

貯法：室温保存
有効期間：3年

経口抗真菌剤
ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物カプセル
処方箋医薬品^注

承認番号	23000AMX00012000
販売開始	2018年7月

ネイリン[®]カプセル100mg

NAILIN[®] Capsules 100mg

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネイリンカプセル100mg
有効成分	1カプセル中 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1mg (ラブコナゾールとして100mg)
添加剤	酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒ プロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二 酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ネイリンカプセル100mg	
色・剤形	キャップ部は赤色及びボディ部は黄色の3号硬カプセル	
外形・大きさ	 長さ15.6mm	 直径5.8mm
識別コード	SATO 18 (カプセル、PTPシートに表示)	

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

〈適応症〉

爪白癬

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
5.2 本剤は、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。

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100mg）を12週間経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.3、11.1.1、16.6.1参照]
8.2 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトンポンプ時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2参照]
8.3 本剤投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.1、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後3か月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（ラット又はウサギ）で、臨床曝露量（ラブコナゾールとして）を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響（骨格変異、骨化遅延、骨化不全等）^{1),2)}、出生児に水

晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等）及び生存率の低下が³⁾、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形（口蓋裂、小眼球症等）が認められている¹⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている⁴⁾。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。また、動物実験（ラット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）で、哺乳期間において出生児の体重増加抑制が認められている³⁾。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ラブコナゾールはCYP3Aを中程度阻害する。[16.7.1、16.7.2参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aにより主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム アゼルニジピン 等 [16.7.1、16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	ラブコナゾールのCYP3A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。
ワルファリン [8.2参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

11. 副作用

次の副作用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^{5),6)}。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

[8.1、9.3、16.6.1参照]

11.1.2 多形紅斑（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、口渇
肝臓	γ -GTP増加	ALT増加、AST増加、血中Al-P増加		血中LDH増加
腎臓			血中クレアチニン増加	
皮膚			円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹	発疹、湿疹、紅斑、そう痒
臨床検査			白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少	CK増加
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症	倦怠感、めまい、頭痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。
- ・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示すること。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ある。
 - ・本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

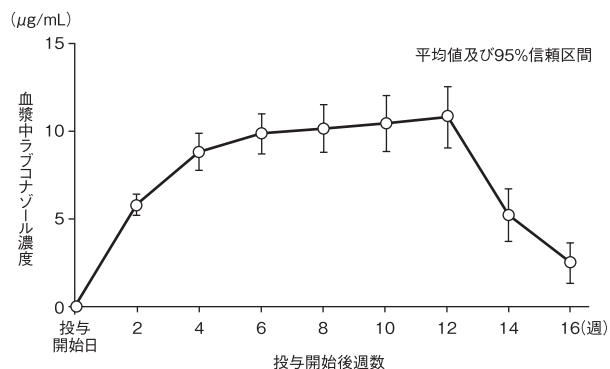
健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg~600mg^{注1}）を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物は血漿中にはほとんど検出されず、活性本体であるラブコナゾールが検出された。ラブコナゾールのT_{max}は2.50~3.33時間、t_{1/2}は71~101時間であった。なお、100mg~600mg^{注1}の投与量の範囲でC_{max}及びAUC_{0-t}に用量比比例性が認められた⁷⁾。

表 ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータ

用量 (ラブコナゾール換算量)	統計量	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100mg	平均値	2.17	2.50	109	71.17
	標準偏差	0.43	1.22	21	35.02
200mg	平均値	4.38	2.50	268	94.44
	標準偏差	0.40	0.84	105	32.64
400mg	平均値	7.49	3.33	542	80.18
	標準偏差	1.29	1.51	141	15.41
600mg	平均値	10.88	2.67	946	100.87
	標準偏差	1.29	0.52	216	55.14

16.1.2 反復投与

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は投与終了時の第12週で10.84µg/mLに達した³⁾。



16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

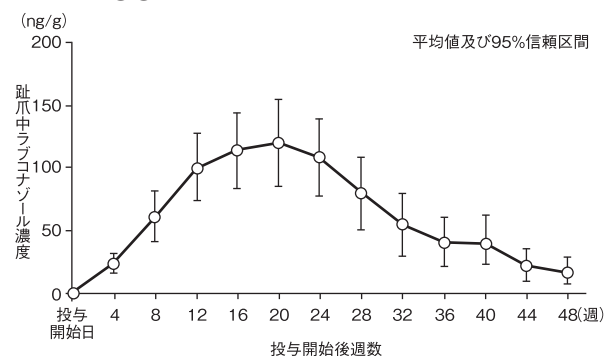
健康成人男性（20例）への本剤（ラブコナゾールとして100mg）の空腹時単回経口投与に対する食後投与時のC_{max}及びAUC_{0-t}の比〔90%信頼区間〕は0.601〔0.509, 0.709〕及び0.977〔0.895, 1.066〕であり、食後投与のC_{max}は空腹時投与と比較して約40%低下したが、AUC_{0-t}は同等であった⁸⁾。

16.2.2 生物学的利用率

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg^{注1}）または400mg^{注1}）を空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの生物学的利用率（幾何平均の比）は106%（解析対象例数はAUC_{0-∞}が算出可能であった計9例）であった⁹⁾（外国人データ）。

16.2.3 爪中濃度

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値（120.16ng/g）を示した⁵⁾。



16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ラブコナゾールのヒト血漿蛋白結合率は98.5%~99.0%であった¹⁰⁾（*in vitro*試験）。

16.3.2 血球移行性

ラブコナゾールのヒト血液/血漿中濃度比（R_B）は0.529~0.532であった¹¹⁾（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物は経口投与後、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される⁷⁾。その代謝には、アルカリホスファターゼが関与している¹²⁾（*in vitro*試験）。ヒト凍結肝細胞を用いた試験では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成が認められた¹³⁾（*in vitro*試験）。

16.5 排泄

健康成人男性（6例）にホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg）を単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物の尿中濃度は、いずれの測定時点においても、定量下限（25ng/mL）未満であった。この時の投与後840時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は0.0621%であった⁷⁾。

また、健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg/日、又は400mg/日）を7日間反復経口投与^{注1}したとき、最終投与後192時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、いずれの投与量においても、0.033%であった¹⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害者（Child-Pugh分類Grade A）6例及び対応する健康成人6例、また中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類Grade B）4例及び対応する健康成人4例に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を空腹時単回経口投与した。軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び健康成人ともにいずれの時点においてもホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物の血漿中濃度は定量下限（25ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度のAUC_{0-∞}の健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ0.942〔0.633, 1.400〕及び1.984〔1.234, 3.190〕であった¹⁵⁾。〔8.1、9.3、11.1.1参照〕

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *in vitro*試験

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び2D6は阻害しなかったが、CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）及び3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC₅₀は、それぞれ2.69、1.51、7.49、2.28及び1.07µmol/Lであった¹⁶⁾。ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び3A4のmRNAレベルをコントロールに対して平均で0.5µmol/Lでは1.37~1.49倍、2µmol/Lでは2.71~3.49倍上昇させた¹⁷⁾。ラブコナゾールはOATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった¹⁸⁾。ラブコナゾールは、OCT2、P-gp及びBCRPに対して阻害作用を示し、IC₅₀は、それぞれ2.80、7.12及び1.14µmol/Lであった。OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K及びBSEPに対する阻害作用は認められなかった¹⁹⁾。〔10.、10.2参照〕

16.7.2 臨床試験

健康成人に本薬と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった^{20)、21)}。〔10.参照〕

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 ^{a)}	用法・用量		併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 〔90%信頼区間〕	
	併用薬	投与薬剤 ^{注1)}		
			C _{max}	AUC
トルブタミド	500mg単回	400mg BID 3日間、 維持投与： 200mg QD 6日間 ^{b)}	1.004 〔0.966, 1.043〕	0.879 ^{e)} 〔0.840, 0.921〕
オメプラゾール	40mg単回		0.780 〔0.698, 0.872〕	0.745 ^{e)} 〔0.685, 0.810〕
デキストロ メトルファン	60mg単回		0.763 〔0.670, 0.869〕	0.719 ^{e)} 〔0.658, 0.786〕
カフェイン	200mg単回		0.946 〔0.899, 0.997〕	0.920 ^{e)} 〔0.861, 0.982〕
ミダゾラム 〔10.2参照〕	2mg単回 (経口)		2.384 〔2.152, 2.641〕	3.010 ^{e)} 〔2.667, 3.398〕
	2mg単回 (静脈内)		1.201 〔1.094, 1.318〕	1.405 ^{e)} 〔1.292, 1.529〕

薬剤 ^{a)}	用法・用量		併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 [90%信頼区間]	
	併用薬	投与薬剤 ^{b)}	C _{max}	AUC
シンバスタチン [10.2参照]	40mg単回	400mg QD 1日間 ^{c)}	20 [1.52, 2.12]	2.06 ^{e)} [1.70, 2.50]
		400mg QD 14日間 ^{c)}	20 [3.68, 5.13]	3.98 ^{e)} [3.28, 4.84]
レバグリニド	0.25mg単回		12 [0.878, 1.292]	1.012 ^{f)} [0.903, 1.134]
ジゴキシシン	0.25mg単回	400mg QD 7日間 ^{d)}	12 [0.827, 1.551]	1.179 ^{f)} [1.074, 1.293]
ロスバスタチン	5mg単回		12 [1.000, 1.296]	1.139 ^{f)} [1.016, 1.277]

QD：1日1回、BID：1日2回

- a) トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトर्फアン、カフェイン及びミダゾラム（経口）はカクテルとして同時投与、ジゴキシシン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与
b) ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与（外国人データ）
c) ラブコナゾールを投与（外国人データ）
d) 本剤（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与
e) AUC_{0-∞}
f) AUC_{0-t}

注）本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人爪白癬患者（爪甲混濁部面積比が25%以上）153例に本剤（ラブコナゾールとして100mg）又はプラセボを1日1回12週間経口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⁶⁾。

表 本剤又はプラセボ投与開始後48週の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数/有効性解析対象症例数)	Fisherの 直接確率計算法
本剤群	59.4% (60/101例)	P<0.001
プラセボ群	5.8% (3/52例)	

中止例は非治癒例として取り扱った。

治癒の定義：臨床的治癒（爪甲混濁部が完全に消失）、かつ真菌学的治癒（直接鏡検にて白癬菌が陰性化）したものを。

副作用発現率は、本剤群で23.8% (24/101例)であった。主な副作用は、γ-GTP増加15.8% (16/101例)、ALT増加8.9% (9/101例)、AST増加7.9% (8/101例)、腹部不快感4.0% (4/101例)及び血中Al-P増加2.0% (2/101例)などであった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

外国人健康成人（合計152例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして300mg又は500mg）又はプラセボを1日2回計6回負荷用量として静脈内投与後、負荷用量の1/2量を維持用量として1日1回4日間静脈内投与を行った²³⁾。ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物反復静脈内投与後のQTcF間隔の平均値はベースラインと比較して短縮し、平均変化量のプラセボとの差は投与後1.5時間で最大となり、-15.1msecであった。QTcF間隔は投与後4時間にベースラインの水準に戻った²²⁾（外国人データ）。注）本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグ（ホスホノキシメチル化合物：ホスラブコナゾール）であり、動物及びヒトに投与すると速やかにラブコナゾールに代謝される。ラブコナゾールは、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示す²³⁾。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 抗真菌活性

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* の新鮮臨床分離株に対し、強い抗真菌活性を示した²⁴⁾ (*in vitro* 試験)。

表 新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC (μg/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>T. rubrum</i> (51)	≤0.03-0.12	≤0.03	0.06
<i>T. mentagrophytes</i> (20)	≤0.03-0.06	≤0.03	0.06

18.2.2 モルモット皮膚糸状菌症モデルに対する作用

モルモット *Trichophyton mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた²⁵⁾ (*in vivo* 試験)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物

(Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate)

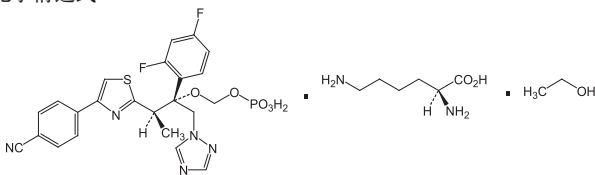
化学名：((2R, 3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2, 4-difluorophenyl)-1-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-yl)oxy)methyl dihydrogen phosphate mono [(2S)-2, 6-diaminohexanoic acid]monoethanolate

分子式：C₂₃H₂₀F₂N₅O₅PS · C₆H₁₄N₂O₂ · C₂H₆O

分子量：739.73

性状：本品は、白色～黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：148～156℃（分解）

比旋光度(20度、D線)：+6.6° (50mg、水、5mL、100mm)

20. 取扱い上の注意

湿気を避けて室温保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

ネイリンカプセル100mg 84カプセル (PTP 14カプセル×6)

23. 主要文献

- 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.6.6.2.1及び2.6.7.11）
- 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.6.6.2.3）
- 社内資料：ラットを用いたBFE1224の経口投与による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（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.6.6.3.1及び2.6.7.14.1）
- 社内資料：¹⁴C-BFE1224のラット単回経口投与におけるラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.4.4.1及び2.6.4.6.3.1）
- 渡辺晋一ほか：西日皮膚。2018；80：470-478
- Watanabe S, et al. : J. Dermatol. 2018；45：1151-1159
- 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.2.4）
- 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.2.2）
- 社内資料：外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復-維持用量投与試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD 2.7.6.2.6）
- 社内資料：¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.4.2.1）
- 社内資料：¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血球移行性（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.4.3.1）
- Ueda Y, et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003；13：3669-3672
- 社内資料：¹⁴C-ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.5.1.3）
- 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.2.5）
- 内田英二ほか：臨床医薬。2018；34：605-619
- 社内資料：ラブコナゾールのCYP代謝酵素阻害（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.5.4.1）
- 社内資料：ラブコナゾールのCYP代謝酵素誘導（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.5.4.2）

- 18) 社内資料：¹⁴C-ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.8.1.1)
- 19) 社内資料：ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.4.8.2.1)
- 20) Ishii Y, et al. : Clin. Transl. Sci. 2018 ; 11 : 477-486
- 21) 社内資料：外国人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.2.11)
- 22) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたQTc間隔検討試験(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.2.12)
- 23) 社内資料：ラブコナゾールの*C. albicans*及び*C. krusei*のエルゴステロール生合成阻害作用(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.2.2.2.1)
- 24) Yamaguchi H, et al. : Med. Mycol. J. 2014 ; 55 : J157-163
- 25) 社内資料：ラブコナゾールのモルモット*T. mentagrophytes*皮膚糸状菌症モデルにおける作用(承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.2.2.3.1)

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

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
フリーダイヤル 0120-310-656

****26. 製造販売業者等**

26.1 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