

ルコナック爪外用液5% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
佐藤製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正
使用以外の営利目的に利用することはできません。

佐藤製薬株式会社

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液 5%

C T D

第 1 部（モジュール 1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

佐藤製薬株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

本剤の有効成分であるルリコナゾールは、日本農薬株式会社で合成されたイミダゾール系の抗真菌剤である。

日本農薬株式会社において、短期間塗布で十分な臨床上的有用性を示す新規のイミダゾール系抗真菌剤の創薬を目的として、不斉合成法を用いた光学活性化合物の探索研究を進め、■■■■年にルリコナゾール [(-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-(1H-imidazol-1-yl)acetonitrile] を創製した。

なお、ルリコナゾールの *cis-trans* 異性体であるルリコナゾール Z 体 (Z 体) [(-)-(Z)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-(1H-imidazol-1-yl)acetonitrile] の *in vitro* での抗真菌活性及びエルゴステロール生合成阻害作用は、ルリコナゾールと比較して極めて弱いことが確認されている。

1.5.2 疾患の概要及び治療法

1.5.2.1 爪白癬の病態及び治療

爪真菌症とは、爪を感染の場とする真菌症の一種であり、その原因菌は *Trichophyton rubrum* や *Trichophyton mentagrophytes* 等の皮膚糸状菌が 90% を占め、その他、カンジダ属真菌 (特に *Candida albicans*) やアスペルギルス属真菌、フザリウム属真菌なども挙げられる¹⁾。これらの菌は爪のケラチンを栄養源とし、爪内で増殖できる²⁾。軽症のうちには自覚症状に乏しい疾患であるため³⁾、未治療患者は多い。爪真菌症の大部分は皮膚糸状菌による爪白癬であり、本邦には標準的な病型分類はないが、英国皮膚科学会では爪真菌症を遠位側縁爪甲下爪真菌症 (Distal and lateral subungual onychomycosis : DLSO)、表在性白色爪真菌症 (Superficial white onychomycosis : SWO)、近位爪甲下爪真菌症 (Proximal subungual onychomycosis : PSO)、カンジダ性爪真菌症 (Candidal onychomycosis)、全異栄養性爪真菌症 (Total dystrophic onychomycosis : TDO) の 5 種類に分類しており⁴⁾、現在この分類が国際的に受け入れられている。これらのうち、TDO は爪真菌症が進行し、病変が爪甲全体に及んだものである。爪白癬の病型の大部分は DLSO であり、次いで SWO、PSO の順に多い。DLSO の大部分は、足白癬病巣の皮膚糸状菌が爪床の上を伝わって、爪の基部に向かって増殖したものである。初期のころは爪甲表面の光沢は保たれるが、爪に寄生した皮膚糸状菌は、爪の伸長とともに爪甲の下層から上層あるいは爪の先端部に押し上げられるように移動するため、進行すれば爪甲表面の光沢は失われる。また、DLSO に SWO が合併することもある。SWO は爪表面の傷口から皮膚糸状菌が侵入して生じたものと考えられ、爪甲下角質増殖は目立たず、爪甲の点状ないし斑状の白濁がみられる²⁾。

爪白癬の治療について、2015 年 8 月現在、本邦で認可されている薬剤は経口抗真菌剤として、イトラコナゾール及びテルビナフィン塩酸塩 (以下、テルビナフィン)、また外用抗真菌剤としてエフィナコナゾールがある。

イトラコナゾールは 1 日 400 mg を 7 日間投与後 21 日間休薬することを 1 サイクルとして、これを 3 サイクル繰り返すパルス療法、テルビナフィンは 1 日 125 mg を 24 週間継続する投与方法が推奨されており、爪白癬に対して高い有効率を示すことが報告されている。しかしながら、経

口抗真菌剤による治療では薬剤の全身曝露を余儀なくされ、爪白癬が爪局所の疾患であるにもかかわらず、副作用や薬物相互作用に注意が必要となる。

本邦において、爪白癬を適応とする外用抗真菌剤はなかったが、2014年7月にエフィナコナゾールが初めて承認された。海外では、ネイルラッカータイプの爪真菌症治療用の外用剤 (Penlac[®]、Loceryl[®]等) が承認されているが、国内では承認されていない。

1.5.2.2 爪白癬患者数と実態

日本医真菌学会では1991年より本邦における皮膚真菌症患者に関する疫学調査を継続して行っているが、直近の調査(2006年次)⁵⁾では、皮膚科新来患者(63029例)の7582例(12.0%)が皮膚糸状菌症であり、次いでカンジダ症(842例)、マラセチア症(283例)、その他の疾患群(10例)であった。皮膚糸状菌症の病型別では、多い順に足白癬(4779例)、爪白癬(2582例)、体部白癬(564例)、股部白癬(309例)、手白癬(145例)、頭部白癬・ケルスス禿瘡(17例)の順であった。足白癬、爪白癬は夏季に、また人口比では主として高齢者に多くみられ、特に爪白癬は前回調査(2002年次)⁶⁾より459名増加しており、爪白癬の治療ニーズの高まりが示唆されている。

JFW (Japan foot week) 研究会による1999~2000年に皮膚科外来患者を対象として足疾患に関する無作為調査を行った「足・爪白癬疫学調査成績」によると潜在的な国内の爪白癬患者は1200万人に及ぶと試算されている⁷⁾。

爪白癬は病状が進行すると美容を著しく損なうことはもちろん、爪の肥厚に伴って痛みや歩行困難が生じるなどのQOLの低下がある^{3)、8)}。また、一般的な爪白癬の感染経路は足白癬病巣の角層から爪床の上を伝わって侵入して、爪の基部に向かって増殖すると考えられており²⁾、実際に爪白癬患者のうち約70%は足白癬を合併している⁷⁾。現在の医療水準において足白癬の治療は確立されつつある²⁾。しかしながら、爪白癬は難治性であり²⁾、足白癬が治癒しても爪内に白癬菌が保存されうると推定できる。爪白癬を未治療のまま放置することは、足白癬の再発につながり、更には家族内感染の引き金にもなり得る³⁾ことから爪白癬を治療する意義は高い。

前述のとおり、既承認の内服抗真菌剤は全身性の副作用や薬物相互作用に注意が必要であり、そのため爪白癬を罹患している患者であっても内服療法を適用できず、未治療となる場合もある⁹⁾。これらを回避できる外用抗真菌剤も選択肢は1剤のみであり、爪白癬に対する外用製剤の必要性は極めて高いといえる。

1.5.3 開発の経緯

ルリコナゾールは主要な皮膚真菌症起因菌に対して強い*in vitro*抗真菌活性を示し、株式会社ポーラファルマによって2005年にルリコン[®]クリーム1%及びルリコン[®]液1%として、2013年にルリコン[®]軟膏1%として白癬、カンジダ症、癬風の表在性皮膚真菌症に対する適応が取得された¹⁰⁾。

ルリコナゾールは爪白癬原因菌に対しても強い抗真菌活性を示すが、爪においては、物質の透過性を抑制する作用が著しく、真菌存在部位まで薬剤が到達しにくいいため、皮膚真菌症治療を目的とした既承認の1%製剤では、ルリコナゾールの爪白癬症に対する効果が十分に発揮できない。そのため、爪白癬治療に最適化された製剤を開発するべく鋭意検討を重ねた結果、本剤の医薬組

成物により製剤化することで、既承認の1%製剤よりも、ルリコナゾールを高濃度で配合することができ、かつ、爪に対する透過性及び貯留性を高め、さらには、ルリコナゾールの製剤設計を見出した。これにより、爪中で抗真菌作用を発現させるうえで十分な薬物量を分布させた、高濃度のルリコナゾールを配合した外用爪白癬治療薬の開発に成功した。また、*in vitro*での検討の結果から、爪白癬治療薬として有効性が期待できる製剤濃度は%以上であり、製剤学的な要因から安定に供給しうる最大濃度は5%であった。これにより、%及び5%ルリコナゾール製剤を候補として臨床開発に着手した。

年、株式会社により、治験成分記号 PR2699 として第 I 相試験が開始された。皮膚安全性検討試験より%及び5%ルリコナゾール製剤のどちらも安全性に問題なかったことから、製剤学的に安定に供給しうるルリコナゾール最大濃度の5%を本剤の主薬濃度として選択し、以降の被験薬として検討した。年に佐藤製薬株式会社、日本農薬株式会社及び株式会社でライセンス契約が締結され、治験成分記号を SKN-08 と変更して開発を進めた。開発の経緯図は 1.5.5 に示した。

1.5.3.1 品質に関する試験

製剤の規格及び試験方法は各ガイドラインに準拠し、実測値及び安定性試験の結果を考慮して設定した。

安定性試験は ICH Q1A (R2) 及び Q1C ガイドラインに準拠して実施した。なお、本剤の容量については、医療現場からの要望に応じて、汎用性が高いと予想される容量と、容量 3.5 g (4.0 mL) の2種類を設定した。は、のみを供給する予定である。容量における安定性に関しては、長期保存試験 36 箇月、加速試験 6 箇月の安定性が確認されており、苛酷試験の結果を踏まえ、本剤有効期間を3年と設定した。また、容量 3.5 g (4.0 mL) の安定性に関しては、容量との相対比較試験を実施し、両容量の安定性に差異がなかったため、容量と同様に、本剤 (3.5 g (4.0 mL)) の有効期間を3年と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

ルリコナゾールの *in vitro* 抗真菌活性は、ルリコン[®]クリーム1%及びルリコン[®]液1%の承認時(以下、初回承認時)に幅広く検討されており、*Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* 臨床新鮮分離株に対する 90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度 (MIC₉₀) は、いずれも 0.0010 µg/mL と強力であった。

本剤の適用部位が爪であることから、*in vitro* ヒト爪白癬モデルを用いてアデノシン三リン酸 (ATP) 量を指標とした薬効評価を実施したところ、有意な ATP 量の減少が確認された。また本剤を切り取ったヒト爪遊離縁に1日1回、14日間反復塗布し、爪中に貯留したルリコナゾールの抗真菌活性を *Trichophyton rubrum* に対する阻止円法で検討したところ、爪甲側から爪深部にかけて抗真菌活性が確認された。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

本剤をヒト摘出皮膚に単回塗布したときの透過性をルリコン[®]クリーム 1%と比較したところ、24 時間までの累積透過量はルリコン[®]クリーム 1%の 4.2 倍であったことから、爪に適用したときも高濃度のルリコナゾールが分布することが予想された。また、本剤を切り取ったヒト爪遊離縁に反復塗布したときの爪中ルリコナゾール分布を検討したところ、爪甲側から爪深部にかけて濃度勾配を伴いながら爪全層に分布し、爪最深部のルリコナゾール濃度は、*Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* 臨床新鮮分離株に対するルリコナゾールの MIC₉₀ を大きく上回ったことから、本剤の反復塗布により、爪深部においても抗真菌活性を示すのに十分なルリコナゾールが分布することが確認された。

1.5.3.2.3 毒性試験

ヒトの反復投与時における本剤の安全性を初回承認時に実施したラット及びイヌ反復投与毒性試験並びにラット生殖発生毒性試験で再評価した。また、がん原性、局所刺激性、感作性、光毒性及び光感作性を検討した。

初回承認時に実施した反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の無毒性量における血漿中ルリコナゾールの 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) は、第 I 相反復塗布試験 (1.5.3.3.2) における 7 日間反復塗布後の AUC_{0-24h} よりも高く、臨床使用時に全身性の副作用が生じるリスクは低いものと考えられた。

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、雌雄ともにルリコナゾール投与に起因すると考えられる腫瘍発生数の増加は認められなかったことから、ルリコナゾールはラットの全身に対して発がん性を示さないと考えられた。非腫瘍性病変では、ルリコナゾール投与に起因すると考えられるハーダー腺の腺腔内色素増加、上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が認められたが、ハーダー腺はラット特有の組織であることから、ヒトへ外挿した場合、毒性学的に問題にならないと考えられた。また、マウス中期皮膚発がん性試験において、ルリコナゾールは投与部位の皮膚腫瘍の発生を増加させず、皮膚発がんプロモーション作用は認められなかったことから、ルリコナゾールはマウスの皮膚局所に対して発がん性を示さないと考えられた。さらに、ヒト皮膚に構造が類似するミニブタにルリコナゾール及び本剤を 26 週間反復塗布したとき、投与部皮膚の表皮細胞増殖の亢進が認められないことから、前がん病変の発生はないと考えられた。以上の結果から、本剤の臨床使用時の発がんリスクは低いものと考えられた。

局所刺激性試験において、本剤は、ウサギ 4 週間皮膚累積刺激性試験で基剤に起因する軽度の累積刺激性が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強及び損傷に伴う刺激性の増強は認められず、ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験では皮膚刺激性は認められなかった。

その他の毒性試験のうち皮膚感作性及び皮膚光感作性において、アジュバントを用いた条件下で本剤に皮膚感作性及び皮膚光感作性が認められたが、アジュバントを用いない条件下では認められなかったことから臨床使用時に感作される可能性は低いものと考えられた。本剤に光毒性は認められなかった。眼刺激性は、ルリコン[®]液 1%の基剤に起因する著しい刺激性が認められており、本剤においても同様の刺激性を有すると予想された。

これらの結果から、本剤の臨床使用時の安全性は担保可能と判断した。

1.5.3.3 臨床試験における成績

1.5.3.3.1 皮膚安全性試験

健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（第Ⅰ相）（試験番号：PR2699NL-P1-01、試験期間：■■■■年■■月）

健康成人男性（24例）を対象とし、0%（本剤プラセボ）、■■%、及び5%（本剤）を用い、オープンパッチテスト・光パッチテストを行った。

本薬の臨床使用において特に問題となる皮膚症状はなく、また、光毒性はないと判断された。

1.5.3.3.2 薬物動態試験

(1) 健康成人男性を対象とした薬物動態試験（第Ⅰ相）（試験番号：PR2699NL-P1-02、試験期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月）

健康成人男性〔12例（単回塗布試験：6例、反復塗布試験：6例）〕を対象とし、本剤を手足爪（爪と皮膚との境界部分を含む）20本に総量140μLの単回又は7日間反復塗布試験を行った。

本薬の単回及び反復塗布で爪及び爪周辺部の皮膚所見、全身への影響はなく忍容性は良好であった。

本剤を単回塗布したとき、血漿中ルリコナゾールは塗布後3～6時間で全例に検出され、 C_{max} は 0.10 ± 0.07 ng/mL（算術平均値±標準偏差；以下同じ）、 T_{max} は 24.0 ± 13.1 h及び AUC_{0-48h} は 2.85 ± 1.41 ng·h/mLであった。血漿中Z体濃度は全て定量下限値（0.01ng/mL）未満であった。尿中ルリコナゾール及びZ体は、全て定量下限値未満であった。

本剤を7日間反復塗布したとき、1日目塗布後3～12時間で全例に血漿中ルリコナゾールが検出され、 C_{max} は1日目に 0.06 ± 0.03 ng/mL、7日目で 0.14 ± 0.09 ng/mL、 T_{max} は1日目に 18.0 ± 6.6 h、7日目で 5.5 ± 5.2 h、また、 AUC_{0-24h} は1日目に 0.97 ± 0.36 ng·h/mL、7日目で 2.69 ± 1.25 ng·h/mLであった。トラフ値の推移から、5日目塗布以降でほぼ定常状態に達すると考えられた。血漿中Z体は、ほぼ全て定量下限値未満であった。尿中ルリコナゾール及びZ体は、全て定量下限値未満であった。爪中ルリコナゾール濃度は、両手拇指で 528.89 ± 261.07 μg/g、両足拇指で 3610.17 ± 1105.48 μg/gであった。爪中Z体濃度は、両手拇指では全て定量下限値未満、両足拇指では 72.42 μg/gであった1例を除き、全て定量下限値未満であった。

(2) 爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（第Ⅰ相^{注)}）（試験番号：SKN-08-03、試験期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月）

爪白癬患者（12例）を対象とし、本剤を塗布した時の爪内への移行性を確認する試験を行った。

本試験では、本剤を1日1回治験対象罹患爪（第Ⅰ趾爪）とその周辺部に5週間適量塗布し、爪中ルリコナゾール及びZ体濃度を、治験薬塗布開始1週間後、5週間後、及び9週間後（治験薬塗布終了4週間後）に測定した。ルリコナゾールは治験薬塗布開始1週間後から検出され、5週間後の 16439.42 ± 9985.651 μg/gが最も高く、9週間後でも検出されたが、大きく減少した。Z体濃度は、ルリコナゾール濃度よりも低かったが、治験薬塗布開始1週間後から検出され、9週間後の 132.694 ± 139.094 μg/g

が最も高かった。

安全性評価では、有害事象及び副作用を発現した症例はいなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び副作用の発現も認められず、本剤の高い安全性が示された。

1.5.3.3.3 比較臨床試験

爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（第 III 相）（試験番号：SKN-08-01、試験期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月）

爪白癬患者（293 例）を対象とし、本剤の有効性及び安全性を本剤プラセボと比較する試験を行った。

本試験では、本剤及び本剤プラセボを 1 日 1 回 48 週間、治験対象罹患爪とその周辺部に適量を塗布した。また、48 週時点での治癒症例については、塗布終了 4 週間後に後観察を実施した。

有効性について、主要評価項目である治験薬塗布開始 48 週後の爪白癬治癒率は、本剤群 14.9%（29/194 例）、本剤プラセボ群 5.1%（5/99 例）であり、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた（ $P=0.012$ 、Fisher の直接確率法）。

安全性について、副作用の発現状況は、本剤群 55 件 44 例（22.7%）及び本剤プラセボ群 6 件 4 例（4.0%）であり、発現率の投与群間の差は 18.6%（95%信頼区間：11.6～25.7）であった。また、死亡・その他の重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。程度が高度の副作用は、本剤群で 6 件 6 例（3.1%）であった。

これらの結果から、本剤は、爪白癬に対して有効であり、安全性及び忍容性も良好であることが確認された。

1.5.3.3.4 その他参考試験

LAMP 法と真菌培養法の相関性試験（試験番号：SKN-08-02、試験期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月）

爪白癬患者（100 例）を対象とし、LAMP 法（遺伝子増幅法）と真菌培養法の相関性を確認する試験を行った。

本試験では、真菌培養法において *Trichophyton rubrum* 又は *Trichophyton mentagrophytes* が同定されたときを陽性として、真菌培養法陽性検体に対する LAMP 法陽性検体の割合を算出した。真菌培養法において陽性であった 59 例全例が LAMP 法においても陽性を示し、真菌培養法陽性一致率は 100%であった（95%信頼区間：95.0%～100.0%）。

これらの結果から、真菌培養法と真菌学的検査 LAMP 法の相関性は高いことが確認された。

1.5.3.4 申請内容

本剤の効能・効果及び用法・用量について、以下のとおり製造販売承認申請を行う。

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：1 日 1 回罹患爪全体に塗布する

1.5.4 参考文献

- 1) 渡辺晋一. 爪白癬の診断と治療. 医薬の門. 2005; 45(5): 62-65.
- 2) 渡辺晋一, 望月隆, 五十棲健ほか. 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(3): 289-300.
- 3) 毛利忍, 渡辺晋一, 楠俊雄ほか. 爪白癬治療についてー日本医真菌学会標準化委員会提案 2007ー. 日本医真菌学会雑誌. 2008; 49(1): 1-3.
- 4) Robert DT, Taylor WD, Boyle J. British Association of Dermatologists: Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 148: 402-410.
- 5) 清佳浩. 2006 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Med Mycol J. 2012; 53(3): 185-192.
- 6) 西本勝太郎. 2002 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Jpn J Med Mycol. 2006; 47: 103-111.
- 7) 渡辺晋一 編. 爪真菌症の概略. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.
- 8) Lubeck DP, Patrick DL, McNulty P, et al. Quality of life of persons with onychomycosis. Qual Life Res. 1993; 2(5): 341-348.
- 9) 渡辺晋一 編. 爪真菌症の治療. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 109-120.
- 10) ルリコン[®]クリーム 1% / 液 1% / 軟膏 1% 医薬品インタビューフォーム (株式会社ポーラファーマ; 2013 年 5 月改訂)

1.5.5 開発の経緯図

ライセンス契約			
製剤 開発	製剤検討		
	製造法検討		
	規格及び試験方法の検討		
	安定性試験		
非臨床 試験	薬理試験		
	薬物 動態 試験	分析法	
		吸収	
		分布	
	毒性 試験	反復投与毒性試験	
		がん原性 試験	中期がん原性試験
			長期がん原性試験
局所刺激性試験			
その他の試験			
臨床 試験	皮膚安全性試験		
	薬物動態試験		
	比較臨床試験		
	LAMP 法と培養法の相関性試験 (非 GCP 試験)		

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

C T D

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.6 外国における使用状況等
に関する資料

佐藤製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における製造販売承認状況

本剤はルリコナゾールを5%含有した外用液剤（以下、本剤）であるが、本剤は海外にて製造販売承認を取得した実績はない。

本剤の有効成分であるルリコナゾールを1%含有した外用剤が、2005年に日本で承認されて以降、世界5カ国で承認を取得している。

世界各国における承認状況を表1.6.1-1に示した（2015年8月現在）。

表 1.6.1-1 世界各国における承認状況（2015年8月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能効果	用法用量
日本	ルリコン [®] クリーム1%	クリーム・1%	2005年 4月11日	白癬： 足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 患部に塗 布する。
	ルリコン [®] 液1%	液・1%	2013年 2月26日	カンジダ症： 指間びらん症、間擦疹 癬風	
	ルリコン [®] 軟膏1%	軟膏・1%			
インド	LULIFIN [®] CREAM	クリーム・1%	2009年 6月5日	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布
	LULIFIN [®] LOTION	液・1%	2011年 12月19日	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布
中国	路利特 [®]	クリーム・1%	2012年 6月27日	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布
米国	LUZU [™]	クリーム・1%	2013年 11月14日	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布
ガボン 共和国	未確定	クリーム・1%	2014年3月 (未上市)	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布
コンゴ 共和国	未確定	クリーム・1%	2014年9月 (未上市)	足白癬、体部白癬、 股部白癬	1日1回 適量塗布

1.6.2 代表的な添付文書（原文と和訳）

1.6.2.1 米国添付文書（2014年3月改訂）原文

代表的な添付文書として米国で承認されている添付文書(2014年3月改訂)の原文を添付する。

LUZU™ (luliconazole) Cream, 1%

Rev. 03/14

140258 / 9386400

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LUZU safely and effectively. See full prescribing information for LUZU.

LUZU (luliconazole) Cream, 1% for topical use

Initial U.S. Approval: 2013

INDICATIONS AND USAGE

LUZU (luliconazole) Cream, 1% is an azole antifungal indicated for the topical treatment of interdigital tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis caused by the organisms *Trichophyton rubrum* and *Epidermophyton floccosum*, in patients 18 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

• For topical use only. Not for ophthalmic, oral, or intravaginal use. (2)

• Interdigital Tinea Pedis: LUZU Cream, 1% should be applied to the affected and immediate surrounding area(s) once a day for two weeks. (2)

• Tinea Cruris and Tinea Corporis: LUZU Cream, 1% should be applied to the affected skin and immediate surrounding area(s) once a day for one week. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cream, 1% (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions observed in clinical trials were application site reactions, which occurred in less than 1% of subjects. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Medicus, a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC at 1-800-321-4576 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Post-Marketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use

- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
 - 12.4 Microbiology
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
 - 14.1 Interdigital Tinea Pedis
 - 14.2 Tinea Cruris
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LUZU (luliconazole) Cream, 1% is indicated for the topical treatment of interdigital tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis caused by the organisms *Trichophyton rubrum* and *Epidermophyton floccosum*, in patients 18 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical use only. LUZU Cream, 1% is not for ophthalmic, oral, or intravaginal use.

- When treating interdigital tinea pedis, a thin layer of LUZU Cream, 1% should be applied to the affected area and approximately 1 inch of the immediate surrounding area(s) once daily for two (2) weeks.
- When treating tinea cruris or tinea corporis, LUZU Cream, 1% should be applied to the affected area and approximately 1 inch of the immediate surrounding area(s) once daily for one (1) week.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cream, 1%. Each gram of LUZU Cream, 1% contains 10 mg of luliconazole in a white cream base.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug, and may not reflect the rates observed in practice.

In three Phase 3 clinical trials, 616 subjects were exposed to LUZU Cream, 1%: 305 with interdigital tinea pedis and 311 subjects with tinea cruris. Subjects with interdigital tinea pedis or tinea cruris applied LUZU Cream, 1% or vehicle cream once daily for 14 days or 7 days, respectively, to affected and adjacent areas. During clinical trials with LUZU Cream, 1% the most common adverse reactions were application site reactions which occurred in less than 1% of subjects in both the LUZU and vehicle arms. Most adverse reactions were mild in severity.

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of luliconazole cream, 1%: contact dermatitis and cellulitis. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

7 DRUG INTERACTIONS

The potential of luliconazole to inhibit cytochrome P-450 (CYP) enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 was evaluated *in vitro*. Based on *in vitro* assessment, luliconazole at therapeutic doses, particularly when applied to patients with moderate to severe tinea cruris, may inhibit the activity of CYP2C19 and CYP3A4. However, no *in vivo* drug interaction trials have been conducted to evaluate the effect of luliconazole on other drugs that are substrates of CYP2C19 and CYP3A4.

Luliconazole is not expected to inhibit CYPs 1A2, 2C9 and 2D6 based on *in vitro* assessment. The induction potential of luliconazole on CYP enzymes has not been evaluated.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies of LUZU Cream, 1% in pregnant women. LUZU Cream, 1% should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

The animal multiples of human exposure calculations were based on daily dose body surface area (BSA) comparisons (mg/m²) for the reproductive toxicology studies described in this section and in Section 13.1. The Maximum Recommended Human Dose (MRHD) was set at 8 g 1% cream per day (1.33 mg/kg/day for a 60 kg individual which is equivalent to 49.2 mg/m²/day).

Systemic embryofetal development studies were conducted in rats and rabbits. Subcutaneous doses of 1, 5 and 25 mg/kg/day luliconazole were administered during the period of organogenesis (gestational days 7-17) to pregnant female rats. No treatment related effects on maternal toxicity or malformations were noted at 25 mg/kg/day (3 times the MRHD based on BSA comparisons). Increased incidences of skeletal variation (14th rib) were noted at 25 mg/kg/day. No treatment related effects on skeletal variation were noted at 5 mg/kg/day (0.6 times the MRHD based on BSA comparisons).

Subcutaneous doses of 4, 20 and 100 mg/kg/day luliconazole were administered during the period of organogenesis (gestational days 6-18) to pregnant female rabbits. No treatment related effects on maternal toxicity, embryofetal toxicity or malformations were noted at 100 mg/kg/day (24 times the MRHD based on BSA comparisons).

In a pre- and post-natal development study in rats, subcutaneous doses of 1, 5 and 25 mg/kg/day luliconazole were administered from the beginning of organogenesis (gestation day 7) through the end of lactation (lactation day 20). In the presence of maternal toxicity, embryofetal toxicity (increased prenatal pup mortality, reduced live litter sizes and increased postnatal pup mortality) was noted at 25 mg/kg/day. No embryofetal toxicity was noted at 5 mg/kg/day (0.6 times the MRHD based on BSA comparisons). No treatment effects on postnatal development were noted at 25 mg/kg/day (3 times the MRHD based on BSA comparisons).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether luliconazole is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when LUZU Cream, 1% is administered to women who are breastfeeding.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LUZU Cream, 1% in pediatric patients have not been established. The number of pediatric patients ≥12 years of age were too small to adequately assess safety and efficacy.

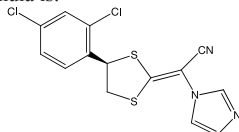
8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of LUZU Cream, 1%, 8 percent were 65 and over, while 1.4 percent were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

11 DESCRIPTION

LUZU (luliconazole) Cream, 1% contains 1% luliconazole, an azole antifungal agent, in a white cream for topical application.

Luliconazole is (2E)-2-(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-2-imidazol-1-ylacetonitrile. Its structural formula is:



The molecular formula is C₁₄H₉Cl₂N₃S₂ with a molecular weight of 354.28. Luliconazole is the R-enantiomer and contains one chiral center. The double bond adjacent to the dithiolane group is in the E configuration.

LUZU Cream, 1% contains 10 mg of luliconazole per gram of cream in a vehicle consisting of benzyl alcohol, butylated hydroxytoluene, cetostearyl alcohol, isopropyl myristate, medium-chain triglycerides, methylparaben, polysorbate 60, propylene glycol, purified water, and sorbitan monostearate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LUZU Cream, 1% is an azole antifungal [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

At therapeutic doses, LUZU Cream, 1% is not expected to prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Luliconazole is the R enantiomer of a chiral molecule. The potential for inter-conversion between R and S enantiomers in humans has not been assessed. Information on the pharmacokinetics of luliconazole presented below refers to both R enantiomer and S enantiomer, if any, combined.

Luliconazole is >99% protein bound in plasma.

In a pharmacokinetic trial, 12 subjects with moderate to severe tinea pedis and 8 subjects with moderate to severe tinea cruris applied a mean daily amount of approximately 3.5 grams of LUZU Cream, 1% to the affected and surrounding areas once daily for 15 days. Plasma concentrations of luliconazole on Day 15 were measurable in all subjects and fluctuated little during the 24 hour interval. In subjects with tinea pedis, the mean ± SD of the maximum concentration (C_{max}) was 0.40 ± 0.76 ng/mL after the first dose and 0.93 ± 1.23 ng/mL after the final dose. The mean time to reach C_{max} (T_{max}) was 16.9 ± 9.39 hours after the first dose and 5.8 ± 7.61 hours after the final dose. Exposure to luliconazole, as expressed by area under the concentration time curve (AUC₀₋₂₄) was 6.88 ± 14.50 ng*hr/mL after the first dose and 18.74 ± 27.05 ng*hr/mL after the final dose. In subjects with tinea cruris, the mean ± SD C_{max} was 4.91 ± 2.51 ng/mL after the first dose and 7.36 ± 2.66 ng/mL after the final dose. The mean T_{max} was 21.0 ± 5.55 hours after the first dose and 6.5 ± 8.25 hours after the final dose. Exposure to luliconazole, as expressed by AUC₀₋₂₄ was 85.1 ± 43.69 ng*hr/mL after the first dose and 121.74 ± 53.36 ng*hr/mL after the final dose.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Luliconazole is an antifungal that belongs to the azole class. Although the exact mechanism of action against dermatophytes is unknown, luliconazole appears to inhibit ergosterol synthesis by inhibiting the enzyme lanosterol demethylase. Inhibition of this enzyme's activity by azoles results in decreased amounts of ergosterol, a constituent of fungal cell membranes, and a corresponding accumulation of lanosterol.

Mechanism of Resistance

To date, a mechanism of resistance to luliconazole has not been described.

LUZU Cream, 1% has been shown to be active against most isolates of the following fungi, both *in vitro* and in clinical infections as described in the INDICATIONS AND USAGE section:

Trichophyton rubrum
Epidermophyton floccosum

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies to evaluate the carcinogenic potential of LUZU Cream, 1% have not been conducted.

Luliconazole revealed no evidence of mutagenic or clastogenic potential based on the results of two *in vitro* genotoxicity tests (Ames assay and Chinese hamster lung cell chromosomal aberration assay) and one *in vivo* genotoxicity test (mouse bone marrow micronucleus test).

In a fertility study in rats, subcutaneous doses of 1, 5 and 25 mg/kg/day luliconazole were administered prior to and during mating and through early pregnancy. Treatment related effects on reproductive function were noted in females (decreased live embryos and decreased corpus luteum) at 5 and 25 mg/kg/day and males (decreased sperm counts) at 25 mg/kg/day. No treatment related effects on fertility or reproductive function were noted at 1 mg/kg/day (0.1X MRHD based on BSA comparisons).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Interdigital Tinea Pedis

The safety and efficacy of LUZU (luliconazole) Cream, 1% was evaluated in two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-center clinical trials in 423 subjects with a clinical and culture-confirmed diagnosis of interdigital tinea pedis. Subjects were randomized to receive LUZU Cream, 1% or vehicle. Subjects applied either LUZU Cream, 1% or vehicle cream to the entire area of the forefeet including all interdigital web spaces and approximately 2.5 cm (1 in) of the surrounding area of the foot once daily for 14 days.

The mean age of the study population was 41 years; 82% were male; 53% were White and 40% were Black or African American. Signs and symptoms of tinea pedis (erythema, scaling, and pruritus), KOH exam and dermatophyte culture were assessed at baseline, end-of-treatment (Day 14), 2 and 4 weeks post-treatment.

Overall treatment success was defined as complete clearance (clinical cure and mycological cure) at 4 weeks post-treatment. LUZU Cream, 1% demonstrated complete clearance in subjects with interdigital tinea pedis. Treatment outcomes at 4 weeks post-treatment are summarized in Table 1.

Table 1: Efficacy Results at 4 Weeks Post-treatment – Interdigital Tinea Pedis

	Study 1		Study 2	
	LUZU Cream, 1% N=106 n (%)	Vehicle Cream N=103 n (%)	LUZU Cream, 1% N=107 n (%)	Vehicle Cream N=107 n (%)
Complete Clearance ¹	28 (26%)	2 (2%)	15 (14%)	3 (3%)
Effective Treatment ²	51 (48%)	10 (10%)	35 (33%)	16 (15%)
Clinical Cure ³	31 (29%)	8 (8%)	16 (15%)	4 (4%)
Mycological Cure ⁴	66 (62%)	18 (18%)	60 (56%)	29 (27%)

¹ Proportion of subjects who achieved both clinical cure and mycological cure

² Negative KOH and culture and at most mild erythema and/or scaling and no pruritus

³ Absence of erythema, scaling and pruritus

⁴ Negative KOH and negative fungal culture

14.2 Tinea Cruris

The safety and efficacy of LUZU (luliconazole) Cream, 1% was evaluated in a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-center clinical trial in 256 subjects with a clinical and culture confirmed diagnosis of tinea cruris. Subjects were randomized to receive LUZU Cream, 1% or vehicle. Subjects applied either LUZU Cream, 1% or vehicle cream to the affected area and approximately 2.5 cm (1 in) of the surrounding area once daily for 7 days.

The mean age of the study population was 40 years; 83% were male; 58% were White and 34% were Black or African American. Signs and symptoms of tinea cruris (erythema, scaling, and pruritus), positive KOH exam and dermatophyte culture were assessed at baseline, end-of-treatment (Day 7), 2 and 3 weeks post-treatment.

Overall treatment success was defined as complete clearance (clinical cure and mycological cure) at 3 weeks post-treatment. LUZU Cream, 1% demonstrated complete clearance in subjects with tinea cruris. Treatment outcomes at 3 weeks post treatment are summarized in Table 2.

Table 2. Efficacy Results at 3 Weeks Post-treatment - Tinea Cruris

	LUZU Cream, 1% N=165 n (%)	Vehicle Cream N=91 n (%)
Complete Clearance ¹	35 (21%)	4 (4%)
Effective Treatment ²	71 (43%)	17 (19%)
Clinical Cure ³	40 (24%)	6 (7%)
Mycological Cure ⁴	129 (78%)	41 (45%)

¹ Proportion of subjects who achieved both clinical cure and mycological cure

² Negative KOH and culture and at most mild erythema and/or scaling and no pruritus

³ Absence of erythema, scaling and pruritus

⁴ Negative KOH and negative fungal culture

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LUZU (luliconazole) Cream, 1% is a white cream supplied in tubes as follows:
30 g (NDC 99207-850-30)
60 g (NDC 99207-850-60)

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see *USP Controlled Room temperature*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

• Inform patients that LUZU Cream, 1% is for topical use only. LUZU Cream, 1% is not intended for intravaginal or ophthalmic use.

Manufactured for:

Medicis, a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC, Bridgewater, NJ 08807

Manufactured by:

DPT Laboratories, Ltd., San Antonio, TX 78215

Product of Japan

Rev. 03/14

140258
9386400

PATIENT INFORMATION

**LUZU (loo-zoo)
(luliconazole) Cream, 1%**

Important information: LUZU Cream is for use on skin only. Do not get LUZU Cream near or in your eyes, mouth or vagina.

What is LUZU Cream?

LUZU Cream is a prescription medicine used on the skin (topical) to treat athlete's foot that is between the toes (interdigital tinea pedis), jock itch (tinea cruris), and ringworm (tinea corporis) in people 18 years of age and older.

It is not known if LUZU Cream is safe and effective in children.

What should I tell my doctor before using LUZU Cream?

Before using LUZU Cream, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LUZU Cream will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LUZU Cream passes into your breast milk.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use LUZU Cream?

- Use LUZU Cream exactly as your doctor tells you to use it.
- If you have athlete's foot (tinea pedis), apply a thin layer of LUZU Cream to the affected skin areas and to about 1 inch of the surrounding healthy skin 1 time a day for 2 weeks.
- If you have jock itch (tinea cruris) or ringworm (tinea corporis), apply LUZU Cream to the affected skin areas and to about 1 inch of the surrounding healthy skin 1 time a day for 1 week.
- Wash your hands after you apply LUZU Cream.

What are the possible side effects of LUZU Cream?

LUZU Cream may cause skin reactions at the treatment site. Skin irritation may happen with LUZU Cream. Tell your doctor if you have any skin reactions on the areas of your skin treated with LUZU Cream.

These are not all the possible side effects of LUZU Cream.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of LUZU Cream

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet.

You can ask your pharmacist or doctor for information about LUZU Cream that is written for health professionals. Do not use LUZU Cream for a condition for which it was not prescribed. Do not give LUZU Cream to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

What are the ingredients in LUZU Cream?

Active ingredient: luliconazole

Inactive ingredients: benzyl alcohol, butylated hydroxytoluene, cetostearyl alcohol, isopropyl myristate, medium-chain triglycerides, methylparaben, polysorbate 60, propylene glycol, purified water, sorbitan monostearate

Manufactured for: Medicis, a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC,
Bridgewater, NJ 08807

Manufactured by: DPT Laboratories, Ltd., San Antonio, TX 78215

Product of Japan

For more information call 1-800-321-4576.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Rev. 03/14

140258
9386400

1.6.2.2 米国添付文書（2014年3月改訂）和訳

米国添付文書（2014年3月改訂）和訳を添付する。

LUZU™
(ルリコナゾール) クリーム 1%
2014 年 3 月改訂 140258 / 9386400

処方情報の要点

以下の要点には、LUZU を安全かつ有効に使用する上で必要な全ての情報が含まれるわけではない。LUZU の詳細処方情報を参照すること。

局所用 LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1%
米国における初回承認：2013 年

効能・効果

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1% は、18 歳以上の患者の *Trichophyton rubrum* 及び *Epidermophyton floccosum* を病原体とする趾間型足白癬、股部白癬及び体部白癬の局所治療を適応とするアゾール系抗真菌薬である。(1)

用法・用量

・局所用。眼、口腔又は腔内には使用しないこと。(2)

- ・趾間型足白癬：患部及びその周囲に LUZU クリーム 1% を 1 日 1 回 2 週間塗布する。(2)
- ・股部白癬及び体部白癬：患部及びその周囲に LUZU クリーム 1% を 1 日 1 回 1 週間塗布する。(2)

剤形・含量

クリーム 1% (3)

禁忌

なし。(4)

副作用

臨床試験において最も高頻度に発現した副作用は適用部位反応で、被験者の 1%未満に発現した。(6.1)

副作用が疑われる事象は、Valeant Pharmaceuticals North America LLC の一部門である Medicis (1-800-321-4576) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

患者相談情報及び FDA が承認した患者向け添付文書はセクション 17 を参照すること。

2014 年 3 月改訂

詳細処方情報：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験における経験
 - 6.2 市販後使用経験
- 7 薬物相互作用
- 8 特殊集団への投与
 - 8.1 妊婦への投与
 - 8.3 授乳婦への投与
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与

- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.4 微生物学
- 13 非臨床毒性試験
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床試験
 - 14.1 趾間型足白癬
 - 14.2 股部白癬
- 16 包装/貯法及び取扱い上の注意
- 17 患者相談情報

*詳細処方情報で省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

詳細処方情報

1 効能・効果

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1% は、18 歳以上の患者の *Trichophyton rubrum* 及び *Epidermophyton floccosum* を病原体とする趾間型足白癬、股部白癬及び体部白癬の局所治療を適応とするアゾール系抗真菌薬である。

2 用法・用量

局所用。眼、口腔又は腔内には使用しないこと。
・趾間型足白癬の治療には、LUZU クリーム 1% を 1 日 1 回 2 週間、患部及びその周囲約 1 インチに薄く塗布する。
・股部白癬及び体部白癬の治療には、LUZU クリーム 1% を 1 日 1 回 1 週間、患部及びその周囲約 1 インチに塗布する。

3 剤形・含量

1% クリーム。LUZU クリーム 1% は、1 g 中にルリコナゾール 10 mg 及び白色クリーム基剤を含有する。

4 禁忌

なし。

6 副作用

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は、多様な条件下で実施されるため、ひとつの医薬品の臨床試験で観察される副作用発現率は、他の医薬品の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず、実際の診療で観察される副作用率を反映しているわけではない。

第 III 相試験 3 試験において、616 名の被験者に LUZU クリーム 1% を投与した。被験者の内訳は、趾間型足白癬が 305 名、股部白癬が 311 名であった。LUZU クリーム 1% 又は基剤クリームを趾間型足白癬又は股部白癬のある被験者にそれぞれ 14 日間又は 7 日間、1 日 1 回、患部及び隣接部に塗布した。LUZU クリーム 1% の臨床試験中に最も高頻度で発現した有害事象は適用部位反応で、LUZU 群及び基剤群のいずれも 1%未満の被験者に発現した。ほとんどの副作用の重症度は軽度であった。

6.2 市販後使用経験

ルリコナゾールクリーム 1% の製造販売後の使用中に特定された副作用は接触性皮膚炎及び蜂巣炎であった。これらの自発的に報告された副作用は、母集団の規模が不明であるため、発現頻度の確実な推定又は薬剤投与との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

7 薬物相互作用

ルリコナゾールのシトクロム P-450 (CYP) 酵素 1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の阻害能を *in vitro* で評価した。*In vitro* 評価によれば、治療用量のルリコナゾールは、特に中等度から重度の股部白癬患者に塗布した場合、CYP2C19 及び CYP3A4 の活性を阻害する可能性がある。しかし、CYP2C19 及び CYP3A4 の基質である他の薬剤に対するルリコナゾールの効果を評価した *in vivo* 薬物相互作用試験は実施

されていない。
In vitro 評価によれば、ルリコナゾールが CYP1A2、2C9 及び 2D6 を阻害するとは考えられない。ルリコナゾールの CYP 酵素誘導能は評価していない。

8 特殊集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠危険度分類 C。

妊娠女性を対象にした LUZU クリーム 1% の適切な比較試験はない。妊娠中は、胎児への潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合にのみ LUZU クリーム 1% を使用しなければならない。

ヒトへの曝露として、本セクション及びセクション 13.1 に記載された生殖発生毒性試験の 1 日投与量の体表面積 (BSA) 換算 (mg/m²) に基づく倍数で換算した。最大推奨臨床用量 (MRHD) は、1 日あたり 1% クリーム 8 g に設定した (体重 60 kg の場合は 1.33 mg/kg/日又は 49.2 mg/m²/日)。

ラット及びウサギで全身性の胚胎児発生試験を実施した。器官形成期 (妊娠 7~17 日目) の妊娠雌ラットにルリコナゾール 1、5 及び 25 mg/kg/日を皮下投与した。25 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 3 倍) では、母体毒性又は奇形に対する影響はなかった。25 mg/kg/日で骨格変異 (第 14 肋骨) の発現率の増加が認められた。5 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 0.6 倍) では、骨格変異に対する影響は認められなかった。

器官形成期 (妊娠 6~18 日目) の妊娠雌ウサギにルリコナゾール 4、20 及び 100 mg/kg/日を皮下投与した。100 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 24 倍) では、母体毒性、胚胎児毒性又は奇形に対する影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生試験において、器官形成期開始 (妊娠 7 日目) から授乳終了 (授乳 20 日目) までにルリコナゾール 1、5 及び 25 mg/kg/日を皮下投与した。25 mg/kg/日、母体毒性が存在する場合に胚胎児毒性 (仔ラットの出生前死亡数増加、生産仔数減少及び仔ラットの出生後死亡数増加) が認められた。5 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 0.6 倍) では胚胎児毒性は認められなかった。25 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 3 倍) では出生後の発達に対する影響は認められなかった。

8.3 授乳婦への投与

ルリコナゾールが母乳中に排泄されるかは不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に排泄されるため、授乳婦への LUZU クリーム 1% を投与は慎重に行わなければならない。

8.4 小児への投与

小児患者における LUZU クリーム 1% の安全性及び有効性は確立していない。12 歳以上の小児患者は少数であったため、安全性及び有効性を適切に評価できなかった。

8.5 高齢者への投与

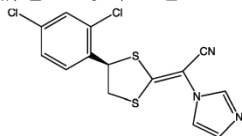
LUZU クリーム 1%の臨床試験の全被験者の8%が65歳以上、1.4%が75歳以上であった。これらの被験者とより若年の被験者の安全性又は有効性に全体的な差は認められず、他に報告された臨床試験においても高齢者と若年患者に反応の差は認められなかったが、一部の高齢者における高い感受性を除外することはできない。

11 性状

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1%は、局所用白色クリーム中にアゾール系抗真菌薬であるルリコナゾールを1%含有している。

ルリコナゾールの化学名は、

(2E)-2-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-2-imidazol-1-ylacetone nitrile である。構造式は以下の通り：



分子式は $C_{14}H_9Cl_2N_3S_2$ 、分子量は 354.28 である。ルリコナゾールは、R-鏡像異性体で、1個の不斉中心をもつ。ジチオラン基に隣接する二重結合は E 配置にある。

LUZU クリーム 1%は、ベンジルアルコール、ジブチルヒドロキシトレン、セトステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、メチルパラベン、ポリソルベート 60、プロピレングリコール、精製水及びモノステアリン酸ソルビタンからなる基剤にクリーム 1 g あたり 10 mg のルリコナゾールが含まれている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

LUZU クリーム 1%は、アゾール系抗真菌薬である[臨床薬理 (12.4)]を参照すること。]

12.2 薬力学

治療用量の LUZU クリーム 1%が、臨床的に意義のある程度の QTc 延長を起こすとは考えられない。

12.3 薬物動態

ルリコナゾールは、キラル分子の R 鏡像異性体である。ヒトの R 及び S 鏡像異性体の相互変換能は評価していない。以下のルリコナゾールの薬物動態に関する情報は、R 鏡像異性体及び S 鏡像異性体、該当する場合はそれらを合わせたものに関する情報である。

ルリコナゾールの血漿蛋白結合率は99%を超える。

薬物動態試験 1 試験において、中等度から重度の足白癬患者 12 名及び中等度から重度の股部白癬患者 8 名を対象に、LUZU クリーム 1% 1 日平均約 3.5 g を 1 日 1 回 15 日間患部及びその周囲に塗布した。15 日目の血漿中ルリコナゾール濃度は、全被験者で測定可能であり、24 時間内の変動はほとんどなかった。足白癬患者の初回投与後の最高濃度 (C_{max}) の平均値 \pm SD は 0.40 ± 0.76 ng/mL、最終投与後は 0.93 ± 1.23 ng/mL であった。 C_{max} 到達時間 (T_{max}) の平均値は、初回投与後 16.9 \pm 9.39 時間、最終投与後 5.8 \pm 7.61 時間であった。ルリコナゾールへの曝露を表す血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-24}) は、初回投与後 6.88 ± 14.50 ng*hr/mL、最終投与後 18.74 ± 27.05 ng*hr/mL であった。股部白癬患者の C_{max} の平均値 \pm SD は、初回投与後 4.91 ± 2.51 ng/mL、最終投与後 7.36 ± 2.66 ng/mL であった。平均 T_{max} は、初回投与後 21.0 ± 5.55 時間、最終投与後 6.5 ± 8.25 時間であった。ルリコナゾールへの曝露を表す AUC_{0-24} は、初回投与後 85.1 ± 43.69 ng*hr/mL、最終投与後 121.74 ± 53.36 ng*hr/mL であった。

12.4 微生物学

作用機序

ルリコナゾールは、アゾール系抗真菌薬である。皮膚糸状菌に対する正確な作用機序は不明であるが、ルリコナゾールは、ラノステロールデメチラーゼを阻害してエルゴステロールの合成を阻害すると考えられる。アゾール系によるこの酵素活性の阻害により、真菌の細胞膜の構成成分のひとつであるエルゴステロールの量が低下し、それに対応してラノステロールが蓄積する。

耐性機序

現在まで、ルリコナゾールの耐性機序は明らかになっていない。

効能・効果セクションで説明した通り、LUZU クリーム 1%は、*in vitro* においても臨床感染においても通りの真菌のほとんどの分離株に対する活性を有する：

Trichophyton rubrum
Epidermophyton floccosum

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

LUZU クリーム 1%のがん原性を評価する長期試験は、実施していない。

In vitro の遺伝毒性試験 2 試験 (エームス試験及びチャイニーズハムスター肺細胞染色体異常試験) 及び *in vivo* の遺伝毒性試験 1 試験 (マウス骨髄小核試験) の結果から、ルリコナゾールには変異原性又は染色体異常誘発性のエビデンスがないことが明らかになった。

ラットの受胎能試験では、交配前、交配中及び早期妊娠中にルリコナゾール 1、5 及び 25 mg/kg/日 を皮下投与した。生殖機能に対する影響が、雌では 5 及び 25 mg/kg/日 (生存胚の減少及び黄体の減少)、雄では 25 mg/kg/日 で認められた (精子数の減少)。1 mg/kg/日 (BSA 換算で MRHD の 0.1 倍) では、受胎能又は生殖機能に対する影響は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 趾間型足白癬

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1%の安全性及び有効性を、趾間型足白癬と臨床診断され、培養により確定診断された被験者 423 名を対象にした無作為化二重盲検基剤対照多施設共同臨床試験 2 試験で評価した。被験者を LUZU クリーム 1%群又は基剤群に無作為に割り付けた。被験者は、LUZU クリーム 1%又は基剤クリームを、全趾間部を含む足の前部全体とその周囲約 2.5 cm (1 インチ) に 1 日 1 回 14 日間塗布した。

試験対象者の平均年齢は 41 歳で、男性が 82%であった。白人が 53%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 40%であった。足白癬の徴候及び症状 (紅斑、鱗屑及びそう痒症)、KOH 検査及び皮膚糸状菌培養をベースライン時、治療終了時 (14 日目)、治療の 2 及び 4 週間後に評価した。

全体的な治療の成功は、治療 4 週間後の完全消失 (臨床的治癒及び真菌学的治癒) と定義した。LUZU クリーム 1%により、趾間型足白癬を有する被験者に完全消失が認められた。治療 4 週間後の結果を表 1 に示す。

表 1: 治療 4 週間後の有効性の結果—趾間型足白癬

	試験 1		試験 2	
	LUZU クリーム 1% N=106 n (%)	基剤クリーム N=103 n (%)	LUZU クリーム 1% N=107 n (%)	基剤クリーム N=107 n (%)
完全消失 ¹	28 (26%)	2 (2%)	15 (14%)	3 (3%)
効果的治療 ²	51 (48%)	10 (10%)	35 (33%)	16 (15%)
臨床的治癒 ³	31 (29%)	8 (8%)	16 (15%)	4 (4%)
真菌学的治癒 ⁴	66 (62%)	18 (18%)	60 (56%)	29 (27%)

¹ 臨床的治癒及び真菌学的治癒の両方を達成した被験者の割合

² KOH 及び培養陰性で、軽度の紅斑及び/又は鱗屑はあるが、そう痒症はない。

³ 紅斑、鱗屑及びそう痒症がない。

⁴ KOH 陰性かつ真菌培養陰性。

14.2 股部白癬

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1%の安全性及び有効性を、股部白癬と臨床的に診断され、培養により確定診断された被験者 256 名を対象に無作為化二重盲検基剤対照多施設共同臨床試験 1 試験で評価した。被験者を LUZU クリーム 1%群又は基剤群に無作為に割り付けた。被験者は、LUZU クリーム 1%又は基剤を患部及びその周囲約 2.5 cm (1 インチ) に 1 日 1 回 7 日間塗布した。

試験対象者の平均年齢は 40 歳、男性が 83%であった。白人 58%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 34%であった。足白癬の徴候及び症状 (紅斑、鱗屑及びそう痒症)、KOH 検査陽性及び皮膚糸状菌培養をベースライン時、治療終了時 (7 日目)、治療の 2 週間後及び 3 週間後に評価した。

全体的な治療の成功は、治療 3 週間後の完全消失 (臨床的治癒及び真菌学的治癒) と定義した。LUZU クリーム 1%により、股部白癬を有する被験者に完全消失が認められた。治療 3 週間後の結果を表 2 に示す。

表 2. 治療 3 週間後の有効性の結果—股部白癬

	LUZU クリーム 1% N=165 n (%)	基剤クリーム N=91 n (%)
完全消失 ¹	35 (21%)	4 (4%)
効果的治療 ²	71 (43%)	17 (19%)
臨床的治癒 ³	40 (24%)	6 (7%)
真菌学的治癒 ⁴	129 (78%)	41 (45%)

¹ 臨床的治癒及び真菌学的治癒の両方を達成した被験者の割合

² KOH 及び培養陰性で、軽度の紅斑及び/又は鱗屑はあるが、そう痒症はない。

³ 紅斑、鱗屑及びそう痒症がない。

⁴ KOH 陰性かつ真菌培養陰性。

16 包装/貯法及び取扱い上の注意

LUZU (ルリコナゾール) クリーム 1%は、以下のチューブ入りの白色クリームである。

30 g (NDC 99207-850-30)

60 g (NDC 99207-850-60)

20°C~25°C (68°F~77°F) で保存すること。15°C~30°C (59°F~86°F) の逸脱は認められる[USP の Controlled Room temperature を参照]。

17 患者相談情報

FDA 承認の患者向け添付文書 (患者情報) を参照すること。

・ LUZU クリーム 1%は局所用であることを患者に説明する。LUZU クリーム 1%は、腔内又は眼に使用してはならない。

販売: Valeant Pharmaceuticals North America LLC の一部門である Medicis, Bridgewater, NJ 08807

製造:

DPT Laboratories, Ltd., San Antonio, TX 78215

Product of Japan
2014 年 3 月改訂

140258
9386400

患者情報

**LUZU (loo-zoo)
(ルリコナゾール) クリーム 1%**

重要情報 : LUZU クリームは皮膚用です。LUZU クリームを眼、口又は膣の付近又は中に入れてください。

LUZU クリームとは何ですか。

LUZU クリームは、18 歳以上を対象にした足指間の水虫（趾間型足白癬）、いんきん（股部白癬）及びたむし（体部白癬）を治療するために皮膚（局所）に使用する処方薬です。

小児における LUZU クリームの安全性及び有効性は不明です。

LUZU クリームを使う前に医師に伝えるべきことは何ですか。

LUZU クリームを使う前に、以下の場合を含む全ての体調を医師に伝えてください。

- 妊娠している又は妊娠する予定である。LUZU クリームが胎内の赤ちゃんに害を及ぼすかは不明です。
- 授乳中であるか授乳する予定である。LUZU クリームが母乳に移行するかは不明です。

処方薬、市販薬、ビタミン剤及びハーブサプリメントなど、**使用している全ての医薬品を医師に知らせてください。**

LUZU クリームをどのように使えばよいですか。

- 医師の指示通りに LUZU クリームを使用してください。
- 水虫（足白癬）がある場合、患部及びその周囲約 1 インチの健康な皮膚に 1 日 1 回 2 週間、LUZU クリームを薄く塗布してください。
- いんきん（股部白癬）又はたむし（体部白癬）がある場合、患部及びその周囲約 1 インチの健康な皮膚に 1 日 1 回 1 週間、LUZU クリームを塗布してください。
- LUZU クリーム塗布後は手を洗ってください。

LUZU クリームにはどんな副作用が考えられますか。

LUZU クリームにより、治療部位に皮膚反応が生じることがあります。LUZU クリームで皮膚刺激が生じることがあります。LUZU クリームで治療した部位に何らかの皮膚反応が生じた場合、医師に知らせてください。

以上が LUZU クリームで生じうる全ての副作用ではありません。

副作用については、医師に電話し、医学的助言を求めてください。FDA に副作用を報告することもできます（電話番号 1-800-FDA-1088）。

LUZU クリームを安全で有効に使用するための一般情報

医薬品は、患者情報リーフレットに記載された目的以外で処方される場合があります。

担当の薬剤師又は医師に、医療専門家向けに書かれた LUZU クリームに関する情報を求めることができます。LUZU クリームを処方された症状以外には使用しないでください。同じ症状があっても他人に LUZU クリームを譲らないでください。その人に害を与える場合があります。

LUZU クリームの成分は何ですか。

有効成分 : ルリコナゾール

添加物 : ベンジルアルコール、ジブチルヒドロキシトルエン、セトステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、メチルパラベン、ポリソルベート 60、プロピレングリコール、精製水、モノステアリン酸ソルビタン

販売 : Valeant Pharmaceuticals North America LLC の一部門である Medicis, Bridgewater, NJ 08807

製造 : DPT Laboratories, Ltd., San Antonio, TX 78215

Product of Japan

詳細については 1-800-321-4576 にお電話ください。
本患者情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

2014 年 3 月改訂

140258
9386400

1.6.2.3 中核データシート (CDS)

該当資料なし。

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

C T D

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

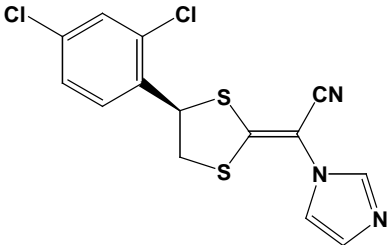
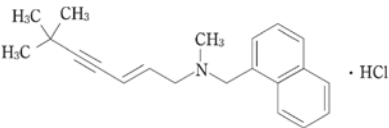
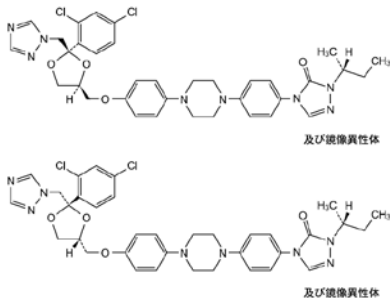
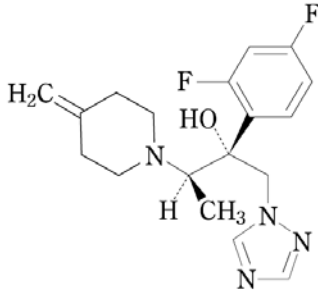
1.7 同種同効品一覧表

佐藤製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、「爪白癬」の効能を有するラミシール錠 125mg、イトリゾールカプセル 50 及びクレナフィン爪外用液 10% について、表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
製造販売元	佐藤製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	科研製薬株式会社
薬効分類	87629 爪白癬治療剤	87629 アリルアミン系経口抗真菌剤	87629 経口抗真菌剤	87629 爪白癬治療剤
承認年月日	—	平成 9 年 7 月 2 日	平成 5 年 7 月 2 日	平成 26 年 7 月 4 日
承認番号	—	20900AMY00169000	(05AM 輸)0202	22600AMX00739000
再評価年月	—	—	—	—
再審査年月	—	2005 年 3 月	2001 年 3 月	—
規制区分		処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	<p>ルリコナゾール：</p> 	<p>テルビナフィン塩酸塩：</p> 	<p>イトラコナゾール：</p>  <p>及び鏡像異性体</p>	<p>エフィナコナゾール：</p> 
剤形・含量	剤形：液剤 含量（1g 中）：	剤形：錠剤 含量（1錠中）：	剤形：カプセル剤 含量（1カプセル中）：	剤形：液剤 含量（1g 中）：

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	ルリコナゾール 50 mg	テルビナフィン塩酸塩 (日局) 140.625 mg (テルビナフィンとして 125 mg)	イトラコナゾール 50 mg	エフィナコナゾール 100 mg
効能・効果	<p><適応菌種> 皮膚糸状菌 (トリコフィトン属) <適応症> 爪白癬</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。</p>	<p>皮膚糸状菌 (トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症。 但し、外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る。</p> <p>1. 深在性皮膚真菌症 白癬性肉芽腫、スポロトリコーシス、クロモミコーシス</p> <p>2. 表在性皮膚真菌症 白癬：爪白癬、手・足白癬、生毛部白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡、生毛部急性深在性白癬、硬毛部急性深在性白癬 ◆手・足白癬は角質増殖型の患者及び趾間型で角化・浸軟の強い患者、生毛部白癬は感染の部位及び範囲より外用抗真菌剤を適用できない患者に限る。 カンジダ症：爪カンジダ症</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤の投与は、罹患部位、重症度及び感染の範囲より本剤の内服が適切と判断される患者にのみ使用し、外用抗</p>	<p>[適応菌種] 皮膚糸状菌 (トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属</p> <p>[適応症] ● 内臓真菌症 (深在性真菌症) 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎</p> <p>● 深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス</p> <p>● 表在性皮膚真菌症 (爪白癬以外) 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎</p> <p>● 爪白癬</p> <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》 表在性皮膚真菌症に対しては、難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。</p>	<p><適応菌種> 皮膚糸状菌 (トリコフィトン属) <適応症> 爪白癬</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。</p>

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	2. 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。	真菌剤で治療可能な患者には使用しないこと。		2. 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。
用法・用量	1日1回罹患爪全体に塗布する。	通常、成人にはテルビナフィンとして125mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	<p>● 内臓真菌症（深在性真菌症）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回（1日用量400mg）食直後に経口投与する。</p> <p>● 深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</p> <p>● 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。</p> <p>● 爪白癬（パルス療法）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3</p>	1日1回罹患爪全体に塗布する。

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（本剤の臨床試験において、48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確認されていない）。</p>	<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「4．副作用」の項参照）</p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1) 爪白癬（パルス療法）： <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。 ・本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。 ・減量時の有効率に関しては、「臨床成績」の項を参照のこと。 </p> <p>2) 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）の発現に注意すること。</p> <p>一方、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下</p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない）。</p>

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
貯法・ 使用期限	貯法： 室温保存、遮光した気密容器、火気を 避けて保存すること 使用期限： 外箱及び容器に表示	貯法： 室温保存 開封後は光を避けて保存すること。 使用期限： 包装に表示の使用期限内に使用する こと	貯法： 室温保存（湿気を避けて下さい） 使用期限： 包装に表示	貯法： 室温保存、遮光した気密容器 火気を避けて保存すること 使用期限： 外箱及びラベルに表示
警告	—	重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁う っ滞、黄疸等）及び汎血球減少、無顆 粒球症、血小板減少があらわれること があり、死亡に至った例も報告されて いる。本剤を使用する場合には、投与 前に肝機能検査及び血液検査を行い、 本剤の投与中は随伴症状に注意し、定 期的に肝機能検査及び血液検査を行 うなど観察を十分に行うこと。【禁 忌】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副 作用」の項参照 本剤の投与開始にあたっては、添付文 書を熟読すること。	—	—
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴の ある患者	1. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が 増悪するおそれがある。〕（「4. 副作用」 の項参照） 2. 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減 少等の血液障害のある患者〔血液障害 が増悪するおそれがある。〕（「4. 副作 用」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴 のある患者	1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、 トリアゾラム、シンバスタチン、アゼ ルニジピン、ニソルジピン、エルゴタ ミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴ メトリン、メチルエルゴメトリン、バ ルデナフィル、エブレレノン、プロナ ンセリン、シルデナフィル（レバチ オ）、タダラフィル（アドシルカ）、ア リスキレン、ダビガトラン、リバーロ キサバン、リオシグアトを投与中の患	本剤の成分に対し過敏症の既往歴の ある患者

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
			者 [「相互作用」の項参照] 2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、 コルヒチンを投与中の患者 [「相互作用」 の項参照] 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往 歴のある患者 4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある 患者 [不可逆的な肝障害におちいる おそれがある。] 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある 婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への 投与」の項参照]	
使用上の注意		<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者は肝障害が増悪するおそれがあるので、本剤の投与中は頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。] (「4. 副作用」の項参照)</p> <p>(2) 腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]</p> <p>(3) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 重篤な肝障害 (肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等) があらわれることがあり、死亡に至った例も報告され</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者</p> <p>2) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3) 腎障害のある患者 [本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]</p> <p>4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者 [うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]</p> <p>5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これ</p>	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
		<p>ている。重篤な肝障害は主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれるので、投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(2) 汎血球減少、無顆粒球症及び血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、本剤の投与中は観察を十分に行うこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の投与は、皮膚真菌症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与すること。</p> <p>(5) 本剤の投与にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の副作用について患者に十分説明するとともに、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示するなど注意を喚起すること。</p> <p>(6) 眠気、めまい・ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p>	<p>らの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。</p> <p>2) 本剤の長期間投与に際しては、肝機能検査を定期的に行うことが望ましい。</p> <p>3) 虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>4) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期（6ヵ月程度）にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。</p> <p>5) 内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤 400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。</p>	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール								
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%								
		<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素チトクローム P450 の分子種 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19 によって代謝され、また、CYP2D6 を阻害する。</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、主に肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。なお、パルス療法中の患者において休薬期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。</p> <p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペブリジル ペブニコール</td> <td>これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。</td> <td rowspan="2">本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td> </tr> <tr> <td>トリアゾラム ハルシオン</td> <td>トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペブリジル ペブニコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペブリジル ペブニコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。										
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。											

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィコナゾール	
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%	
			<p>シンバスタチン リボバス</p> <p>アゼルニジピン カルブロク レザルタス 配合錠 ニソルジピン バイミカード</p> <p>エルゴタミン クリアミン 配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴ ット エルゴメトリン エルゴメト リンマレイン 酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン</p> <p>バルデナフィ ル レビトラ</p> <p>エブレレノン セララ</p> <p>プロナンセリ ン ロナセン</p> <p>シルデナフィ ル レバチオ</p>	<p>シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。</p> <p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</p> <p>これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管収縮等の副作用が発現するおそれがある。</p> <p>バルデナフィルのAUCが増加しC_{max}が上昇するとの報告がある。</p> <p>エブレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。</p> <p>プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</p> <p>シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルとリトナ</p>	

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
			<p>ビルの併用により、シルデナフィルのC_{max}及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある。</p> <p>タダラフィル アドシルカ タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びC_{max}がそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある）。</p> <p>アリスキレン ラジレス イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により、アリスキレンのC_{max}及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。</p> <p>ダビガトラン プラザキサ ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。</p> <p>リバーロキサバン イグザレルト リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（リバーロキサバンとケト</p>	
			<p>本剤の併用により、シルデナフィルのC_{max}及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある。</p> <p>本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。</p> <p>本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。</p> <p>本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固</p>	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール														
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%														
			<table border="1"> <tr> <td></td> <td>コナゾールの併用により、リバーロキサパンのAUC及びC_{max}がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある。</td> <td>作用が増強されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リオシグアト アデムバス</td> <td>リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC_{max}がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。</td> <td>本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。</td> </tr> </table>		コナゾールの併用により、リバーロキサパンのAUC及びC _{max} がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある。	作用が増強されると考えられる。	リオシグアト アデムバス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC _{max} がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。									
	コナゾールの併用により、リバーロキサパンのAUC及びC _{max} がそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある。	作用が増強されると考えられる。																
リオシグアト アデムバス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びC _{max} がそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。																
		併用注意（併用に注意すること）																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シメチジン フルコナゾール</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td>これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>本剤の血中濃度が低下するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td>リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチ</td> <td>これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、併用する</td> <td>本剤のCYP2D6の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。	三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチ	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、併用する	本剤のCYP2D6の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。																
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。																
三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチ	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、併用する	本剤のCYP2D6の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅																
		2) 併用注意（併用に注意すること）																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。</td> </tr> <tr> <td>アトルバスタチン</td> <td>横紋筋融解症があらわれやすくなる。</td> <td rowspan="2">本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td> </tr> <tr> <td>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン等)</td> <td>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。</td> </tr> <tr> <td>メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド</td> <td>これらの薬剤の副作用が増強されることがある。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。			アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン等)	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。																		
アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン等)	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。																	
メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。																	

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩		イトラコナゾール	エフィコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg		イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
		リン マプロチリン デキストロメ トルファン	場合には用量 に注意するこ と。	延する。	
		黄体・卵胞ホル モン混合製剤 経口避妊薬等	月経異常があ らわれたとの 報告があるの で注意するこ と。	機序不明。	
		シクロスポリ ン	シクロスポリ ンの血中濃度 が低下したと の報告がある ので、併用す る場合にはシク ロスポリンの 血中濃度を参 考にシクロス ポリンの投与 量を調節する こと。特に、移 植患者では拒 絶反応の発現 に注意するこ と。	機序不明。	
				コルヒチン	コルヒチンの 作用が増強さ れることがあ る。 なお、肝臓又 は腎臓に障害 のある患者 で、コルヒチ ンを投与中の 患者には、本 剤を併用しな いこと。
				ジソピラミド	ジソピラミド の血中濃度上 昇により、QT 延長が発現す る可能性がある。 る。
				ベンゾジアゼ ピン系薬剤 (ミダゾラ ム、プロチゾ ラム、アルプ ラゾラム)	これらの薬剤 の血中濃度を 上昇させるこ とがある。
				抗精神病薬 (ハロペリド ール、アリピ プラゾール、 ペロスピロ ン、クエチア ピン)	これらの薬剤 の血中濃度を 上昇させるこ とがある。 ・本剤とアリ ピプラゾール の併用によ り、アリピブ ラゾールの C _{max} 、AUC、t _{1/2} がそれぞれ 19.4%、 48.0%、18.6% 増加したとの 報告がある。 ・本剤とペロ スピロンの併 用により、ペ ロスピロンの C _{max} 及びAUC がそれぞれ5.7 倍及び6.8倍 増加したとの 報告がある。
				免疫抑制剤 (シクロスポ リン、タクロ シムス)	これらの薬剤 の血中濃度を 上昇させるこ とがある。

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール	
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%	
			<p>リムス水和物) とがある。</p> <p>抗悪性腫瘍剤 (ドセタキセル水和物、エペロリムス、テムシロリムス、ゲファイチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ボルテゾミブ)</p> <p>オピオイド系鎮痛剤 (フェンタニル、オキシコドン、メサドン)</p> <p>ブプレノルフィン セレギリン ガラントミン モザバプタン トルバプタン エレクトリプタン サルメテロール シクレスニド フルチカゾン アプレピタン ト イミダフェナシン</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</p> <p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</p> <p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</p> <p>・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが 32% 減少し、AUC が 51% 増加したとの報告がある (オキシコドン注射剤)。 また、オキシコドンの AUC が 144% 上昇したとの報告がある (オキシコドン経口剤)。</p> <p>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</p> <p>・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.32 倍及び 1.78 倍増加したとの報告がある。</p>	

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール			エフィコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50			クレナフィン爪外用液 10%
			ソリフェナシ ン トルテロジ ン シロスタゾ ール シナカルセ ト エバスチ ン サキナビル ダルナビル マラピロク			
			シルデナフ イル (パイ アグラ)	シルデナフ イルとエリス ロマイシンの 併用によりシ ルデナフィル の C _{max} 、AUC の増加が認め られたとの報 告がある。		
			タダラフィ ル (シアリス 、ザルティア)	タダラフィ ルの血中濃度 を上昇させる おそれがある (タダラフィ ルとケトコナ ゾールの併用 により、タダ ラフィルの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 312%及び 22%増加した との報告があ る)。		
			ワルファリ ン	ワルファリ ンの作用を増 強することが ある。		
			シメプレビ ル	シメプレビ ルの血中濃度 が上昇し、副 作用が発現す るおそれがあ るので、本剤 とシメプレビ ルを併用する 場合は、患者 の状態を慎重 に観察し、副 作用発現に十 分注意するこ		

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
			と。 ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤（ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン等） ベラパミル これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。 本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。	
			イリノテカン イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇すること がある。 本剤の CYP3A4 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。	
			ニロチニブ ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれることがある。 本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。	
			アビキサバン アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。 本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。	
			ジゴキシシン ブスルファン これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが 20% 減少したとの報告がある。 機序不明	
			併用により、本剤の血中濃度が上昇することがある	

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール												
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%												
			<p>ので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。</p> <table border="1"> <tr> <td>クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン</td> <td>本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC_{max}及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。</td> <td>これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td> </tr> </table> <p>併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。</p> <table border="1"> <tr> <td>インジナビル</td> <td>本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。</td> </tr> <tr> <td>ダルナビル/リトナビル</td> <td>本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン エトラピリン リファブチン</td> <td>本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝</td> </tr> </table>	クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC _{max} 及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。	ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。		カルバマゼピン エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝	
クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのC _{max} 及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。														
インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。														
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。															
カルバマゼピン エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝														

ルリコナゾール
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
			が阻害される。	
			併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。	
			リファンピシン フェニトイン イソニアジド フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
			H₂ 遮断薬	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。
			プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール等)	本剤の血中濃度が低下することがある。
			制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル等)	本剤と制酸剤の併用により、本剤の C _{max} 及び AUC がそれぞれ 70% 及び 66% 減少したとの報告がある。
			併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。	
			メロキシカム	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 64% 及び 37% 減少したとの報告がある。
			本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール																					
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%																					
	<p>1. 副作用 国内臨床試験において本剤が投与された 242 例中、副作用の発現症例は 44 例 (18.2%) であった。主な副作用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥 13 例 (5.4%)、接触皮膚炎 10 例 (4.1%)、爪囲炎 8 例 (3.3%)、湿疹 6 例 (2.5%)、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各 3 例 (1.2%) 等であった。 下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.1~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激</td> <td>皮膚剥脱、紅斑、過角化</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>爪囲炎、乾燥症</td> <td>爪裂離</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.1~1%未満	皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化	その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離	<p>4. 副作用 承認時までの調査 767 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 81 例 (10.56%) であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 29 件 (3.78%)、下痢 15 件 (1.96%)、悪心 14 件 (1.83%)、腹痛 13 件 (1.69%)、胃部膨満感 10 件 (1.30%)、めまい 8 件 (1.04%)、発疹 7 件 (0.91%)、頭痛 6 件 (0.78%)、食欲不振 4 件 (0.52%) 等であった。また、主な臨床検査値異常は、AST (GOT) 上昇 13 件 (1.69%)、ALT (GPT) 上昇 12 件 (1.56%)、γ-GTP 上昇 8 件 (1.04%)、LDH 上昇 5 件 (0.65%) 等であった。 市販後の使用成績調査 6,929 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 825 例 (11.91%) であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 114 件 (1.65%)、肝障害・肝機能異常等の肝胆道系障害 106 件 (1.53%)、腹痛 53 件 (0.76%)、悪心 37 件 (0.53%) 等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球減少 90 件 (1.30%)、γ-GTP 上昇 72 件 (1.04%)、貧血 62 件 (0.89%)、ALT (GPT) 上昇 51 件 (0.74%)、LDH 上昇 42 件 (0.61%) 等であった。 (承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p>	<p>4. 副作用 <再審査終了時> 内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症症例（爪白癬に対するパルス療法症例を除く）5,425 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 431 例 (7.94%) 544 件に認められた。その主なものは肝機能異常（AST (GOT)、ALT (GPT) 増加等）130 件 (2.40%)、胃不快感 70 件 (1.29%)、嘔気 31 件 (0.57%)、発疹 20 件 (0.37%) 等であった。 <パルス療法承認時> 爪白癬に対するパルス療法（200～400mg/日）の臨床試験症例 185 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 25 例 (13.51%) 62 件に認められた。その主なものは ALT (GPT) 増加 9 件 (4.86%)、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加各 8 件 (4.32%)、Al-P 増加、LDH 増加各 3 件 (1.62%)、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各 2 件 (1.08%) 等であった。 <イトリゾール注 1%承認時> 内臓真菌症に対する臨床試験（注射剤を 2 週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与）での安全性評価対象例 51 例（うちカプセル剤継続投与 36 例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 34 例 (66.67%) に認められ、主なものは、ALT (GPT) 増加、下痢、低カリウム血症等であった。</p>	<p>1. 副作用 第Ⅲ相試験（国際共同及び海外試験）における安全性評価対象例 1227 例（日本人患者 184 例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 78 例 (6.4%) であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎 26 例 (2.1%)、水疱 18 例 (1.5%)、紅斑 9 例 (0.7%)、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各 7 例 (0.6%)、爪甲脱落 4 例 (0.3%) 等であった。なお、日本人患者（184 例）での副作用発現症例は 17 例 (9.2%) であり、その大部分は適用部位の皮膚炎 15 例 (8.2%) であった。（承認時） 以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>頻度</th> <th>1%以上</th> <th>0.10~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位 (投与部位)</td> <td></td> <td>皮膚炎、水疱</td> <td>紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>鼻咽頭炎、頭痛</td> </tr> </tbody> </table>	分類	頻度	1%以上	0.10~1%未満	適用部位 (投与部位)		皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹	その他			鼻咽頭炎、頭痛
	1%以上	0.1~1%未満																							
皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化																							
その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離																							
分類	頻度	1%以上	0.10~1%未満																						
適用部位 (投与部位)		皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹																						
その他			鼻咽頭炎、頭痛																						

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
		<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）（0.01%）：発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感等の随伴症状に注意するとともに、投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）：咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、紫斑、皮下出血等の随伴症状に注意し、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適</p>	<p>なお、注射剤投与期間は51例中25例（49.02%）72件、カプセル剤投与期間は36例中24例（66.67%）44件に副作用が認められた。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) うっ血性心不全、肺水腫（頻度不明）：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝障害（0.25%）、胆汁うっ滞（頻度不明）、黄疸（0.02%）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
		<p>切な処置を行うこと。</p> <p>4) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>7) 亜急性皮膚エリテマトーデス (頻度不明) : 亜急性皮膚エリテマトーデスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合</p>	<p>(4) ショック、アナフィラキシー (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール																																																																																					
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%																																																																																					
		<p>には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>1%～5%未満</th> <th>0.1%～1%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^(注)</td> <td>乾癬様発疹、血清病様反応</td> <td>—</td> <td>発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑</td> <td>光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>関節痛</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>—</td> <td>γ-GTP上昇</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALPの上昇</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td>白血球減少</td> <td>貧血</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>肺炎</td> <td>胃部不快感</td> <td>腹痛、悪心、下痢、胃部膨満感、食欲不振、口渇</td> <td>嘔吐、舌炎</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ</td> <td>—</td> <td>めまい、ふらつき、頭痛、眠気</td> <td>注意力低下、不眠、しびれ</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>BUN上昇</td> <td>頻尿</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>嗅覚異常、聴覚障害、聴力低</td> <td>—</td> <td>味覚異常・味覚消失</td> <td>耳鳴</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	1%～5%未満	0.1%～1%未満	0.1%未満	過敏症 ^(注)	乾癬様発疹、血清病様反応	—	発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑	光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎	筋・骨格系	関節痛	—	—	筋肉痛	肝臓	—	γ-GTP上昇	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALPの上昇	—	血液	—	白血球減少	貧血	—	消化器	肺炎	胃部不快感	腹痛、悪心、下痢、胃部膨満感、食欲不振、口渇	嘔吐、舌炎	精神神経系	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ	—	めまい、ふらつき、頭痛、眠気	注意力低下、不眠、しびれ	泌尿器	—	—	BUN上昇	頻尿	感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低	—	味覚異常・味覚消失	耳鳴	<p>2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>鼻炎</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養</td> <td></td> <td>低カリウム血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>不整脈</td> <td>心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁</td> <td>おくび、舌炎、口内炎、腹部腰部痛</td> <td>軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加</td> <td>血中ビリルビン増加、LAP 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、そう痒症</td> <td>紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応</td> <td>白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>倦怠感</td> <td>肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経</td> <td>眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声</td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	感染症			鼻炎	過敏症			血管浮腫	代謝・栄養		低カリウム血症		循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧	消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍	肝臓	肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加		呼吸器			咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽	皮膚	発疹、そう痒症	紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応	白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹	精神神経系	倦怠感	肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経	眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声	
	頻度不明	1%～5%未満	0.1%～1%未満	0.1%未満																																																																																					
過敏症 ^(注)	乾癬様発疹、血清病様反応	—	発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑	光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎																																																																																					
筋・骨格系	関節痛	—	—	筋肉痛																																																																																					
肝臓	—	γ-GTP上昇	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALPの上昇	—																																																																																					
血液	—	白血球減少	貧血	—																																																																																					
消化器	肺炎	胃部不快感	腹痛、悪心、下痢、胃部膨満感、食欲不振、口渇	嘔吐、舌炎																																																																																					
精神神経系	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ	—	めまい、ふらつき、頭痛、眠気	注意力低下、不眠、しびれ																																																																																					
泌尿器	—	—	BUN上昇	頻尿																																																																																					
感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低	—	味覚異常・味覚消失	耳鳴																																																																																					
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																						
感染症			鼻炎																																																																																						
過敏症			血管浮腫																																																																																						
代謝・栄養		低カリウム血症																																																																																							
循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧																																																																																						
消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍																																																																																						
肝臓	肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加																																																																																							
呼吸器			咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽																																																																																						
皮膚	発疹、そう痒症	紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応	白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹																																																																																						
精神神経系	倦怠感	肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経	眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声																																																																																						

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィコナゾール																																		
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%																																		
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">下、霧視、視力低下</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少</td> <td>—</td> <td>トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感</td> <td>動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇</td> </tr> </table> <p>注) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与</p>		下、霧視、視力低下				その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少	—	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感	動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">障害</td> <td style="width: 15%;">障害、錯乱状態、振戦</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN の上昇</td> <td>尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害</td> <td>頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常^{①)}、腎尿細管障害</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球增多、白血球減少、血小板減少</td> <td>貧血</td> <td>白血球增多、顆粒球減少、好中球減少</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td></td> <td>月経異常、勃起不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>浮腫</td> <td>発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴</td> <td>胸痛、血清病、視覚障害 (霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>トリグリセライドの上昇</td> <td>血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加</td> <td>血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP 増加、CK (CPK) 増加</td> </tr> </table> <p>注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中β_2ミクログロブリン増加、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中α_1ミクログロブリン増加、尿検査異常</p> <p>5. 高齢者への投与</p>			障害	障害、錯乱状態、振戦	腎臓	BUN の上昇	尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害	頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 ^{①)} 、腎尿細管障害	血液	好酸球增多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球增多、顆粒球減少、好中球減少	生殖器			月経異常、勃起不全	その他	浮腫	発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴	胸痛、血清病、視覚障害 (霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫	臨床検査	トリグリセライドの上昇	血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加	血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP 増加、CK (CPK) 増加	
	下、霧視、視力低下																																					
その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少	—	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感	動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇																																		
		障害	障害、錯乱状態、振戦																																			
腎臓	BUN の上昇	尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害	頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 ^{①)} 、腎尿細管障害																																			
血液	好酸球增多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球增多、顆粒球減少、好中球減少																																			
生殖器			月経異常、勃起不全																																			
その他	浮腫	発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴	胸痛、血清病、視覚障害 (霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫																																			
臨床検査	トリグリセライドの上昇	血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加	血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP 増加、CK (CPK) 増加																																			

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	<p>2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット皮下投与)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]</p> <p>3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p>本剤は主として肝臓で代謝され、胆汁中及び尿中に排泄されるが、高齢者では一般に肝・腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、副作用の発現に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの器官形成期の大量投与(200 mg/kg)により母獣の摂餌量の減少、体重増加の抑制が観察されている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p>高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット、マウス)で催奇形性が報告されている。] 2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 小児への投与は使用例が限られており、重症な感染症例で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。 なお、承認時までの臨床試験(効能・効果追加承認時を含む)及び再審査期間内に得られた小児に対する使用例数は65症例(1歳以上7歳未満22例、7歳以上15歳未満43例)であり、副</p>	<p>2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [動物実験(ラット皮下投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	<p>4. 適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1) 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。 (2) 爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。</p>	<p>8. 過量投与 徴候、症状：悪心、腹痛、めまいが報告されている。 処置：薬物除去には活性炭投与、症状により対症療法を行う。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>	<p>作用は4例に下痢、低カリウム血症、AST(GOT)、LDH、カリウムの上昇が認められた。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール 1000mg から 3000mg までを経口投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。 処置： 過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>4. 適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1)本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。 (2)爪白癬の原因菌は爪甲及びその下の皮膚に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。 (3)適用部位周辺に傷口がある場合に</p>

一般的名称	ルリコナゾール	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	ラミシール錠 125mg	イトリゾールカプセル 50	クレナフィン爪外用液 10%
	<p>(3) 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。</p> <p>(4) 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。</p> <p>(5) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。</p> <p>(6) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。</p> <p>(7) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。</p> <p>(8) 本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。</p> <p>5. その他の注意 アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験（モルモット）を実施した結果、皮膚感受性及び皮膚光感受性が認められている。</p>	<p>10. その他の注意 サルへの長期大量（150 mg/kg 以上）経口投与により網膜上に黄白色点が発現したとの報告があるので、本剤を6ヵ月以上の長期にわたり投与する場合には眼科学的検査を実施することが望ましい。</p>	<p>10. その他の注意 類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。</p>	<p>は注意して使用すること。</p> <p>(4)爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。</p> <p>(5)必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。</p> <p>(6)治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。</p> <p>(7)眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。</p> <p>(8)保存及び使用の際には火気を避けること（「取扱い上の注意」の項参照）。</p>
添付文書の作成年月日	—	2015年3月改訂 2013年4月改訂	2014年6月改訂 2013年7月改訂	2014年9月改訂 2014年7月作成

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

C T D

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.8 添付文書（案）

佐藤製薬株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定根拠

1.8.1 添付文書（案）

※最新の添付文書を参照すること

201X年 X月作成（第1版）

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87629

爪白癬治療剤 ルコナック® 爪外用液 5%

LUCONAC® Solution 5%

ルリコナゾール外用液

貯法	室温保存、遮光した気密容器、火気を避けて保存すること
使用期限	外箱及び容器に表示
注意	「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	年 月 日
販売開始	
国際誕生	2005年4月

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ルコナック爪外用液 5%
成分・含量 (1g中)	ルリコナゾール 50mg
添加物	N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸、ポビドン、無水エタノール
性状	微黄色澄明の液剤であり、特有のにおいがある

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。
- 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。

【用法・用量】

1日1回罹患爪全体に塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（本剤の臨床試験において、48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確認されていない）。

【使用上の注意】

1. 副作用

国内臨床試験において本剤が投与された242例中、副作用の発現症例は44例（18.2%）であった。主な副作用

用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥13例（5.4%）、接触皮膚炎10例（4.1%）、爪囲炎8例（3.3%）、湿疹6例（2.5%）、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各3例（1.2%）等であった。

下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満
皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化
その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

3. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

4. 適用上の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。
- 爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。
- 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。
- 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを

行うこと。

- (5) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- (6) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- (7) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。
- (8) 本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。

5. その他の注意

アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験（モルモット）を実施した結果、皮膚感受性及び皮膚光感受性が認められている。

【薬物動態】^{2~4)}

- (1) 日本人爪白癬患者 12 例の第 I 趾爪に本剤を 1 日 1 回 5 週間投与したとき、5 週後の爪中濃度は 16,439 ± 9,986 μg/g であった。
- (2) 日本人健康成人男性 12 例（単回及び反復塗布：各 6 例）の指爪及び趾爪計 20 本に、本剤を単回塗布又は 1 日 1 回、7 日間反復塗布したときの最高血漿中濃度は、それぞれ 0.10 ± 0.07 ng/mL、0.14 ± 0.09 ng/mL であった。
- (3) 日本人爪白癬患者 194 例の第 I 趾爪（他の爪白癬罹患趾爪には、必要に応じて塗布可能とされた）に本剤を 1 日 1 回 48 週間塗布したとき、48 週後の血漿中濃度は 0.17 ± 0.35 ng/mL であった。

【臨床成績】

1. 臨床試験⁴⁾

日本人爪白癬患者（爪甲混濁部面積が 20～50%）293 例の第 I 趾爪に本剤又は基剤（プラセボ）を 1 日 1 回 48 週間投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は下表のとおりであった。

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数 /解析対象症例数)	Fisher の 直接確率法
本剤群	14.9% (29/194 例)	p=0.012
基剤群	5.1% (5/99 例)	

主要評価項目：塗布開始 48 週時の治癒率（中止例を含む）

治癒率の定義：最終判定時点において、爪甲混濁部が完全に消失（臨床的治癒）し、かつ直接鏡検にて白癬菌が陰性（真菌学的治癒）であった割合。

参考として、臨床試験の主要・副次評価とは別に実施した追加解析結果を示す。原因菌種別の塗布開始 48 週時の治癒率は、*Trichophyton rubrum* で、本剤群 4.7% (7/148 例)、基剤群 1.3% (1/76 例)、*Trichophyton mentagrophytes* で、本剤群 47.8% (22/46 例)、基剤群 17.4% (4/23 例) であった^{注)}。

注)中止例含む。

2. 皮膚刺激性⁵⁾

日本人健康成人男性 24 例を対象とした皮膚安全性試験において、パッチテストによる皮膚刺激性、並びに光パッチテストによる光毒性はいずれも認められなかった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{6~10)}

(1) 抗真菌活性 (*in vitro*)

ルリコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* に対して抗真菌 (MIC) 及び殺真菌 (MCC) 活性を示した。

菌種	MIC ₉₀ 及び MCC ₉₀ (μg/mL)
<i>T. rubrum</i>	
MIC ₉₀ (59 株)	0.0010
MCC ₉₀ (10 株)	0.0050
<i>T. mentagrophytes</i>	
MIC ₉₀ (26 株)	0.0010
MCC ₉₀ (10 株)	0.010

(2) ヒト爪白癬モデルを用いた薬効試験 (*in vitro*)

切り取ったヒト爪の爪甲下側に *T. mentagrophytes* を感染後、爪甲上面側に本剤を 1 日 1 回 7 日間反復塗布したとき、菌体由来の ATP 量の減少が確認された。

2. 作用機序^{6, 11)}

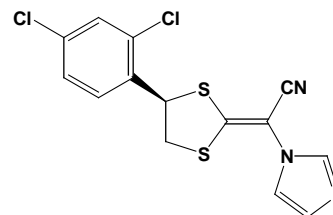
ルリコナゾールは、真菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの合成阻害作用により抗真菌作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ルリコナゾール (JAN) Luliconazole (JAN、INN)

化学名：(-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene](1H-imidazol-1-yl)acetonitrile

構造式：



分子式：C₁₄H₉Cl₂N₃S₂

分子量：354.28

性状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末であり、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。

融点：150～153℃

【取扱い上の注意】

- (1) 開封後はしっかりとキャップをしめ保存すること。
- (2) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (3) 衣類に付着すると黄色に着色することがあるので注意すること。
- (4) 合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かしたりすることがあるので注意すること。
- (5) 本剤は可燃性であるため、使用及び保存の際には火気を避けること。
(火気厳禁 第一石油類 危険等級Ⅱ)

【包装】

3.5g (4mL) ×5、3.5g (4mL) ×10
(プラスチック容器)

【主要文献】

- 1) 佐藤製薬株式会社社内資料；薬物動態試験
- 2) 佐藤製薬株式会社社内資料；臨床薬理試験
- 3) 佐藤製薬株式会社社内資料；第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）
- 4) 佐藤製薬株式会社社内資料；第Ⅲ相臨床試験
- 5) 佐藤製薬株式会社社内資料；第Ⅰ相臨床試験（皮膚安全性）
- 6) 佐藤製薬株式会社社内資料；薬理試験①
- 7) Koga, Y.et al. : J. Infect. Chemother., 12,163-165 (2006)
- 8) Uchida, K.et al. : J. Infect. Chemother., 10, 216-219 (2004)
- 9) Uchida, K.et al. : Int. J. Antimicrob. Agents., 21, 234-238 (2003)
- 10) 佐藤製薬株式会社社内資料；薬理試験②
- 11) Niwano, Y.et al. : Med. Mycol., 37, 351-355 (1999)

【文献請求先】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。
佐藤製薬株式会社 医薬事業部
〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号
TEL.03-5412-7817
FAX.03-3796-6560

製造販売元 **佐藤製薬株式会社**
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

<適応菌種>

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

<適応症>

爪白癬

1.8.2.2 設定根拠

(1) 背景

本剤の有効成分であるルリコナゾールは皮膚真菌症起因菌に対して強い *in vitro* 抗真菌活性を有し、株式会社ポーラファルマによって2005年にルリコン[®]クリーム1%及びルリコン[®]液1%として、2013年にルリコン[®]軟膏1%として白癬、カンジダ症、癬風の表在性皮膚真菌症に対する適応を取得している。

爪白癬は爪を感染の場とする皮膚真菌症の一種であり、爪白癬の原因菌は表在性皮膚真菌症の原因菌でもある *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) や *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) 等の皮膚糸状菌がほとんどである¹⁾。既承認の1%ルリコナゾール製剤は爪中に十分な薬物量を分布させることを目的とした製剤設計ではないため、高濃度ルリコナゾールを配合する爪白癬治療剤として本剤を開発した。

(2) 非臨床試験

1) 抗真菌活性 (*in vitro*) (2.6.2.1)

爪白癬の主な原因菌である *T. rubrum* (59株) 及び *T. mentagrophytes* (26株) 臨床新鮮分離株に対するルリコナゾールの MIC₉₀ (90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度) は、0.0010 µg/mL (MIC 範囲 0.00012~0.0040 µg/mL) 及び 0.0010 µg/mL (MIC 範囲 0.00024~0.0020 µg/mL) であり、強い抗真菌活性が示された。また、*T. rubrum* (10株) 及び *T. mentagrophytes* (10株) 保存株に対するルリコナゾールの MCC₉₀ (90%の菌株を殺菌する最小薬物濃度) は、それぞれ 0.0050 µg/mL (MCC 範囲 0.00031~0.010 µg/mL) 及び 0.010 µg/mL (MCC 範囲 0.0025~0.010 µg/mL) であり、強い殺真菌活性が示された。

また、*Trichophyton* 属以外の皮膚糸状菌 (*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属)、酵母様真菌、*Aspergillus* 属真菌、及び黒色真菌に対しても、ルリコナゾールは幅広い抗真菌スペクトルを示した。

2) ヒト爪白癬モデルを用いた薬効試験 (*in vitro*) (2.6.2.2.1)

切り取ったヒト爪遊離縁の爪床側に *T. mentagrophytes* を感染後、爪甲側に本剤を1日1回、7日間反復塗布したとき、菌体由来の ATP 量の有意な減少が確認された。

3) ヒト爪中薬物濃度分布 (*in vitro*) (2.6.4.4.1)

切り取ったヒト爪遊離縁の爪甲側に本剤を1日1回、14日間反復塗布後、爪甲側から連続して薄切したとき、各爪スライス中ルリコナゾール濃度は、爪最深部においても *T. rubrum* 及び *T.*

mentagrophytes に対する MIC₉₀ を大きく上回った。

(3) 臨床試験

1) 爪中薬物濃度 (2.7.6.2.3)

1日1回5週間塗布した場合の爪中ルリコナゾール濃度は、塗布開始1週後、5週後、及び9週後(塗布終了4週後)にそれぞれ 12230.50±11150.729 µg/g、16439.42±9985.651 µg/g、及び 2248.28±1876.015 µg/g と推移し、ルリコナゾール Z 体濃度は塗布開始1週後、5週後、及び9週後(塗布終了4週後)にそれぞれ 68.167±163.5771 µg/g、128.333±135.7161 µg/g、及び 132.694±139.0943 µg/g と推移した。爪白癬患者における趾爪中ルリコナゾール濃度は塗布開始1週後、5週後、及び9週後において、爪中で予測される MIC₉₀ (0.0013µg/g) の約 9000000 倍、約 12000000 倍、及び約 2000000 倍と、爪白癬に対して治療効果が期待できる程、高濃度であった。

2) 第 III 相^{注)}比較臨床試験 (2.7.6.2.4)

第 III 相比較臨床試験の有効性の結果を表 1.8.2-1 に示す。

本試験は、爪白癬患者を対象として、本剤又は本剤プラセボを1日1回48週間塗布した場合の本剤の有効性について、本剤プラセボを比較対照とした多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。

有効性の主要評価項目である治験薬塗布開始48週後の治験対象罹患爪(本剤を塗布した第 I 趾爪)の爪白癬治癒率は、本剤群 14.9% (29/194 例)、本剤プラセボ群 5.1% (5/99 例)であり、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた ($P=0.012$ 、Fisher の直接確率法)。副次評価項目では、治験薬塗布開始48週後において、治験対象罹患爪の爪甲健全部面積比増加率、治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率、治験対象罹患爪の LAMP 法の白癬菌陰性率、及び治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率、いずれも本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた。また、治癒症例における治験薬塗布終了4週後の治験対象罹患爪の爪白癬の再発はなかった。

注)本剤で実施した臨床試験において、治験報告書番号 SKN-08-01 及び治験報告書番号 SKN-08-03 の臨床試験の相は、治験総括報告書では第 II 相/第 III 相試験及び第 II 相試験として記載したが、本剤の審査の過程で第 III 相試験及び第 I 相試験とすることが適切と判断されたため、本資料では置き換えて記載した。

表 1.8.2-1 比較臨床試験の有効性結果

	本剤群	本剤プラセボ群	
最大の解析対象集団被験者数 ^{※1}	194	99	
主要評価項目(48週時)			
爪白癬治癒率	14.9	5.1	$P=0.012$
副次評価項目(48週時)			
爪甲健全部面積比増加率 (平均値±標準偏差)	14.07±35.486	0.77±31.846	$P=0.003$
爪甲混濁部面積比減少率	著効	20.1	11.8
	有効	12.6	7.5
	中等度改善	17.8	15.1
	不変	17.8	16.1
	悪化	31.6	49.5
			$P=0.003$
真菌学的効果：直接鏡検陰性率	45.4	31.2	$P=0.026$
真菌学的効果：分子生物学的手法(LAMP法)陰性率	56.9	36.6	$P=0.002$

※1：治験薬が1回でも塗布されたすべての被験者

単位：%

第III相試験における293例（本剤群：194例、本剤プラセボ群：99例）のうち、有害事象の発現率について投与群間での差は認められなかった。また、因果関係の否定できない有害事象のほとんどは使用部位に限局しており、本剤使用時は一定の割合で皮膚および皮下組織障害が起こると考えられた。しかし、ほぼすべての副作用は可逆的であり、本剤の塗布を中止又は適切な治療を行うことにより、そのほとんどの症状が回復した。

本剤は、爪白癬に対して、1日1回患部に適量を塗布することで十分な治療効果が認められ、副作用のほとんどは可逆的な皮膚および皮下組織障害であり、重篤な副作用等はなかった。したがって本剤の安全性は極めて高く、爪白癬を罹患している患者にとって治療の選択肢を増やしうる有用な薬剤であると考えられた。

以上より、本剤の効能・効果を「＜適応菌種＞皮膚糸状菌（トリコフィトン属）、＜適応症＞爪白癬」と設定した。

1.8.2.3 参考文献

- 1) 渡辺晋一，望月隆，五十棲健ほか．皮膚真菌症診断・治療ガイドライン．日皮会誌．2009；119(3): 289-300.

1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

1日1回罹患爪全体に塗布する。

1.8.3.2 設定根拠

切り取ったヒト爪遊離縁の爪甲側に0.2%、1%、3%、5%（本剤）、及び7.5%ルリコナゾール製剤を反復塗布し、爪中ルリコナゾール分布を評価した。爪に移行したルリコナゾールは、爪甲側から爪深部までの爪全層に分布し、XXXXXXXXXX爪中ルリコナゾール濃度は、爪全層において有効性の期待できる濃度を十分に上回っていた。このとき、爪深部でのルリコナゾール濃度は製剤濃度に依存し、高濃度製剤ほど増加する傾向にあった。また、切り取ったヒト爪遊離縁の爪床側に *T. mentagrophytes* を感染後、0%、1%、3%、及び5%（本剤）ルリコナゾール製剤を爪甲側に反復塗布し、ATP量を指標に菌量の変化を確認したところ、製剤濃度依存的なATP量の減少が確認され、XXXX%及び5%（本剤）ルリコナゾール製剤に有意な薬効が確認された。

一方、製剤学的に安定に供給しうるルリコナゾール最大濃度は5%であったことから、用量の候補をXXXX%及び5%（本剤）として健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（試験番号：PR2699NL-P1-01）を実施、5%までの安全性及び忍容性が確認された。

さらに、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（試験番号：PR2699NL-P1-02）において、本剤140 µL（ルリコナゾールとして5.88 mg）を1日1回7日間塗布したときの爪中ルリコナゾール濃度は3610.17 µg/gとMIC₉₀を大きく上回ったことから、爪白癬患者においても1日1回の塗布で爪中へ十分に効果が期待できるルリコナゾール量が分布することと予想された。

以上の結果より、用量を安全性及び忍容性が確認され、かつ製剤学的に安定に供給しうるルリコナゾール最大濃度である5%、用法を、「1日1回罹患爪全体に塗布する」と設定し、爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（試験番号：SKN-08-03）で本剤4週間反復塗布時の爪中ルリコナゾール量を、また爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）で本剤の有効性を評価した。その結果、SKN-08-03試験において、本剤塗布により十分な爪中ルリコナゾール濃度が確認されたこと、及びSKN-08-01試験で本剤の有効性が確認され、安全性にも問題なかったことから、設定した用法・用量が妥当であると判断した。

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠									
<p>1. 警告 該当しない</p>										
<p>2. 禁忌（次の患者には使用しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>過敏症の既往歴のある患者について、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>									
<p>3. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 該当しない</p>										
<p>4. 重要な基本的注意 該当しない</p>										
<p>5. 相互作用 該当しない</p>										
<p>6. 副作用 国内臨床試験において本剤が投与された 242 例中、副作用の発現症例は 44 例（18.2%）であった。主な副作用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥 13 例（5.4%）、接触皮膚炎 10 例（4.1%）、爪囲炎 8 例（3.3%）、湿疹 6 例（2.5%）、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各 3 例（1.2%）等であった。 下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (1) 重大な副作用 該当しない (2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="188 1563 778 1854"> <thead> <tr> <th data-bbox="188 1563 323 1617"></th> <th data-bbox="323 1563 555 1617">1%以上</th> <th data-bbox="555 1563 778 1617">0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="188 1617 323 1807">皮膚</td> <td data-bbox="323 1617 555 1807">皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激</td> <td data-bbox="555 1617 778 1807">皮膚剥脱、紅斑、過角化</td> </tr> <tr> <td data-bbox="188 1807 323 1854">その他</td> <td data-bbox="323 1807 555 1854">爪囲炎、乾燥症</td> <td data-bbox="555 1807 778 1854">爪裂離</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.1～1%未満	皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化	その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離	<p>臨床試験において発現した因果関係の否定できない有害事象について、頻度の高い順に 1% 以上で発現したものについて記載した。 (2) 臨床試験において発現した因果関係の否定できない有害事象をすべて、発現頻度別に記載した。</p>
	1%以上	0.1～1%未満								
皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化								
その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離								
<p>7. 高齢者への投与 該当しない</p>										

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。〕</p>	<p>妊婦、産婦、授乳婦等に対する使用経験がなく安全性は確立していないため設定した。</p>
<p>9. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等に対する使用経験がなく安全性は確立していないため設定した。</p>
<p>10. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>該当しない</p>	
<p>11. 過量投与</p> <p>該当しない</p>	
<p>12. 適用上の注意</p> <p>患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。</p> <p>(1) 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。</p> <p>(2) 爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。</p> <p>(3) 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。</p> <p>(4) 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。</p> <p>(5) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。</p> <p>(6) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。</p> <p>(7) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。</p>	<p>同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
(8) 本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。	
13. その他の注意 アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験（モルモット）を実施した結果、皮膚感作性及び皮膚光感作性が認められている。	動物試験において陽性反応が認められているため設定した。

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

CTD

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.9 一般的名称に係る文書

佐藤製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

一般的名称 (JAN) は、平成 16 年 7 月 16 日付薬食審査発第 0716001 号にて以下のとおり通知された。

JAN :

(日本名) ルリコナゾール

(英名) Luliconazole

化学名 :

(日本名) (-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-ジチオラン-2-イリデン](1H-イミダゾール-1-イル)アセトニトリル

(英名) (-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene](1H-imidazol-1-yl)acetonitrile

1.9.2 INN

国際一般名 (INN) は、WHO Drug information, Vol. 16, No. 3, 2002, Recommended INN List 48 に以下のとおり収録された。

INN : luliconazole

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

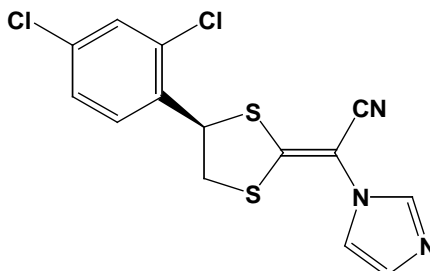
CTD

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料
のまとめ

佐藤製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-ジチオラン-2-イリデン](1H-イミダゾール-1-イル)アセトニトリル (別名：ルリコナゾール) 及びその製剤																																														
構造式																																															
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	1日1回罹患爪全体に塗布する																																														
劇薬等の指定																																															
市販名及び有効成分・分量	原体：ルリコナゾール 製剤：ルコナック爪外用液5%（1g中ルリコナゾール50mg含有）																																														
毒性	<p>単回投与毒性試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>経皮</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス 雌雄</td> <td>>2000</td> <td>>2000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>2000</td> <td>>2000</td> <td>>2000</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雌雄</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>経皮</td> <td>10、50、250</td> <td>250</td> <td>毒性所見なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間 (回復4週間)</td> <td>皮下</td> <td>1、5、25</td> <td>5</td> <td>25 mg/kg：体重増加抑制（雄）、摂餌量及び摂水量低下（雄）、血清トリグリセリドの低値（雄）、総ビリルビンの高値（雌雄）、肝細胞質内空胞の増加（雄） 上記所見はいずれも回復性を示した。</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>4週間</td> <td>経皮</td> <td>5、25、125</td> <td>25</td> <td>125 mg/kg：血清アルカリフォスファターゼの高値（雌雄）</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>26週間</td> <td>皮下</td> <td>0.2、1、5、25</td> <td>1</td> <td>5 mg/kg 以上：遊離脂肪酸（雌雄）及び血清トリグリセリド（雄）の低値、肝細胞質内空胞の増加（雄） 25 mg/kg：血清トリグリセリドの低値（雌）、肝細胞質内空胞の増加（雌雄）、精巣成熟精子細胞残留、精巣上体管腔内の精子数減少及び細胞残層</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死量 (mg/kg)	経口	皮下	経皮	マウス 雌雄	>2000	>2000	—	ラット 雌雄	2000	>2000	>2000	イヌ 雌雄	—	—	>1000	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間	経皮	10、50、250	250	毒性所見なし	ラット	4週間 (回復4週間)	皮下	1、5、25	5	25 mg/kg：体重増加抑制（雄）、摂餌量及び摂水量低下（雄）、血清トリグリセリドの低値（雄）、総ビリルビンの高値（雌雄）、肝細胞質内空胞の増加（雄） 上記所見はいずれも回復性を示した。	イヌ	4週間	経皮	5、25、125	25	125 mg/kg：血清アルカリフォスファターゼの高値（雌雄）	ラット	26週間	皮下	0.2、1、5、25	1	5 mg/kg 以上：遊離脂肪酸（雌雄）及び血清トリグリセリド（雄）の低値、肝細胞質内空胞の増加（雄） 25 mg/kg：血清トリグリセリドの低値（雌）、肝細胞質内空胞の増加（雌雄）、精巣成熟精子細胞残留、精巣上体管腔内の精子数減少及び細胞残層
概略の致死量 (mg/kg)	経口	皮下	経皮																																												
マウス 雌雄	>2000	>2000	—																																												
ラット 雌雄	2000	>2000	>2000																																												
イヌ 雌雄	—	—	>1000																																												
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																										
ラット	4週間	経皮	10、50、250	250	毒性所見なし																																										
ラット	4週間 (回復4週間)	皮下	1、5、25	5	25 mg/kg：体重増加抑制（雄）、摂餌量及び摂水量低下（雄）、血清トリグリセリドの低値（雄）、総ビリルビンの高値（雌雄）、肝細胞質内空胞の増加（雄） 上記所見はいずれも回復性を示した。																																										
イヌ	4週間	経皮	5、25、125	25	125 mg/kg：血清アルカリフォスファターゼの高値（雌雄）																																										
ラット	26週間	皮下	0.2、1、5、25	1	5 mg/kg 以上：遊離脂肪酸（雌雄）及び血清トリグリセリド（雄）の低値、肝細胞質内空胞の増加（雄） 25 mg/kg：血清トリグリセリドの低値（雌）、肝細胞質内空胞の増加（雌雄）、精巣成熟精子細胞残留、精巣上体管腔内の精子数減少及び細胞残層																																										

	イヌ	26 週間	経皮	5、25、125	25	125 mg/kg：血清アルカリフォスファターゼの高値（雌雄）、総ビリルビンの高値（雌）
	－：該当なし					
副作用	国内臨床試験 副作用発現率 44/242=18.2% 副作用の種類 件数 皮膚乾燥 13 件 接触性皮膚炎 12 件 爪囲炎 8 件 湿疹 6 件 皮膚炎 4 件 乾燥症 3 件 等					
会社	佐藤製薬株式会社 株式会社ポーラファルマ 日本農薬株式会社		製剤：製造 共同開発会社 共同開発会社			

ルリコナゾール
ルコナック爪外用液5%

C T D

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.12 添付資料一覧

佐藤製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

CTD第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ルリコナゾール、XXXXXXXXXX（株））

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.S.1	一般情報（ルリコナゾール、XXXXXXXXXX（株））
3.2.S.1.1 (評価資料)	名称
3.2.S.1.2 (評価資料)	構造
3.2.S.1.3 (評価資料)	一般特性
3.2.S.2	製造（ルリコナゾール、XXXXXXXXXX（株））
3.2.S.2.1 (評価資料)	製造業者
3.2.S.2.2 (評価資料)	製造方法及びプロセスコントロール
3.2.S.2.3 (評価資料)	原材料の管理
3.2.S.2.4 (評価資料)	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.5 (評価資料)	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.S.2.6 (評価資料)	製造工程の開発の経緯
3.2.S.3	特性（ルリコナゾール、XXXXXXXXXX（株））
3.2.S.3.1 (評価資料)	構造その他の特性の解明
3.2.S.3.2 (評価資料)	不純物
3.2.S.4	原薬の管理（ルリコナゾール、XXXXXXXXXX（株））
3.2.S.4.1 (評価資料)	規格及び試験方法
3.2.S.4.2 (評価資料)	試験方法（分析方法）及び3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

3.2.S.4.3 (評価資料)	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.S.4.4 (評価資料)	ロット分析
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ルリコナゾール、 XXXXXXXXXX （株））
3.2.S.6	容器及び施栓系（ルリコナゾール、 XXXXXXXXXX （株））
3.2.S.7	安定性（ルリコナゾール、 XXXXXXXXXX （株））
3.2.S.7.1 (評価資料)	安定性のまとめ及び結論
3.2.S.7.2 (評価資料)	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.S.7.3 (評価資料)	安定性データ

3.2.P 製剤（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
3.2.P.1	製剤及び処方（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）
3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.1.1 (評価資料)	原薬
3.2.P.2.1.2 (評価資料)	添加剤
3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.2.1 (評価資料)	製剤設計 試験番号：PP-14-008 最終報告書 ルリコナゾール含有爪適用製剤の物性試験
3.2.P.2.2.2 (評価資料)	過量仕込み
3.2.P.2.2.3 (評価資料)	物理化学的性質及び生物学的性質
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.3	製造（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）
3.2.P.3.1	製造業者

3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.P.4	添加剤の管理（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）
3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.5	製剤の管理（ルコナック爪外用液 5%、外用液剤）
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.5.2.1 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/性状 Ver.00 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/性状
3.2.P.5.2.2 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/確認 1 Ver.00 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/確認試験（1）
3.2.P.5.2.3 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/確認 2 Ver.00 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/確認試験（2）
3.2.P.5.2.4 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/純度 1 Ver.01 試験法 SOP SKN-08/純度試験（1）S-E 体
3.2.P.5.2.5 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/純度 2 Ver.01 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/純度試験（2）Z 体及びその他の類縁物質
3.2.P.5.2.6 (評価資料)	試験法番号：SKN-08/定量 Ver.01 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/定量法
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法のバリデーション）
3.2.P.5.3.1 (評価資料)	試験番号：PQ-06-002-1 試験計画書 ルリコナゾール含有爪真菌症治療薬の 5%製剤試験方法のバリデーション
3.2.P.5.3.2 (評価資料)	試験番号：PQ-06-002-1 試験報告書 ルリコナゾール含有爪真菌症治療薬の 5%製剤試験方法のバリデーション
3.2.P.5.3.3 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/VP/純度 Ver.00 SKN-08 外用液剤 分析法バリデーション計画書 純度試験
3.2.P.5.3.4 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/VR/純度 Ver.00 SKN-08 外用液剤 分析法バリデーション報告書 純度試験

3.2.P.5.3.5 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/VP/定量 Ver.00 SKN-08 分析法バリデーション計画書 定量
3.2.P.5.3.6 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/VR/定量/00 Ver.00 SKN-08 外用液剤 分析法バリデーション報告書 定量
3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.4.1 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/TP/安定性Ⅱ Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 2 計画書 (3.2.P.8.3.12 参照)
3.2.P.5.4.2 (評価資料)	3.2.P.5.4.2 報告書番号：SKN-08/ST2-TIR-4 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験 2 中間報告書 No.4 (3.2.P.8.3.13 参照)
3.2.P.5.4.3 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/TP/安定性Ⅲ Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 3 計画書 (3.2.P.8.3.9 参照)
3.2.P.5.4.4 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST3-TIR-1 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 3 中間報告書 No.1 (3.2.P.8.3.10 参照)
3.2.P.5.5	不純物の特性
3.2.P.5.5.1 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/ST-TP/00 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書 (3.2.P.8.3.1 参照)
3.2.P.5.5.2 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST-TR Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書 (3.2.P.8.3.2 参照)
3.2.P.5.5.3 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/ST-TP/00-光 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書 (光) (3.2.P.8.3.3 参照)
3.2.P.5.5.4 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST-TR-光 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書 (光) (3.2.P.8.3.4 参照)
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.5.6.1 (評価資料)	ロット分析 (3.2.P.5.4 参照)
3.2.P.5.6.2 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/ST-TP/00 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書 (3.2.P.8.3.1 参照)
3.2.P.5.6.3 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST-TR Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書 (3.2.P.8.3.2 参照)
3.2.P.5.6.4 (評価資料)	計画書番号：SKN-08/ST-TP/00-光 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書 (光) (3.2.P.8.3.3 参照)
3.2.P.5.6.5 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST-TR-光 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書 (光) (3.2.P.8.3.4 参照)
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (ルリコナック爪外用液 5%、外用液剤)
3.2.P.6.1 (評価資料)	標準品保証書 ルリコナゾール標準品 ロット No. : XXXXXXXXXX

3.2.P.6.2 (評価資料)	標準品保証書 ルリコナゾール標準品 ロット No. : ██████████
3.2.P.6.3 (評価資料)	標準品保証書 ルリコナゾール標準品 ロット No. : ██████████
3.2.P.7*	容器及び施栓系 (ルコナック爪外用液 5%、外用液剤)
3.2.P.8	安定性 (ルコナック爪外用液 5%、外用液剤)
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	安定性データ
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	計画書番号 : SKN-08/ST-TP/00 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書
3.2.P.8.3.2 (評価資料)	報告書番号 : SKN-08/ST-TR Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書
3.2.P.8.3.3 (評価資料)	計画書番号 : SKN-08/ST-TP/00-光 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験計画書 (光)
3.2.P.8.3.4 (評価資料)	報告書番号 : SKN-08/ST-TR-光 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験報告書 (光)
3.2.P.8.3.5 (評価資料)	試験法番号 : SKN-08/定量 (2) Ver.00 試験法 SOP SKN-08 外用液剤/定量法
3.2.P.8.3.6 (評価資料)	計画書番号 : SKN-08/VP/定量 (2) Ver.00 SKN-08 外用液剤 分析法バリデーション計画書 定量 (2)
3.2.P.8.3.7 (評価資料)	報告書番号 : SKN-08/VR/定量 (2) Ver.00 SKN-08 外用液剤 分析法バリデーション報告書 定量 (2)
3.2.P.8.3.8 (参考資料)	報告書番号 : SKN-08/ST-TIR-光 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験中間報告書 (光)
3.2.P.8.3.9 (評価資料)	計画書番号 : SKN-08/TP/安定性Ⅲ Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 3 計画書
3.2.P.8.3.10 (評価資料)	報告書番号 : SKN-08/ST3-TIR-1 Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 3 中間報告書 No.1
3.2.P.8.3.11 (評価資料)	報告書番号 : SKN-08/ST3-TIR-2 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験 3 中間報告書 No.2
3.2.P.8.3.12 (評価資料)	計画書番号 : SKN-08/TP/安定性Ⅱ Ver.01 SKN-08 外用液剤 安定性試験 2 計画書

3.2.P.8.3.13 (評価資料)	報告書番号：SKN-08/ST2-TIR-4 Ver.00 SKN-08 外用液剤 安定性試験 2 中間報告書 No.4
------------------------	---

3.2.A※ その他

3.2.R※ 各極の要求資料

3.3 参考文献

資料番号	著者、表題、書誌番号
1	杉林堅次. 皮膚からの経皮吸収. DDS の基礎と開発 CMC 出版; 2006, 34-49
2	佐藤隆一, 和田英己, 滝沢真紀, ら. 各種アルコール系消毒薬の評価. 医学と薬学. 2003 May; 49(5): 713-24

CTD第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.1.1 (評価資料)	報告書番号： ████████ <i>in vitro</i> ヒト爪白癬モデルを用いた爪白癬治療薬の薬効評価試験（2）
4.2.1.1.2 (評価資料)	報告書番号： ████████ 爪白癬治療薬の爪スライスを用いた阻止円法による <i>in vitro</i> 薬効試験～ルリコナゾール爪用液剤と Penlac® Nail Lacquer との比較試験～
4.2.1.1.3 (参考資料)	報告書番号： ████████、██████（初回承認時添付資料 ホー4） NND-502 の臨床新鮮分離株に対する <i>in vitro</i> 抗真菌活性
4.2.1.1.4 (参考資料)	報告書番号： ████████、██████（初回承認時添付資料 ホー9） NND-502 の白癬菌保存株に対する <i>in vitro</i> 殺菌活性－Neutral red 法を用いた評価－
4.2.1.1.5 (参考資料)	報告書番号： ████████、██████（初回承認時添付資料 ホー2） NND-502 の白癬菌保存株に対する <i>in vitro</i> 抗真菌活性－マイクロ液体希釈法での検討－
4.2.1.2*	副次的薬理試験
4.2.1.3*	安全性薬理試験
4.2.1.4*	薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.1.1 (評価資料)	報告書番号： ████████ ルリコナゾールのヒト皮膚を用いた <i>in vitro</i> 透過性試験（4.2.2.1 参照）
4.2.2.1.2 (評価資料)	報告書番号： ████████ LC-MS/MS によるヒト爪中ルリコナゾール濃度測定法のバリデーション （濃度範囲：50～50000 µg/cm ³ ）
4.2.2.1.3 (評価資料)	報告書番号： ████████ LC-MS/MS によるヒト爪中ルリコナゾール濃度測定法のバリデーション （濃度範囲：0.05～100 µg/cm ³ ）
4.2.2.1.4 (評価資料)	報告書番号： ████████ LC/MS/MS によるマウス血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験

4.2.2.1.5 (評価資料)	報告書番号： ██████ LC/MS/MS によるラット血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.1.6 (評価資料)	報告書番号： ██████ LC/MS/MS によるイヌ血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.1.7 (評価資料)	報告書番号： ██████ HPLC によるマウスの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.1.8 (評価資料)	報告書番号： ██████ HPLC によるラットの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.1.9 (評価資料)	報告書番号： ██████ HPLC によるイヌの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.1.10 (評価資料)	報告書番号： ██████ HPLC によるミニブタの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.2.1 (評価資料)	報告書番号： ██████ ルリコナゾールのヒト皮膚を用いた <i>in vitro</i> 透過性試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.3.1 (評価資料)	報告書番号： ██████ ヒト爪における PR-2699NL 塗布後の爪中薬物濃度分布および爪中薬物量 (<i>in vitro</i>)
4.2.2.3.2 (参考資料)	報告書番号： ██████、██████ (初回承認時添付資料 へー16) NND-502 のヒト、イヌおよびラット血漿蛋白に対する結合性 (<i>in vitro</i>)
4.2.2.3.3 (参考資料)	報告書番号： ██████ (初回承認時添付資料 へー6) NND-502 の動態試験 [II] ラットにおける吸収、分布、排泄
4.2.2.3.4 (参考資料)	報告書番号： ██████ (初回承認時添付資料 へー15) NND-502 の動態試験 [III] 雌性ラットにおける分布、胎盤通過性、乳汁中移行
4.2.2.4*	代謝
4.2.2.5*	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)
4.2.2.6.1 (参考資料)	報告書番号： ██████、██████ (初回承認時添付資料 へー18) NND-502 の代謝に関与する cytochrome P450 (CYP) 分子種の同定

4.2.2.6.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED]、 [REDACTED] (初回承認時添付資料 へー31) 薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) に対する NND-502 の阻害作用
4.2.2.7*	その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

CTD No.	報告書番号 (試験番号)、表題
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.1.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー1) NND-502 のラットを用いた経皮投与による単回投与毒性試験
4.2.3.1.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー3) NND-502 のビーグル犬を用いた経皮投与による単回投与毒性試験
4.2.3.1.3 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー38) NND-502 のマウスにおける単回皮下投与毒性試験
4.2.3.1.4 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー2) NND-502 のラットを用いた皮下投与による単回投与毒性試験
4.2.3.1.5 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー39) NND-502 のマウスにおける単回経口投与毒性試験
4.2.3.1.6 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー40) NND-502 のラットにおける単回経口投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.2.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] イヌを用いた SKN-08 の 4 週間反復経皮投与予備毒性試験
4.2.3.2.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー4) NND-502 のラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験
4.2.3.2.3 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー6) NND-502 のビーグル犬を用いた経皮投与による 4 週間反復投与毒性試験
4.2.3.2.4 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー5) NND-502 のラットを用いた皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復性試験
4.2.3.2.5 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー7) NND-502 のラットを用いた皮下投与による 26 週間反復投与毒性試験
4.2.3.2.6 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー8) NND-502 のビーグル犬を用いた経皮投与による 26 週間反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験

4.2.3.3.1.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー13) NND-502：ヒスチジン要求性の <i>Salmonella typhimurium</i> 4 株およびトリプトファン要求性の <i>Escherichia coli</i> 1 株を用いた復帰突然変異試験
4.2.3.3.1.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー14) NND-502：チャイニーズハムスターの肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験
4.2.3.3.2.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー15) NND-502：マウスの骨髄における小核試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.1.1 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] ラットにおけるルリコナゾールの4週間反復皮下投与試験 ーがん原性用量設定試験ー
4.2.3.4.1.2 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] ラット皮膚中のルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定試験
4.2.3.4.1.3 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] ラットにおけるルリコナゾールの2年間皮下投与がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.2.1 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] SKN-08 原薬のマウス皮膚発がん性試験
4.2.3.4.2.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] SKN-08 原薬のマウス皮膚二段階発がん性試験の用量設定試験
4.2.3.4.3 [*]	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.1.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー9) NND-502 のラットを用いた皮下投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.2.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー10) NND-502 のラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
4.2.3.5.2.2 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー11) NND-502 のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.5.3.1 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー12) NND-502 のラットを用いた皮下投与による出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験
4.2.3.5.4*	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.6.1 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のウサギにおける皮膚一次刺激性試験
4.2.3.6.2 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のウサギにおける 28 日間皮膚累積刺激性試験
4.2.3.6.3 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のウサギにおける 28 日間皮膚累積刺激性試験 (試験番号 P061292) の病理組織学的検査
4.2.3.6.4 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] SKN-08: A 26-Week Dermal Irritation Study in Göttingen Minipigs
4.2.3.6.5 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] SKN-08: A 28-Day Dermal Irritation Study in Göttingen Minipigs
4.2.3.6.6 (参考資料)	報告書番号： [REDACTED] (初回承認時添付資料 ニー21) NND-502 液剤 (PR-2699 1%液剤) のウサギを用いた眼刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1*	抗原性試験
4.2.3.7.2*	免疫毒性試験
4.2.3.7.3*	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4*	依存性試験
4.2.3.7.5*	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6*	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
4.2.3.7.7.1 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のモルモットにおける皮膚感作性試験 (Adjuvant and patch test 法)
4.2.3.7.7.2 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のモルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler test 法)
4.2.3.7.7.3 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のモルモットにおける皮膚光毒性試験
4.2.3.7.7.4 (評価資料)	報告書番号： [REDACTED] PR-2699NL のモルモットにおける皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip test 法)

4.2.3.7.7.5 (評価資料)	報告書番号 : XXXXXXXXXX PR-2699NL のモルモットにおける皮膚光感作性試験 (Harber test 法)
-----------------------	--

4.3 参考文献

資料番号	著者、表題、書誌番号
1	渡辺 晋一. 爪白癬の診断と治療. 医薬の門. 2005; 45(5): 62-65.
2	東禹彦 編. 爪部の感染症. 爪－基礎から臨床まで－. 金原出版; 2004. 116p.
3	Tanaka H, Takesada Y, Shibata MA, et al. Lack of tumor promoting effects of KCB-1, a recombinant human basic fibroblast growth factor, on two-stage skin carcinogenesis in female CD-1 (ICR) mice. Cancer Lett. 1996 Aug; 105(2): 195-202.
4	Draize JH. Dermal toxicity. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Austin(TX): The Association of Food and Drug Officials of the United States; 1959. 46p.
5	Sato Y, Katsumura Y, Ichikawa H, et al. A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens. Contact Dermatitis. 1981 Sep; 7(5): 225-37.
6	Buehler EV. Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. Arch Dermatol. 1965 Feb; 91: 171-77.
7	Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. J Invest Dermatol. 1969 Mar; 52(3): 268-76.
8	Ichikawa H, Armstrong RB, Harber LC. Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs: improved induction technique using Freund's complete adjuvant. J Invest Dermatol. 1981 Jun; 76(6): 498-501.
9	Harber LC, Targovnik SE, Baer RL. Contact photosensitivity patterns to halogenated salicylanilides in man and guinea pigs. Arch Dermatol. 1967 Dec; 96(6): 646-56.
10	Moizhess TG. Carcinogenesis induced by foreign bodies. Biochemistry (Moscow). 2008 Jul; 73(7): 763-75.

CTD 第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.1 第 5 部（モジュール 5）目次

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.1.1*	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2*	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3*	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.1.4.1 (参考資料)	LC/MS/MS によるヒト血漿及び尿中ルリコナゾール及び代謝物濃度の測定法バリデーション（試験番号：██████████）
5.3.1.4.2 (参考資料)	LC/MS/MS によるヒト爪中薬物量（ルリコナゾール及び代謝物）の測定法バリデーション（試験番号：██████████）
5.3.1.4.3 (参考資料)	ヒト血漿中ルリコナゾール及びその代謝物の濃度測定法バリデーション試験（試験番号：██████████）
5.3.1.4.4 (参考資料)	ヒト爪中ルリコナゾール及びその代謝物の濃度測定法のバリデーション試験（試験番号：██████████）

5.3.2* ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

CTD No.	報告書番号（試験番号）、表題
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.1.1 (評価資料)	PR-2699 爪用液剤の第 I 相臨床試験－オープンパッチテスト・光パッチテストによる皮膚安全性の検討－（試験番号：PR2699NL-P1-01）
5.3.3.1.2 (評価資料)	5%PR-2699 爪用液剤の第 I 相臨床試験－爪への単回及び反復塗布試験－（試験番号：PR2699NL-P1-02）
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2.1 (評価資料)	爪白癬患者を対象とした SKN-08 の爪内移行性確認試験（試験番号：SKN-08-03）
5.3.3.2.2 (評価資料)	爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（第 II 相／第 III 相）（試験番号：SKN-08-01）（5.3.5.1.1 参照）
5.3.3.3*	内因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.4*	外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.5*	ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.4※ 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

CTD No.	報告書番号 (試験番号)、表題
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.1.1 (評価資料)	爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験 (第 II 相/第 III 相) (試験番号: SKN-08-01)
5.3.5.2※	非対照試験報告書
5.3.5.3※	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.5.4.1 (参考資料)	LAMP 法及び真菌培養法の相関性試験 (試験番号: SKN-08-02)

5.3.6※ 市販後の使用経験に関する報告書

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号 (試験番号)、表題
5.3.7.1 (評価資料)	PR2699NL-P1-01: 被験者データ一覧表、症例記録
5.3.7.2 (評価資料)	PR2699NL-P1-02: 被験者データ一覧表、症例記録
5.3.7.3 (評価資料)	SKN-08-03: 被験者データ一覧表、症例記録
5.3.7.4 (評価資料)	SKA-08-01: 被験者データ一覧表、症例記録

5.4 参考文献

資料番号	著者、表題、書誌番号
1	渡辺晋一. 爪白癬の診断と治療. 医薬の門. 2005; 45(5): 62-65.
2	渡辺晋一, 望月隆, 五十棲健ほか. 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(3): 289-300.
3	毛利忍, 渡辺晋一, 楠俊雄ほか. 爪白癬の治療について—日本医真菌学会標準化委員会提案 2007—. 日本医真菌学会雑誌. 2008; 49(1): 1-3.
4	Robert DT, Taylar WD, Boyle J. British Association of Dermatologists: Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 148: 402-410.
5	清佳浩. 2006 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Med Mycol J. 2012; 53(3): 185-192.

6	西本勝太郎. 2002 年次皮膚真菌症疫学調査報告. <i>Jpn J Med Mycol.</i> 2006; 47: 103-111.
7	渡辺晋一 編. 爪真菌症の概略. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.
8	Lubeck DP, Patrick DL, McNulty P, et al. Quality of life of persons with onychomycosis. <i>Qual Life Res.</i> 1993; 2(5): 341-348.
9	渡辺晋一 編. 爪真菌症の治療. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005;109-120.
10	ルリコンクリーム 1%/液 1%/軟膏 1% 医薬品インタビューフォーム (株式会社ポーラファルマ; 2013 年 5 月改訂)
11	Niwano Y, Koga H, Kodama H, et al. Inhibition of sterol 14 alpha-demethylation of <i>Candida albicans</i> with NND-502, a novel optically active imidazole antimycotic agent. <i>Med Mycol.</i> 1999; 37(5): 351-355.
12	Degreef H, del Palacio A, Mygind S, et al. Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis. <i>Acta Derm Venereol.</i> 1999; 79(3): 221-223.
13	Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. <i>BMJ.</i> 1999; 318(7190):1031-1035.
14	洙田明男. 健康者の爪の比重について. <i>日皮会誌.</i> 1963; 73(2): 128-134.

※：該当資料なし