は拮抗的、*Mucor circinelloides*、*Rhizopus microsporus* および *Rhizopus oryzae* における併用効果は不変、*Fusarium solani*、*Lichetheimia corymbifera* および *Scedosporium apiospermum* における併用効果は検討濃度により相乗的または拮抗的と判定された（表 2-23）。

（結論）イサブコナゾールと MCFG の併用は、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus terreus* および *Cunninghamella bertholettiae* に対して相乗的に抗真菌作用を示すと考えられた。一方、イサブコナゾールと AMPH-B の併用は、本試験で評価したいずれの菌種に対しても相乗的な抗真菌作用は示さないと考えられた。

表 2-21 イサブコナゾールと AMPH-B または MCFG との併用試験における FIC 係数

菌名（真菌株登録番号）	イサブコナゾール＋AMPH-B FIC 係数の中央値（範囲）	イサブコナゾール＋MCFG FIC 係数の中央値（範囲）
Aspergillus terreus (#95644)	1.18 (0.14 － 2.12)	0.625 (0.31 － 1.015)
Aspergillus fumigatus (#4215)	1.5 (0.53 － 2.5)	0.75 (0.51 － 1.06)
Aspergillus flavus (#10B)	1.5 (0.14 － 2.25)	0.59 (0.51 － 1.007)
Fusarium oxysporum species complex (#34)	1.37 (1.004 － 2.5)	1.015 (0.507 － 1.5)
Fusarium solani species complex (#26)	1.06 (1 － 2.5)	1.06 (1.007 － 1.5)
Cunninghamella bertholettiae (#182)	1.007 (0.5 － 2.12)	0.59 (0.52 － 2)
Lichtheimia corymbifera (#187)	1.12 (0.56 － 2.5)	0.75 (0.5 － 2.5)
Mucor circinelloides (#234)	1 (0.5 － 1.24)	1.06 (1 － 1.5)
Rhizopus microsporus (#230)	1.03 (0.5 － 2.1)	1.06 (1 － 1.5)
Rhizopus oryzae (#98)	1.09 (0.56 － 2.25)	1.06 (1 － 1.5)
Scedosporium apiospermum (#142)	1.06 (0.5 － 1.25)	0.28 (0.12 － 1)

表 2-22 イサブコナゾールと AMPH-B の併用試験におけるブリス独立性モデル解析結果

菌名（真菌株登録番号）	相互作用	平均%ΔE（範囲）	平均%SE（範囲）
Aspergillus terreus (#95644)	拮抗的 a)	−0.04 (−0.01 － −0.25)	−0.04 (−0.01 － −0.25)
	相乗的 a)	1.35 (0.14 － 4.26)	1.55 (0.4 － 4.26)
Aspergillus fumigatus (#4215)	拮抗的	−4.64 (−0.84 － −19.72)	−0.47 (−0.07 － −2.1)
Aspergillus flavus (#10B)	拮抗的	−1.41 (−0.10 － −24.28)	−0.26 (−0.002 － −5.36)
Fusarium oxysporum species complex (#34)	拮抗的 a)	−6.45 (−0.89 － −21.2)	−0.78 (−0.09 － −2.22)
	相乗的 a)	2.69 (2.47 － 3)	0.29 (0.21 － 0.34)
Fusarium solani species complex (#26)	拮抗的	−0.49 (−0.03 － −4.93)	−0.1 (−0.001 － −1.09)
Cunninghamella bertholettiae (#182)	拮抗的 a)	−0.31 (−0.13 － −0.54)	−0.052 (−0.01 － −0.1)
	相乗的 a)	9.15 (6.39 － 16.23)	1.62 (1.04 － 2.83)
Lichtheimia corymbifera (#187)	不変	－	－
Mucor circinelloides (#234)	不変	－	－
Rhizopus microsporus (#230)	拮抗的	−3.04 (−0.11 － −50.59)	−0.24 (−0.009 － −3.69)
Rhizopus oryzae (#98)	不変	－	－
Scedosporium apiospermum (#142)	相乗的	11.16 (0.08 － 23.1)	0.96 (0.01 － 2.1)

a) 検討濃度範囲により異なる

表 2-23 イサブコナゾールと MCFG の併用試験におけるブリス独立性モデル解析結果

菌名（真菌株登録番号）	相互作用	平均%ΔE（範囲）	平均%SE（範囲）
Aspergillus terreus (#95644)	相乗的	33.73 (0.74 － 88.11)	0.06 (0.0009 － 0.13)
Aspergillus fumigatus (#4215)	相乗的	29.98 (21.23 － 51.57)	6.16 (4.96 － 11.4)
Aspergillus flavus (#10B)	相乗的	65.59 (19.58 － 128.35)	10.48 (0.97 － 18.71)
Fusarium oxysporum species complex (#34)	拮抗的	−38.57 (−25.95 － −56.34)	−5.12 (−1.32 － −7.6)
Fusarium solani species complex (#26)	拮抗的 a)	−17.15 (−5.31 － −29.65)	−2 (−0.75 － −5.12)
	相乗的 a)	18.65 (9.72 － 28.11)	3.21 (1.17 － 5.68)
Cunninghamella bertholettiae (#182)	相乗的	19.31 (4.54 － 35.68)	3.55 (0.72 － 5.29)
Lichtheimia corymbifera (#187)	拮抗的 a)	−15.56 (−6.39 － −25.70)	−2.45 (−0.68 － −5.87)
	相乗的 a)	26.32 (7.43 － 39.74)	2.96 (1.28 － 6.69)
Mucor circinelloides (#234)	不変	－	－
Rhizopus microsporus (#230)	不変	－	－
Rhizopus oryzae (#98)	不変	－	－
Scedosporium apiospermum (#142)	拮抗的 a)	−0.61 (−0.21 － −1.7)	−0.09 (−0.01 － −0.4)
	相乗的 a)	8.95 (5.22 － 16.46)	1.7 (0.49 － 2.86)

a) 検討濃度範囲により異なる

2.4 *In vivo* 抗真菌作用

2.4.1 マウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用（予防および治療投与）

添付資料番号：［4.2.1.1-16］参

マウス播種性アスペルギルス症モデルに対し、イサブコナゾニウム硫酸塩を感染前（予防的）または感染後（治療的）に投与し、その有効性を検討した。

（方法）感染 3 日前、雄性 CD1 マウスにシクロフォスファミドを投与し、好中球減少を誘発した。感染当日、マウスに *Aspergillus flavus*（AFL8、イサブコナゾール MIC: 1 μg/mL）を静脈内投与してマウス播種性アスペルギルス症モデルを作製した。このモデルに対し、イサブコナゾニウム硫酸塩、対照薬または各薬剤の媒体を感染 2 時間前 (PRE)、感染 4 時間後 (4POST) または感染 24 時間後 (24POST) から投与した。PRE 試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩を 5、10 または 25 mg/kg（イサブコナゾールとして 3、6 または 15 mg/kg）を感染 1 日後と 2 日後には 1 日 3 回、感染 3 日後からは 1 日 2 回経口投与した。対照薬として、CPFG は 1 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与、VRCZ は 10 mg/kg を 1 日 1 回経口投与、ITCZ は 10 mg/kg を感染 1 日後と 2 日後には 1 日 3 回、感染 3 日後からは 1 日 2 回経口投与した。4POST 試験と 24POST 試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩を 10、25 または 50 mg/kg（イサブコナゾールとして 6、15 または 30 mg/kg）を感染 1 日後と 2 日後には 1 日 3 回、感染 3 日後からは 1 日 2 回経口投与した。対照薬として、CPFG は 1 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与、VRCZ は 25 mg/kg を 1 日 1 回経口投与、ITCZ は 25 mg/kg を感染 1 日後と 2 日後には 1 日 3 回、感染 3 日後からは 1 日 2 回経口投与した。

感染 14 日後まで観察を行い、各群のマウスの生存数を評価した。また、感染 3～4 日後に腎臓を採取し、培養法と定量的 PCR 法により腎臓内生菌数を評価した。各群の例数は、生存試験では 6 例、腎臓内生菌数評価試験では 3 例とした。

（結果）各媒体投与群と比較して、被験物質投与群ではいずれも腎臓内生菌数を減少させる傾向が認められた（表 2-24）。生存試験の結果、媒体投与群のマウスの死亡率は 83%～100% であった。PRE 試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩および対照薬はいずれも当該モデルの生存率を改善した。イサブコナゾニウム硫酸塩を投与したマウスの生存率は、イサブコナゾールとして 3 mg/kg 投与と比較して、6 および 15 mg/kg 投与で高かった。4POST 試験では、対照群と比較して 6 mg/kg のイサブコナゾール以外の薬剤投与群で生存率が改善した。イサブコナゾニウム硫酸塩を投与したマウスの生存率は、イサブコナゾールとして 6 mg/kg 投与と比較して、15 および 30 mg/kg 投与で高かった。24POST 試験では、対照群と比較してすべての薬剤投与群で著明な生存率の改善が認められた（図 2-1）。

（結論）イサブコナゾニウム硫酸塩は、予防投与および治療投与においてマウス播種性アスペルギルス症モデルの腎臓内生菌数を低下させ、生存率を改善した。

表 2-24 マウス播種性アスペルギルス症モデルの腎臓内生菌数に対するイサブコナゾニウム硫酸塩および対照薬の作用

	PRE			4POST			24POST		
試験群	平均 CFU/g	SE CFU/g	平均ゲノム相当量	平均 CFU/g	SE CFU/g	平均ゲノム相当量	平均 CFU/g	SE CFU/g	平均ゲノム相当量
イサブコナゾール媒体	15470	15015	13497	8490	5026	6259	9298	8826	5255
イサブコナゾール 30 mg/kg	NA	NA	NA	45	45	71	490	248	626
イサブコナゾール 15 mg/kg	292	204	359	1140	217	226	152	91	40
イサブコナゾール 6 mg/kg	35	35	337	2070	144	8273	1995	924	536
イサブコナゾール 3 mg/kg	175	72	277	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ITCZ 媒体	233	42	647	26250	7967	56819	7840	6056	1483
ITCZ 25 mg/kg	NA	NA	NA	105	15	110	490	245	6
ITCZ 10 mg/kg	187	11	162	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VRCZ 媒体	1272	256	4451	1080	652	8113	8552	2839	1071
VRCZ 25 mg/kg	NA	NA	NA	90	69	11	255	75	98
VRCZ 10 mg/kg	3663	3420	1173	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CPFG 媒体	583	192	18775	14670	11118	3274	47850	14756	58036
CPFG 1 mg/kg	93	51	150	300	156	103	510	18	72

NA: 未検討

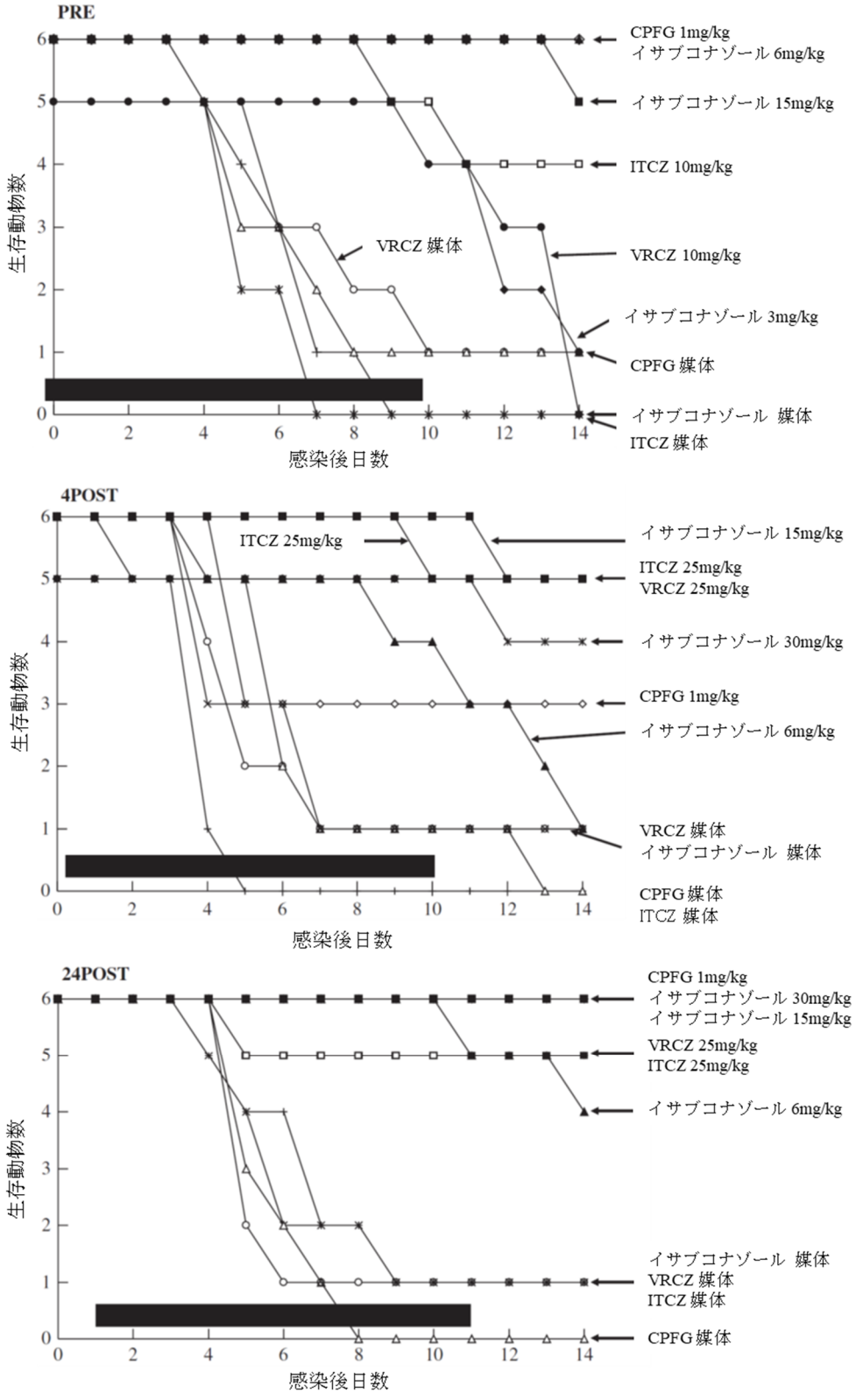


図 2-1 マウス播種性アスペルギルス症モデルの生存率に対するイサブコナゾニウム硫酸塩および対照薬の予防および治療投与による効果

被験物質の投与時点：感染 2 時間前 (PRE)、感染 4 時間後 (4POST)、感染 24 時間後 (24POST)。黒い横棒は、治療期間を示す。プロットは各時点での生存動物数を示す。

2.4.2 マウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用（分割投与）

添付資料番号：［4.2.1.1-17］参

マウス播種性アスペルギルス症モデルに対し、同じ 1 日総投与量のイサブコナゾニウム硫酸塩を 1 日 1 回、2 回または 3 回に分割投与し、その有効性を比較した。

（方法）雌性 CD-1 マウスに *Aspergillus fumigatus* 野生株（AZN 8196、イサブコナゾール MIC: 0.5 µg/mL）を静脈内投与することでマウス播種性アスペルギルス症モデルを作製した。感染 24 時間後からモデルマウスにイサブコナゾニウム硫酸塩を 1 日総投与量として 4、16、32 または 64 mg/kg を、それぞれ 1 日 1 回、2 回または 3 回 14 日間反復経口投与した。イサブコナゾニウム硫酸塩の有効性は、感染 14 日後までの生存率で評価した。

（結果）イサブコナゾニウム硫酸塩は、用量依存的にマウス播種性アスペルギルス症モデルの生存率を改善した。1 日総投与量が同じで分割投与した群間において、イサブコナゾニウム硫酸塩の有効性に明らかな差は認められなかった（図 2-2 および図 2-3）。

（結論）イサブコナゾニウム硫酸塩は、マウス播種性アスペルギルス症モデルの生存率を用量依存的に改善した。当該モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性は 1 日総投与量依存的であり、分割投与による影響を受けなかった。

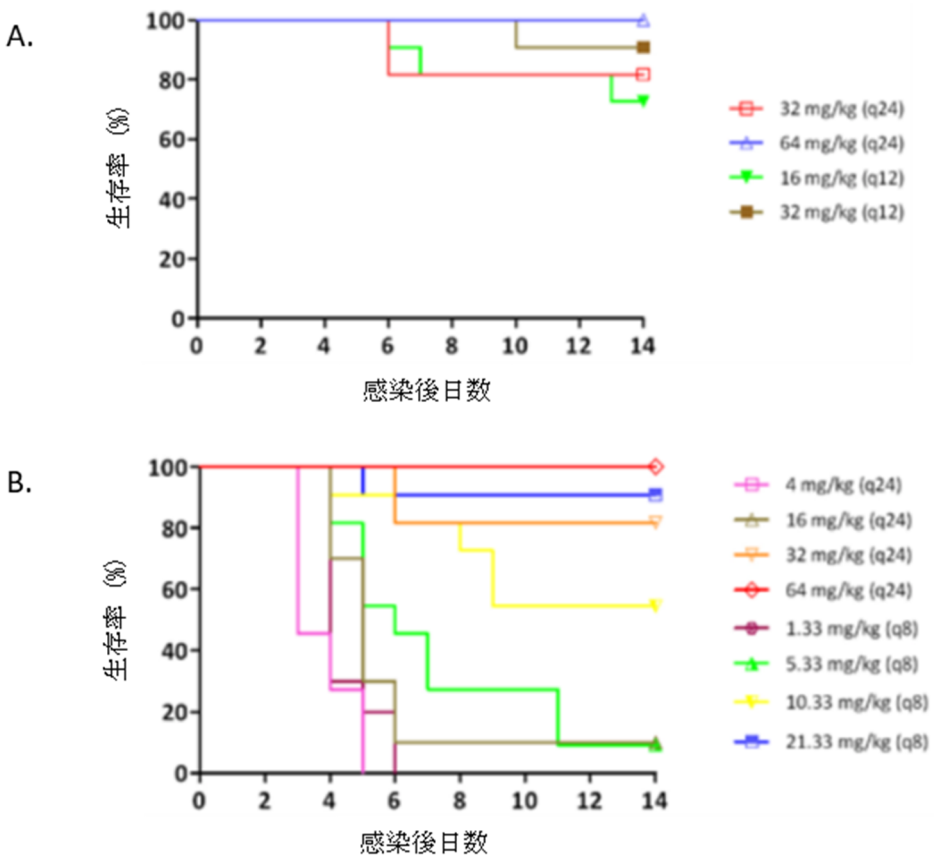


図 2-2 マウス播種性アスペルギルス症モデルにイサブコナゾニウム硫酸塩を分割投与したときの生存率曲線

グラフは感染 14 日後までの各群の生存率曲線を示す。1 日 1 回 vs. 2 回 (A)、1 日 1 回 vs. 3 回 (B)。各シンボルの横にイサブコナゾニウム硫酸塩の 1 回あたりの投与量、カッコ内に投与頻度（q24: 1 日 1 回、q12: 1 日 2 回および q8: 1 日 3 回）を示す。各群 n = 11。

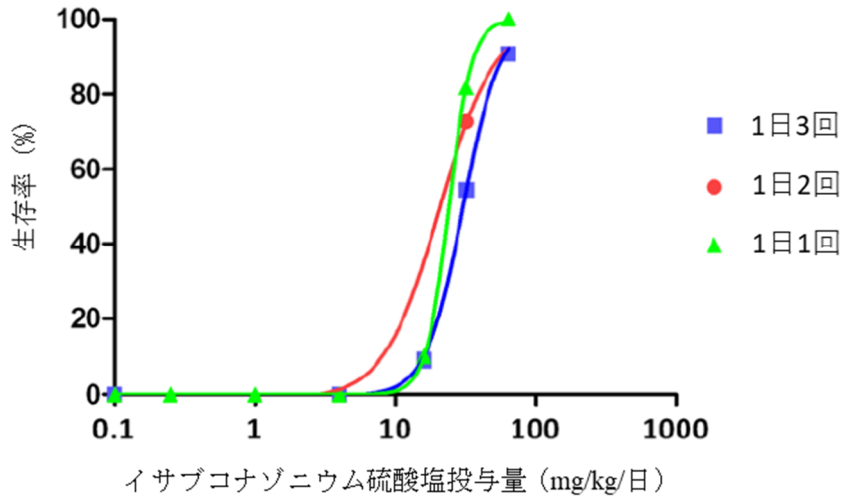


図 2-3 マウス播種性アスペルギルス症モデルにイサブコナゾニウム硫酸塩を分割投与したときの投与量と感染 14 日後生存率の用量反応曲線

2.4.3 CYP51A 変異 *Aspergillus fumigatus* によるマウス播種性アスペルギルス症モデルに対する作用

添付資料番号：［4.2.1.1-17］参

CYP51A 変異の有無によりイサブコナゾールに対する感受性の異なる 4 つの臨床検体から分離された *Aspergillus fumigatus* を感染させたマウス播種性アスペルギルス症モデルに対するイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性と薬物動態を評価し、PK/PD 解析を実施した。

（方法）雌性 CD-1 マウスに臨床分離 *Aspergillus fumigatus* 野生株（AZN 8196、イサブコナゾール MIC: 0.5 µg/mL）、 CYP51A に変異を持つ 3 つのアゾール耐性株：G54W（V59-73、イサブコナゾール MIC: 0.5 µg/mL）、M220I（V28-37、イサブコナゾール MIC: 4 µg/mL）または TR_{34}/L98H（V52-35、イサブコナゾール MIC: 8 µg/mL）を静脈内投与することでマウス播種性アスペルギルス症モデルを作製した。感染 24 時間後から各モデルマウスにイサブコナゾニウム硫酸塩を 0.25、1、4、16、64、128 または 256 mg/kg（イサブコナゾール相当量として 0.12、0.48、1.92、7.68、30.7、61.4 または 122.9 mg/kg）の用量で 1 日 1 回または 2 回 14 日間反復経口投与した。対照群には生理食塩液を投与した。イサブコナゾニウム硫酸塩の有効性は、感染 14 日後までの生存率および感染後 72 時間の腎臓内生菌数により評価した。また、感染マウスにおけるイサブコナゾールの薬物動態プロファイルは、感染 3 日目に相当する投与 2 日目に評価した。得られた結果から用量反応曲線を作成し、回帰分析により ED_{50} を算出した。また、PK/PD 解析を実施し、有効性に関連する PK/PD パラメータを探索した。

（結果）最大効果（100%生存）が得られるイサブコナゾニウム硫酸塩の投与量は、野生株 (AZN 8196) では 64 mg/kg、G54W では 128 mg/kg、M220I では 256 mg/kg であった。TR_{34}/L98H 株では、本試験の最高用量である 256 mg/kg を 1 日 2 回投与しても最大効果は得られなかった（図 2-4）。また、イサブコナゾニウム硫酸塩投与群では、いずれの菌株においても用量依存的な腎臓内生菌数の減少が認められた（図 2-5）。生存率に基づく ED_{50}（イサブコナゾール相当量）は、野生株では 11.6 mg/kg (95% CI: 11.5～11.7 mg/kg)、G54W では 13.9 mg/kg (95% CI: 11.6～16.6 mg/kg)、M220I では 52.3 mg/kg (95% CI: 24.3～112.6 mg/kg)、TR_{34}/L98H では 232.3 mg/kg

(95% CI: 49.52～1,089 mg/kg)であった（図 2-6）。PK/PD 解析の結果、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 比と 14 日生存期間との間に関連 （決定係数 $R^2 = 0.96$）が認められた（図 2-7）。

（結論）イサブコナゾニウム硫酸塩は、*Aspergillus fumigatus* 野生株および CYP51 変異株によるマウス播種性アスペルギルス症モデルの腎臓内生菌数を用量依存的に低下させ、生存率を改善した。当該モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性と関連する主な PK/PD パラメータは、AUC/MIC であった。

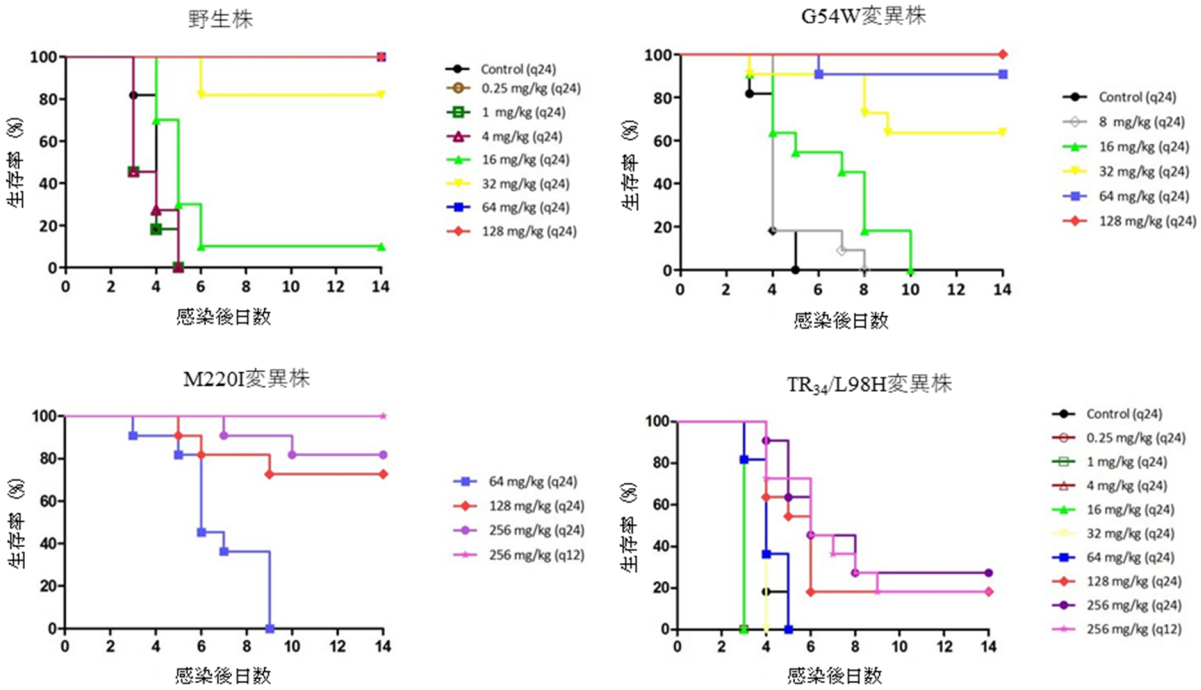


図 2-4 *Aspergillus fumigatus* 野生株および CYP51 変異株によるマウス播種性アスペルギルス症モデルの生存率に対するイサブコナゾニウム硫酸塩の作用

各シンボルの横にイサブコナゾニウム硫酸塩の投与量、カッコ内に投与頻度（q24: 1 日 1 回、q12: 1 日 2 回）を示す。各群 n = 11。

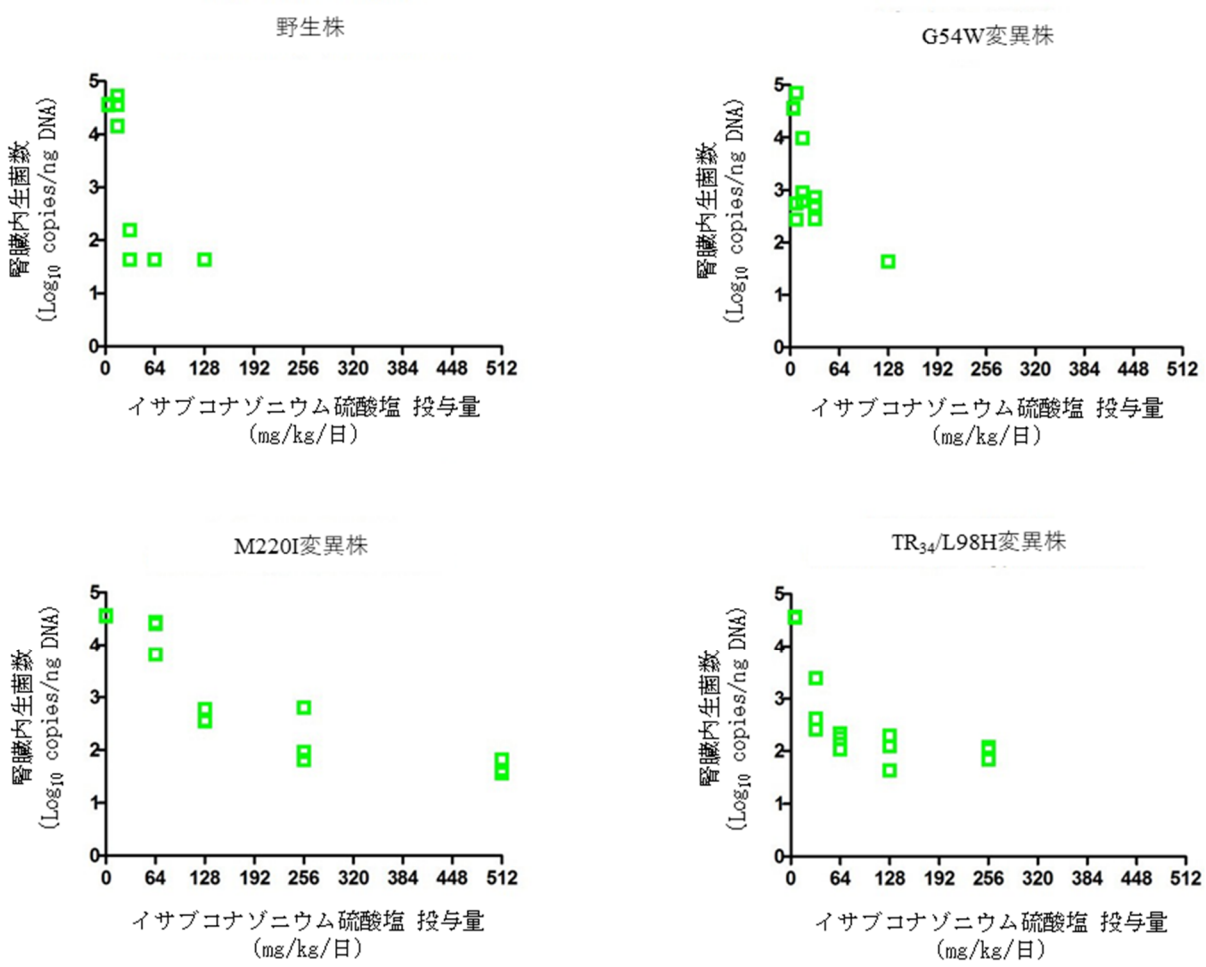


図 2-5 各マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩投与量と腎臓内生菌数の関係

各群の感染 72 時間後における腎臓内生菌数とイサブコナゾニウム硫酸塩投与量をプロットした。各群 n = 3。

	野生株	G54W	M220I	TR_{34}/L98H
R^2	1	0,99	0,95	0,91
ED_{50}	11,59	13,88	52,34	232,3

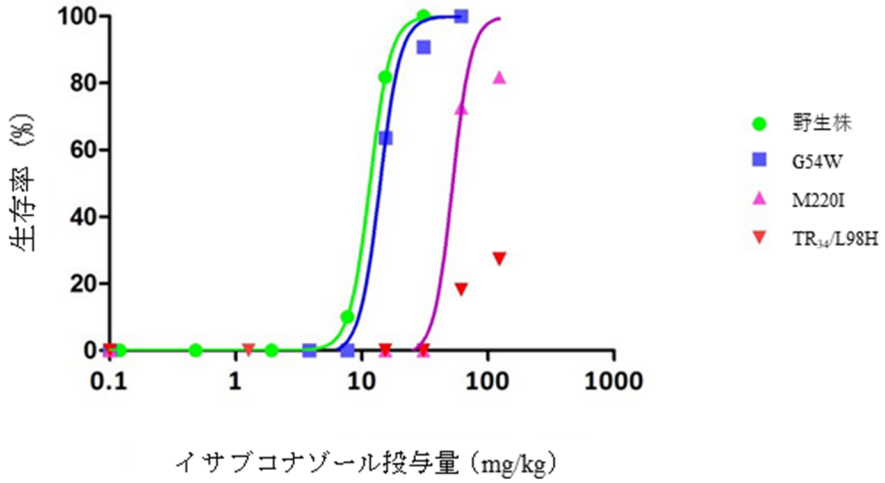


図 2-6 マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾール投与量と感染 14 日後生存率の用量反応曲線

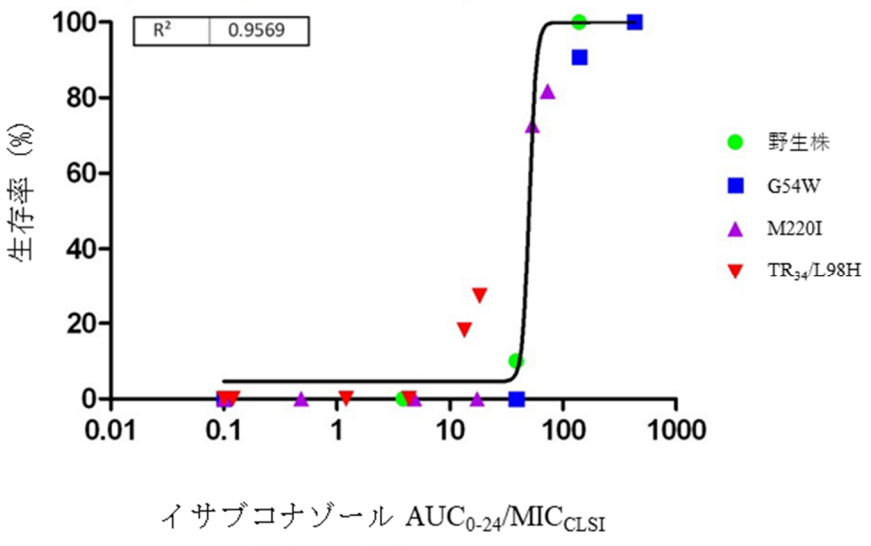


図 2-7 マウス播種性アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾール AUC/MIC と感染 14 日後生存率の関係

2.4.4 ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルに対する作用

添付資料番号：［4.2.1.1-18］参

気管内接種を介して *Aspergillus fumigatus* に感染させたウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性を評価した。

（方法）雌性ニュージーランドホワイトウサギにシタラビンおよびメチルプレドニゾロンを投与し、好中球減少を誘発した。その後、全身麻酔下でウサギに菌株を気管内接種して感染させた。この感染ウサギに対し、イサブコナゾニウム硫酸塩投与群にはイサブコナゾニウム硫酸塩をイサブコナゾール相当量として感染 24 時間後に 90 mg/kg、その後 20、40、または 60 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。VRCZ 投与群には、感染ウサギに VRCZ を 15 mg/kg の用量で 1 日 2 回経口投与した。最長 12 日間の投与終了後、肺組織内生菌数と生存時間を評価した。また、肺梗塞スコア、肺重量、血清ガラクトマンナン抗原および血漿 (1→3)-β-D-グルカン濃度を評価した。

（結果）イサブコナゾニウム硫酸塩投与群では、対照群と比較して肺内生菌数、肺梗塞スコアおよび肺重量が減少し、生存率の改善が認められた。イサブコナゾール相当量として 40 および 60 mg/kg 投与した群では、VRCZ 投与群と比較してこれらの評価項目に対して高い有効性を示した（図 2-8）。

また、イサブコナゾニウム硫酸塩投与群では、対照群と比較して血清ガラクトマンナン抗原および血漿 (1→3)-β-D-グルカン濃度の上昇が抑制された。これらの評価項目に対し、イサブコナゾール相当量として 40 および 60 mg/kg 投与した群では、VRCZ 投与群と比較してより強い抑制作用を示した（図 2-9）。

（結論）イサブコナゾニウム硫酸塩は、ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルの肺内生菌数を低下させ、肺組織傷害および生存率を改善した。また、イサブコナゾニウム硫酸塩は、同モデルのガラクトマンナン抗原および血漿 (1→3)-β-D-グルカン濃度の上昇を抑制した。

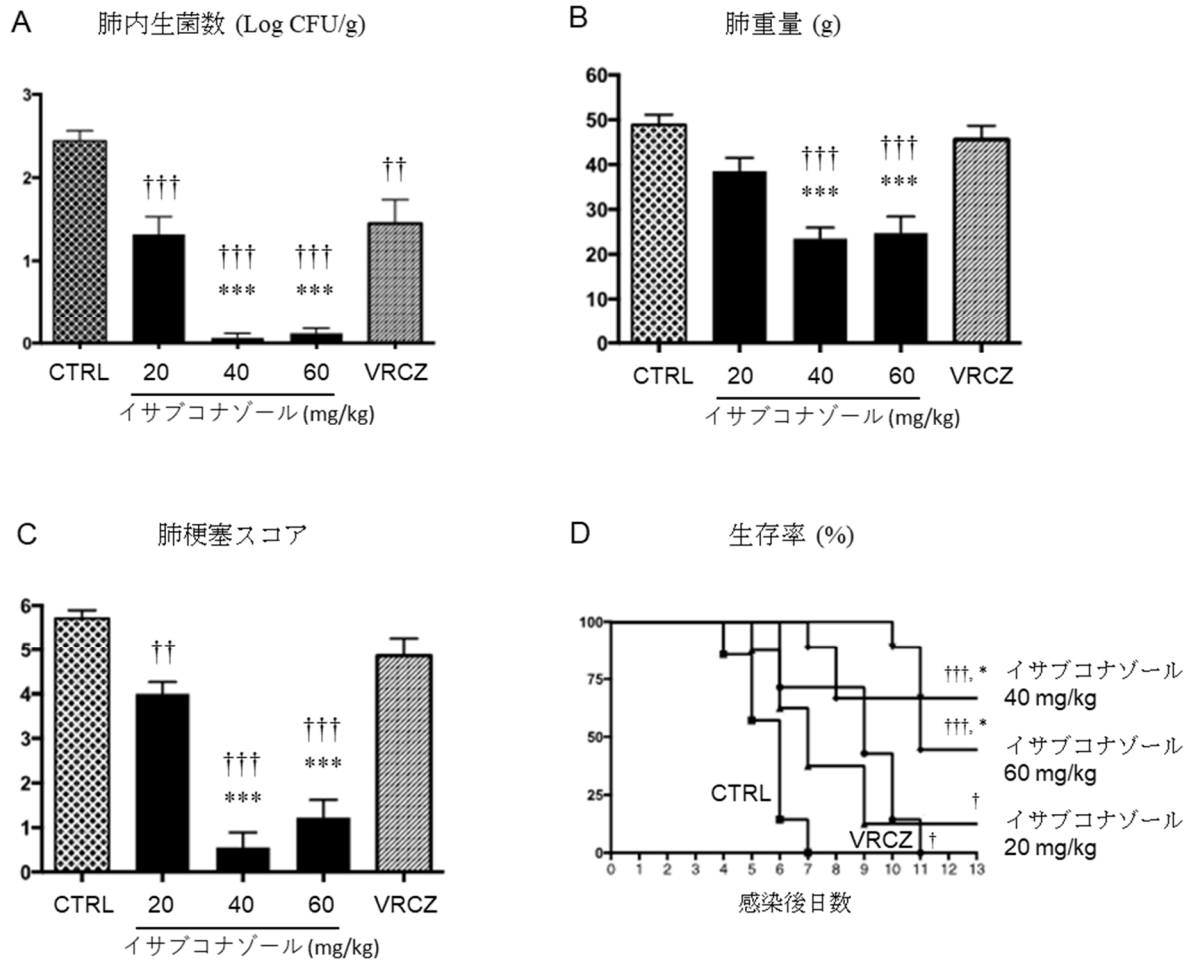


図 2-8 ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性評価

各群の肺内生菌数 (A)、肺重量 (B) および肺梗塞スコア (C) をそれぞれ平均値±標準誤差で、感染 13 日後までの生存率を生存曲線 (D) で示した。CTRL; 対照群、イサブコナゾニウム硫酸塩投与群（イサブコナゾール相当量として、20 mg/kg、40 mg/kg、または 60 mg/kg）、VRCZ 投与群、†p <0.05、††p <0.01、†††p <0.001（CTRL 群との比較）、*p <0.05、***p <0.0001（VRCZ 群との比較）

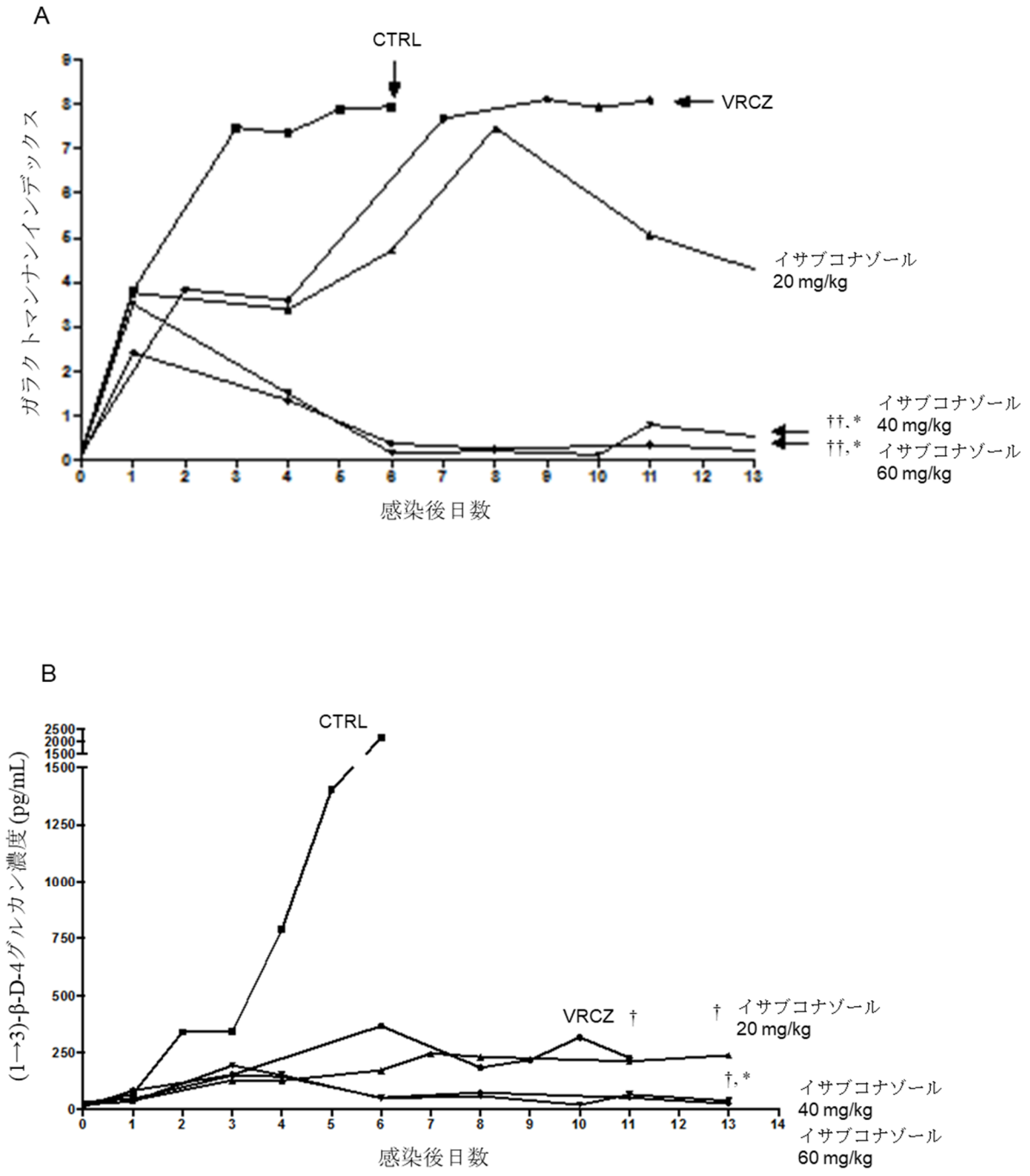


図 2-9 ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおける血清ガラクトマンナン抗原および血漿 (1→3)-β-D-グルカン濃度に対するイサブコナゾールおよび VRCZ の作用

各群の感染 13 日後までの各時点における血清ガラクトマンナン抗原 (A) および血漿(1→3)-β-D-グルカン濃度 (B) をそれぞれ平均値プロットと折れ線グラフで示した。CTRL; 対照群、イサブコナゾニウム硫酸塩投与群 (イサブコナゾール相当量として、20 mg/kg、40 mg/kg、または 60 mg/kg)、VRCZ 投与群、†p <0.05、††p <0.01 (CTRL 群との比較)、*p <0.01 (VRCZ 群との比較)

2.4.5 *Aspergillus fumigatus* 野生株および CYP51 変異株によるマウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおける PK/PD 試験

添付資料番号：［4.2.1.1-19］参

Aspergillus fumigatus の野生株 3 株、CYP51 変異株 6 株およびグルカン合成酵素である Fks1 変異株 1 株を用いてマウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルを作製し、同モデルにおけるイサブコナゾールの有効性を評価した。また、マウスにイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与した時の薬物動態を評価し、PK/PD 解析を実施した。

（方法）実験に用いた菌株におけるイサブコナゾールの MIC は、CLSI 標準法 M38 に準じて評価した。マウスにシクロフォスファミドおよび酢酸コルチゾンを投与し、好中球減少を誘発した。このマウスに対し、野生株 3 株、CYP51 変異株 6 株または Fks1 変異株 1 株をそれぞれ肺に吸入させて感染させた。感染後、各群のマウスにイサブコナゾニウム硫酸塩 40～640 mg/kg（イサブコナゾール相当量として 19～307 mg/kg）を 1 日 2 回、感染当日から 7 日間経口投与した。イサブコナゾールの有効性は、定量 PCR 法を用いて肺ホモジネート 1 mL 当たりの Conidial Equivalents (C.E./mL) で測定した肺における生菌数により評価した。

（結果）イサブコナゾールの MIC は、野生株では 0.25～1 μg/mL、CYP51 変異株では 0.125～8 μg/mL であった（表 2-25）。各感染モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は用量依存的に肺内生菌数を減少させた。イサブコナゾールの MIC が高値の CYP51 変異株を感染させたマウスにおいてイサブコナゾニウム硫酸塩が有効性を示すためには、野生株を感染させたマウスより高用量の投与が必要であった（図 2-10）。

各感染モデルにおけるイサブコナゾール AUC/MIC と肺内生菌数の変化量を散布図にプロットした。得られたデータは、シグモイド用量反応モデルにフィッティングした ($R^2 = 0.75$)（図 2-11）。

（結論）マウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は用量依存的に肺内生菌数を減少させた。このイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性は、イサブコナゾールの AUC/MIC と関連していた。

表 2-25 各菌株の遺伝子変異タイプとイサブコナゾールおよび PSCZ への感受性

分離株名	MIC (μg/mL)		遺伝子型
	イサブコナゾール	PSCZ	
AF41	0.25	0.25	野生株
AF293	1	0.5	野生株
DPL EC S 1	0.5	0.25	野生株
EMFR S678P	0.25	0.25	*Fks*1 S678P
F11628	8	8	*cyp51* G138C
F14403	0.125	8	*cyp51* G54R
F16216	8	2	*cyp51* L98H+TR
AF72	2	2	*cyp51* G54E
F14532	1	1	*cyp51* M220T
F13737	4	2	*cyp51* G434C

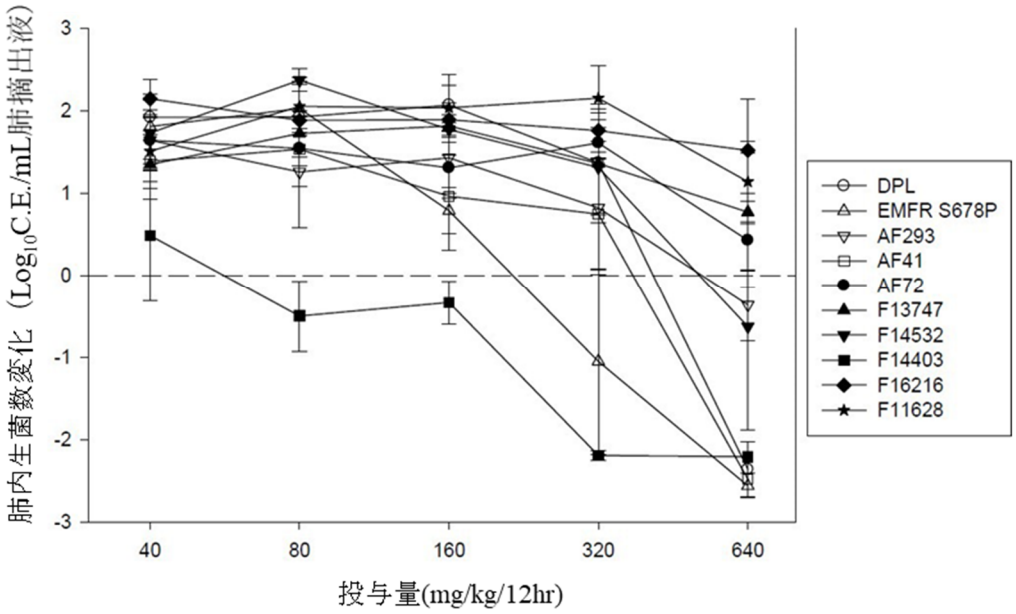


図 2-10 *Aspergillus fumigatus* 野生株および CYP51 変異株によるマウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおける肺内生菌数とイサブコナゾニウム硫酸塩投与量の関係

オープン記号は CYP51 野生株、クローズド記号は CYP51 変異株での試験結果を表す。各プロットは、定量 PCR 法で測定した肺内生菌数の変化量を幾何平均±標準偏差を表す。

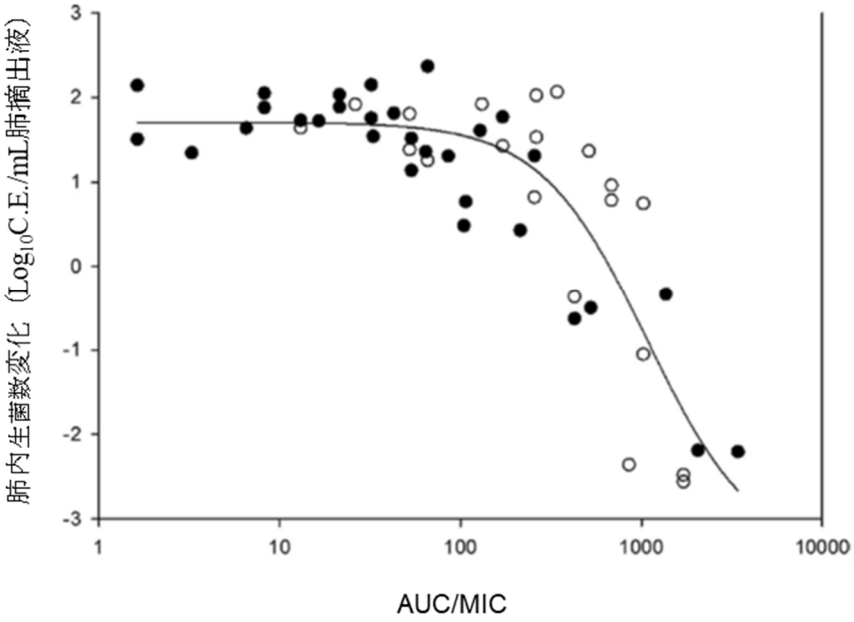


図 2-11 マウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルにおけるイサブコナゾール AUC/MIC と肺内生菌数の関係

オープン記号は CYP51 野生株、クローズド記号は CYP51 変異株での試験結果を表す。各プロットは、4 匹のマウスにおける肺内生菌数の変化量を幾何平均で表す。シグモイド用量反応モデルにフィッティングさせ、近似曲線を実線で示した。