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

2.6.3 薬理試験概要表

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）
CHO 細胞	Chinese hamster ovary 細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
CLSI	clinical and laboratory standards institute（臨床検査標準協議会）
CPFG	caspofungin（カスポファンギン）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
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）
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）
hERG	human ether-a-go-go related gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）
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）
PD	pharmacodynamics（薬力学）
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）
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）

目次

1. 薬理試験一覧表 4
1.1. 効力を裏付ける試験 4
1.2. 副次的薬理試験 6
1.3. 安全性薬理試験 7
1.4. 薬力学的薬物相互作用 7
2. 薬理試験成績一覧表 8
2.1. 効力を裏付ける試験 8
2.2. 副次的薬理試験 15
2.3. 安全性薬理試験 16
2.4. 薬力学的薬物相互作用 17

1. 薬理試験一覧表

1.1. 効力を裏付ける試験

- *In vitro* 試験

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
作用機序	ラット肝臓、*Candida albicans*	*in vitro*	日本ロシュ（株）	J-147’000	［4.2.1.1-1］（参考）
薬剤耐性機序	真菌（*Aspergillus fumigatus*）	*in vitro*	[redacted]	9766-PH-0123	［4.2.1.1-2］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（国内臨床分離糸状菌）	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-0242-01	［4.2.1.1-3］
			[redacted]	[redacted]-0143-01	［4.2.1.1-4］
薬剤感受性試験	真菌（国内臨床分離酵母様真菌）	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-0143-01	［4.2.1.1-4］
			中外製薬（株）	–	［4.2.1.1-5］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（海外臨床分離糸状菌）	*in vitro*	JMI Laboratories	–	［4.2.1.1-6］（参考）
			Radboud University Nijmegen Medical Center [a)]	–	［4.2.1.1-7］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（海外臨床分離酵母様真菌）	*in vitro*	JMI Laboratories	–	［4.2.1.1-8］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（海外臨床および環境分離真菌）	*in vitro*	[redacted]	–	［4.2.1.1-9］（参考）
ECV 解析 (CLSI)	真菌（*Aspergillus* 属）	*in vitro*	VCU Medical Center [a)]	–	［4.2.1.1-10］（参考）
ECV 解析 (EUCAST)	真菌（*Aspergillus* 属、*Candida* 属）	*in vitro*	University of Liverpool [a)]	–	［4.2.1.1-11］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus*）	*in vitro*	University of Liverpool	–	［4.2.1.1-12］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus*）	*in vitro*	University of Liverpool	–	［4.2.1.1-11］（参考）

a) 複数施設で実施された試験であり、代表施設のみを記載した。

• *In vitro* 試験（続き）

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
薬剤感受性試験	真菌（FLCZ 耐性 *Candida* 属）	*in vitro*	[redacted]	–	［4.2.1.1-13］（参考）
殺真菌作用	真菌（*Aspergillus* 属、接合菌、*Scedosporium* 属、*Candida* 属）	*in vitro*	Universidad Complutense de Madrid	–	［4.2.1.1-14］（参考）
薬剤感受性試験（他剤との併用試験）	真菌（*Aspergillus* 属、接合菌、*Scedosporium* 属、*Fusarium* 属）	*in vitro*	[redacted]	9766-PH-0114	［4.2.1.1-15］（参考）

• *In vivo* 試験

被験物質：イサブコナゾニウム硫酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
マウス播種性アスペルギルス症モデル対する作用（予防および治療投与）	マウス	経口投与	University of Manchester	–	［4.2.1.1-16］（参考）
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）	マウス	経口投与	[redacted]	9766-PH-0204	［4.2.1.1-17］（参考）
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	マウス	経口投与	[redacted]	9766-PH-0204	［4.2.1.1-17］（参考）
ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデルに対する作用	ウサギ	経口投与	[redacted]	9766-PH-0207	［4.2.1.1-18］（参考）
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	マウス	経口投与	University of Wisconsin	–	［4.2.1.1-19］（参考）
マウスムーコル症モデルに対する作用	マウス	経口投与	[redacted]	9766-PH-0206	［4.2.1.1-20］（参考）

• *In vivo* 試験（続き）

被験物質：イサブコナゾニウム硫酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
マウス播種性カンジダ症モデルに対する作用	マウス	経口投与	University of Manchester	–	［4.2.1.1-21］（参考）
マウス播種性カンジダ症モデルにおける PK/PD 解析	マウス	皮下投与	University of Manchester	–	［4.2.1.1-22］（参考）
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	マウス	経口投与	University of Wisconsin	–	［4.2.1.1-23］（参考）

1.2. 副次的薬理試験

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
放射性リガンド結合アッセイ	各種培養細胞、ラット脳ホモジネート等	*In vitro*	[redacted]	100019651	［4.2.1.2-1］（参考）

1.3. 安全性薬理試験

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
hERG チャネル阻害試験	細胞	*in vitro*	[redacted]	9766-PT-0001	［4.2.1.3-1］
心臓イオンチャネルに及ぼす影響	細胞	*in vitro*	[redacted]	9766-PT-0003	［4.2.1.3-2］(参考)

被験物質：イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
一般薬理試験					
一般症状および行動に及ぼす影響	マウス	経口投与	[redacted]	9766-PT-0002	［4.2.1.3-3］
中枢神経系に及ぼす影響	マウス、ラット	経口投与			
呼吸・循環器系に及ぼす影響	サル	静脈内投与			
自律神経系および平滑筋に及ぼす影響	モルモット回腸	*in vitro*			
水および電解質代謝に及ぼす影響	ラット	経口投与			
消化器系に及ぼす影響	マウス	経口投与			

1.4. 薬力学的薬物相互作用

該当なし。

2. 薬理試験成績一覧表

2.1. 効力を裏付ける試験

- *In vitro* 試験

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	被験物質	試験成績	記載箇所
作用機序	ラット肝臓、*Candida albicans* 抽出液	イサブコナゾール、KCZ、FLCZ、ITCZ、VRCZ、ラブコナゾール	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。	［4.2.1.1-1］（参考）
薬剤耐性機序	真菌（*Aspergillus fumigatus*）	イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、AMPH-B	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、対照株と比較して *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。	［4.2.1.1-2］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（国内臨床分離糸状菌）	イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、FLCZ、PSCZ、AMPH-B	*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。	［4.2.1.1-3］［4.2.1.1-4］
薬剤感受性試験	真菌（国内臨床分離酵母様真菌）	イサブコナゾール、ITCZ、VRCZ、FLCZ、PSCZ、AMPH-B	*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。	［4.2.1.1-4］［4.2.1.1-5］（参考）

• *In vitro* 試験（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	試験成績	記載箇所
薬剤感受性試験	真菌（海外臨床分離糸状菌）	イサブコナゾール、ITCZ、PSCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、Anidulafungin、AMPH-B、ラブコナゾール	*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～>16 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。	［4.2.1.1-6］（参考）［4.2.1.1-7］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（海外臨床分離酵母様真菌）	イサブコナゾール、ITCZ、PSCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、Anidulafungin、AMPH-B、Flucytosine	*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≤0.0008～>8 μg/mL であった。	［4.2.1.1-8］（参考）
薬剤感受性試験（MIC データベース）	真菌（海外臨床および環境分離真菌）	イサブコナゾール、ITCZ、PSCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、Anidulafungin、AMPH-B、Flucytosine、ラブコナゾール	*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属およびその他の真菌の菌株に対するイサブコナゾールの MIC 範囲はそれぞれ 0.06～32 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。	［4.2.1.1-9］（参考）
ECV 解析 (CLSI)	真菌（*Aspergillus* 属）	イサブコナゾール	CLSI 標準法におけるイサブコナゾール ECV は、*A. nidulans* に対して 0.25 μg/mL、*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. terreus* に対して 1 μg/mL、*A. niger* に対して 4 μg/mL であった。	［4.2.1.1-10］（参考）
ECV 解析 (EUCAST)	真菌（*Aspergillus* 属、*Candida* 属）	イサブコナゾール	EUCAST 標準法におけるイサブコナゾール ECV は、*A. nidulans* に対して 0.25 μg/mL、*A. terreus*、*A. fumigatus*、*A. flavus* に対して 2 μg/mL、*A. niger* に対しては 4 μg/mL と設定された。また、*C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* に対して 0.03 μg/mL と設定された。	［4.2.1.1-11］（参考）

• *In vitro* 試験（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	試験成績	記載箇所
薬剤感受性試験	真菌（ITCZ 低感受性 *Aspergillus fumigatus*）	イサブコナゾール、ITCZ、PSCZ、VRCZ、AMPH-B	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。	［4.2.1.1-12］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（CYP51A 変異を有する *Aspergillus fumigatus*）	イサブコナゾール	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。	［4.2.1.1-11］（参考）
薬剤感受性試験	真菌（FLCZ 耐性 *Candida* 属）	イサブコナゾール、FLCZ、PSCZ、VRCZ、MCFG、CPFG、Anidulafungin、AMPH-B、Flucytosine	VRCZ および PSCZ に耐性を示した FLCZ 耐性 *C. 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抗真菌作用を発揮した。また、FLCZ 耐性 *C. 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 *C. glabrata*、*C. parapsilosis* および *C. 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。	［4.2.1.1-13］（参考）

• *In vitro* 試験（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	試験成績	記載箇所
殺真菌作用	真菌（*Aspergillus* 属、接合菌、*Scedosporium* 属、*Candida* 属）	イサブコナゾール、VRCZ	*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。	［4.2.1.1-14］（参考）
薬剤感受性試験（他剤との併用）	真菌（*Aspergillus* 属、接合菌、*Scedosporium* 属、*Fusarium* 属）	イサブコナゾール、MCFG、AMPH-B	イサブコナゾールと MCFG の併用効果は、*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. terreus* および *Cunninghamella bertholettiae* に対して相乗的と判定された。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。	［4.2.1.1-15］（参考）

• *In vivo* 試験

被験物質：イサブコナゾニウム硫酸塩

試験系	被験物質	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績	記載箇所
マウス播種性アスペルギルス症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 2 回または 3 回）	5、10、25、50 (3、6、15、30) a)	感染 2 時間前投与（予防投与）において、イサブコナゾニウム硫酸塩はモデルマウスの生存率を改善した。その効果は、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。ITCZ 10 mg/kg および CPFG 1 mg/kg もまたモデルマウスの生存率を改善したが、VRCZ 10 mg/kg では作用が認められなかった。 感染 4 時間後または 24 時間後投与（治療投与）において、イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾールとして 15 および 30 mg/kg）、ITCZ 25 mg/kg、VRCZ 25 mg/kg および CPFG 1 mg/kg はいずれもモデルマウスの生存率を改善した。	［4.2.1.1-16］（参考）
	ITCZ	経口投与（1 日 2 回または 3 回）	10、25		
	VRCZ	経口投与（1 日 1 回）	10、25		
	CPFG	静脈内投与（1 日 1 回）	1		

a) イサブコナゾール相当量

• *In vivo* 試験（続き）

試験系	被験物質	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績	記載箇所
マウス播種性アスペルギルス症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 1 回、2 回または 3 回）	4、16、32、64	イサブコナゾニウム硫酸塩は、用量依存的にモデルマウス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は、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。	［4.2.1.1-17］（参考）
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	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 1 回または 2 回）	0.25、1、4、16、64、128、256 (0.12、0.48、1.92、7.68、30.7、61.4、122.9) a)	イサブコナゾニウム硫酸塩の投与は、野生株および CYP51 変異株によるマウスモデルにおける腎臓内生菌数を減少させ、生存率を改善した。生存率に基づく ED_{50} は、イサブコナゾール相当量として野生株では 11.6 mg/kg、G54W では 13.9 mg/kg、M220I では 52.3 mg/kg、TR_{34}/L98H では 232.3 mg/kg であった。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が認められた。	［4.2.1.1-17］（参考）
ウサギ侵襲性肺アスペルギルス症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 1 回）	(90 + 20、90 + 40、90 + 60) a)	イサブコナゾニウム硫酸塩は、肺組織内生菌数、肺梗塞スコアおよび肺重量を抑制し、生存率を改善した。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 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。また、イサブコナゾニウム硫酸塩は、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を抑制した。これらの評価項目に対し、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 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。	［4.2.1.1-18］（参考）
	VRCZ	経口投与（1 日 2 回）	15		

a) イサブコナゾール相当量

• *In vivo* 試験（続き）

試験系	被験物質	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績	記載箇所
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	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 2 回）	40、80、160、320、640 (19、38、77、154、307) [a)]	各モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は用量依存的に肺組織内の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で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。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。	［4.2.1.1-19］（参考）
好中球減少マウスムーコル症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 3 回）	215	イサブコナゾニウム硫酸塩および L-AMB は、肺および脳組織内生菌数を減少させ、生存率を改善した。イサブコナゾニウム硫酸塩投与群、L-AMB 投与群および対照群のマウスの感染21日後生存率はそれぞれ65%、40%および15%であり、同モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性は、L-AMB の有効性と同等であった。	［4.2.1.1-20］（参考）
	L-AMB	静脈内投与（1 日 1 回）	15		
糖尿病性ケトアシドーシスマウスムーコル症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 3 回）	80、110、215	初回試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩はモデルマウスの生存率を改善しなかった。追加試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩 110 mg/kg 投与はモデルマウスの生存率を改善する傾向が認められた。	［4.2.1.1-20］（参考）

a) イサブコナゾール相当量

• *In vivo* 試験（続き）

試験系	被験物質	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績	記載箇所
マウス播種性カンジダ症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 2 回）	(6、15、30、60、90、120) [a)]	*Candida tropicalis* によるマウスモデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は腎臓内生菌数を減少させた。TN + *Candida tropicalis* および PN + *Candida tropicalis* モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の最大薬効は、VRCZ よりも強く、FLCZ と同程度であった。また、*Candida krusei* によるマウスモデルにおいても、イサブコナゾニウム硫酸塩は腎臓および脳内生菌数を減少させた。TN + *Candida krusei* モデルにおけるイサブコナゾニウム硫酸塩の腎臓内生菌数に対する最大薬効は、VRCZ および FLCZ と同等であった。一方、同モデルにおける脳内生菌数に対する最大薬効は、FLCZ よりも強く、VRCZ よりもやや弱かった。	［4.2.1.1-21］（参考）
	VRCZ	静脈内投与（1 日 2 回）	5、20、40		
	FLCZ	経口投与（1 日 2 回）	15、50、150		
マウス播種性カンジダ症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	皮下投与（1 日 1 回、2 回または 4 回）	(1.6、4、14、28) [a)] (3.3、5.4、8.1、13.5) [a)]	イサブコナゾニウム硫酸塩は、用量依存的にマウスモデルの腎臓内生菌数を低下させた。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 と最も関連していた。	［4.2.1.1-22］（参考）
マウス播種性カンジダ症モデル	イサブコナゾニウム硫酸塩	経口投与（1 日 1 回、2 回、3 回または 4 回）	40、80、160、320、640	イサブコナゾニウム硫酸塩は、マウスモデルの腎臓内生菌数の増加を用量依存的に抑制した。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 日総投与量と相関があり、分割投与による影響を受けなかった。また、イサブコナゾニウム硫酸塩の有効性に最も関連する PK/PD パラメータは AUC/MIC であった。	［4.2.1.1-23］（参考）

a) イサブコナゾール相当量

2.2. 副次的薬理試験

被験物質：イサブコナゾール

試験の種類	試験系	被験物質	試験成績	記載箇所
放射性リガンド結合アッセイ	各種培養細胞、ラット脳ホモジネート等	イサブコナゾール	20 μmol/L で 50%以上の結合阻害活性を示したものは以下のとおり。括弧内は阻害率。 L 型 Ca イオンチャネル (52.8%) Na イオンチャネル (77.9%) アンドロゲン受容体 (54.3%)	［4.2.1.2-1］（参考）

2.3. 安全性薬理試験

被験物質：イサブコナゾール

試験項目	動物種／系統	投与方法	投与量 (μmol/L)	性別及び動物数／群	試験成績	GLP適用	記載箇所
hERG 電流	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	イサブコナゾール: 0、1、3、10、30 KCZ： 0、1、3、10、30 VRCZ： 0、3、10、30、100 FLCZ： 0、3、10、30、100	少なくとも 3 例／用量	イサブコナゾールの IC_{50}：5.82 μmol/L KCZ の IC_{50}：5.46 μmol/L VRCZ の IC_{50}：> 100 μmol/L FLCZ の IC_{50}：> 100 μmol/L	適	［4.2.1.3-1］
心臓イオンチャネル	hCav1.2、hKv1.5、hKvLQT1/hminK あるいは hNav1.5 導入 CHO 細胞 hERG、hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4、Kir6.2/SUR2A あるいは hKv4.3/KChiP2.2 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	1、3、10、30	少なくとも 3 例／用量	hCav1.2、hERG、hKvLQT1/hminK、hNav1.5 (Tonic phase) および hNav1.5 (Phasic phase) に対する IC_{50} はそれぞれ、6.57、19.44、24.03、20.36 および 14.87 μmol/L。 その他のチャネル電流に対しては IC_{50} > 30 μmol/L。	非適	［4.2.1.3-2］（参考）

被験物質：イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩

試験項目	動物種／系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数／群	試験成績	GLP適用	記載箇所
一般症状、行動	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし	非適	［4.2.1.3-3］
中枢神経系							
自発運動量	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		
痙攣	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		
麻酔	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	≥30 mg/kg：睡眠時間延長（イサブコナゾールの CYP 阻害作用によりペントバルビタールの代謝が阻害されたため）		
痛覚	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		
体温	ラット/SD	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		
呼吸・循環器系	カニクイザル	静脈内投与	0、2.5、7.5、22.5	雄 3	22.5 mg/kg：収縮期および拡張期血圧の低下、心拍数増加 呼吸数、大腿動脈血流量および心電図に対する影響なし		
自律神経系、平滑筋	モルモット／Hartley	*in vitro*	0、0.1、1、10 µmol/L	雄 4	特記すべき作用なし		
水、電解質代謝	ラット/SD	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		
消化器系	マウス/CD-1	経口投与	0、10、30、90	雄 6	特記すべき作用なし		

2.4. 薬力学的薬物相互作用

該当なし。