

承認内容の要旨

一般名： リラナフタート
販売名： リラナフタート
ゼフナートクリーム2%
クリメロールクリーム2%

承認取得者名： 東ソー・アクゾ株式会社
全薬工業株式会社
ソルベイ製薬株式会社

承認日： 平成12年1月18日

効能・効果：

白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬

調査報告書

平成11年7月30日
新医薬品第四調査会

調 査 品 目	一 般 名	リラナフタート
	販 売 名	(製剤) ゼフナートクリーム2%、リラテートクリーム2%* (原体) リラナフタート
製造・輸入承認を 申請した会社名		(製剤) 全薬工業株式会社、ソルベイ製薬株式会社 (原体) 東ソー・アクゾ株式会社
<p>調査の概要</p> <p>リラナフタートは東ソー株式会社において合成されたチオカルバメート系抗真菌薬であり、2%クリーム製剤として「白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬」を効能・効果として、今般、東ソー・アクゾ株式会社から原体の、並びに全薬工業株式会社、及びソルベイ製薬株式会社から製剤の、製造承認申請がそれぞれなされたものである。</p> <p>規格及び試験方法に関しては、原薬では性状の項及び純度試験中の溶状の項の整備を指示し、製剤では pH の規定の必要性を検討するように指示した。これらの指示に対する回答で適切な修正がなされたので、それらを了承した。以上の点を含め、原薬及び製剤の規格及び試験方法は品質の恒常性を図る上で適切に設定されたものと判断した。</p> <p>安定性に関しては、原薬及び製剤とも室温でそれぞれ最終包装形態において3年間は安定であることが確認された。</p> <p>本薬の毒性に関しては、急性毒性試験、亜急性・慢性毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、変異原性試験及び代謝物の毒性試験が行われた。</p> <p>急性毒性試験において、マウス、ラットの皮下、経口、腹腔内投与及びイヌの皮下投与において死亡例はみられず、LD₅₀ は雌雄ともに 2,000mg/kg 以上と推定された。</p> <p>亜急性・慢性毒性試験において、ラットの経皮投与試験では本薬の影響は認められず、無毒性量は 40mg/body と推定された。ラット、イヌの皮下投与試験では肝臓への</p>		

*リラナフタートクリーム2%は、商標権の問題で、平成11年12月16日、販売名をクリメロールクリーム2%に変更した。

軽微な影響が示唆された。無毒性量は、ラット雄では 8mg/kg、雌では 32mg/kg、イヌは雌雄とも 4.5mg/kg と推定された。ラットの雌雄差の理由については現時点では不明である。

生殖・発生毒性試験に関して、ラットを用いた Seg.I、II、III 試験及びウサギを用いた Seg.II 試験が、皮下投与によって行われた。本薬は 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液に懸濁させて投与した。

ラットの Seg.I 試験 (4、20、100mg/kg/日；雄では交配前 9 週間から交配期間中、雌では交配前 2 週間から妊娠 7 日までいずれも背部皮下投与) では、親動物への影響として、各投与群の投与部位に癒着、硬結及び剖検で出血が認められ、発現時期は用量に依存していた。また、100mg/kg/日で肝臓及び心臓の重量の増加が認められた。母動物では、100mg/kg/日で交配前及び交配後に体重の増加が観察されたが、生殖能への影響は認められなかった。胎児への影響としては、4mg/kg/日で雄の体重の増加がみられたが、死亡率や外表異常などに変化は認められなかった。従って、親動物に対する一般毒性学的な無毒性量は 20mg/kg/日で胎児においては 100mg/kg/日と考えられた。

ラットの Seg.II 試験 (30、100 及び 300mg/kg/日；妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間、背部皮下投与) では、投与部位に各投与群で癒着及び硬結がみられ、すべての群で剖検による出血が認められた。300mg/kg/日で摂餌量及び胸腺重量の減少が認められたが、本薬の影響とは判断されなかった。胎児については、発育への影響は認められなかったが、300mg/kg/日で骨化遅延が認められた。また、100mg/kg/日で骨格変異の増加がみられたが、用量依存性はなかった。F1 出生児については、成長や生殖能に影響は認められなかったが、300mg/kg/日で生存胎児数の減少及び 100mg/kg/日で胎児の体重増加がみられた。しかし、本薬の影響とは判断されなかった。従って、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。また胎児に対する無毒性量は 100mg/kg/日、F1 出生児に対する無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

ウサギの Seg.II 試験 (20、100 及び 500mg/kg/日；妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、背部皮下投与) では、100mg/kg/日以上で摂餌量が低下し、体重の減少及び流・早産の増加が認められた。胎児については、500mg/kg/日で死亡率が増加し、100mg/kg/日以上で体重及び胎盤重量が低下したが、催奇形性は認められなかった。従って、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量及び胎児に対する無毒性量は 20mg/kg/日と考えられた。

ラットの Seg.III 試験 (30、100 及び 300mg/kg/日；妊娠 17 日から分娩後 21 日までの間、背部皮下投与) では、投与部位に各投与群で癒着及び硬結がみられたほかに、100mg/kg/日以上で肝臓重量の増加が認められた。なお、30mg/kg/日以上で胸腺重量が減少したが、本薬の影響とは判断されなかった。また、F1 出生児では、100mg/kg/日以上で発育の抑制が認められた。従って、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量及び F1 出生児に対する無毒性量は 30mg/kg/日と考えられた。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験においては、いずれの試験においても、親動物の投与部位 (背

部皮下)に癒着及び結節等の異物反応が認められた。ほかに、Seg. Iでは、親動物に高用量で肝臓の重量増加が認められた。Seg. IIでは、胎児に高用量で骨化遅延がみられた。Seg. IIIでは、母動物に肝臓重量の増加、出生児に体重増加抑制がみられた。

局所刺激性試験では、ウサギを用いた皮膚刺激性試験で本薬 0.5 ~ 3%クリームで軽度~中等度の刺激性がみられた。モルモットを用いた光毒性試験は陰性であり、ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験においては刺激性は認められなかった。

抗原性試験では、モルモット全身性アナフィラキシー、PCA 反応、能動性皮膚反応は陰性であった。モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) で陽性反応がみられ、低感作性ながら皮膚感作性を有する可能性が示唆された。

変異原性は有しないものと推察された。

代謝物の毒性試験において、各代謝物の概略の LD₅₀ は 100mg/kg 以上と推定された。

以上、本剤に重篤な毒性は認められず、経皮外用薬として使用するに際し、特段の問題はないものと判断した。

本薬の作用機序は真菌のエルゴステロール合成阻害で、スクワレン・エポキシ化反応を阻害するとされている。

本薬の皮膚糸状菌の新鮮分離株に対する *in vitro* での MIC 値は、昭和 61 年 5 ~ 8 月に臨床より分離された 55 株で 0.004 ~ 0.156mg/mL であり、昭和 63 年 6 ~ 10 月に臨床より分離された 147 株で 0.009 ~ 0.313mg/mL であった。また、昭和 61 年での MIC₉₀(mg/mL) は、*Trichophyton Mentagrophytes* で 0.039、*Microsporum canis* で 0.019、及び *Epidermophyton floccosum* で 0.039 であった。各種保存株への本剤の抗菌活性は、黒色真菌、*Aspergillus fumigatus* 及び *Candida albicans* に対する MIC₉₀(mg/mL) で、それぞれ、5.0、1.25 及び >80 であり、本薬が酵母状真菌には無効であることが示された。

調査会においては、薬効を裏付ける試験の資料のまとめ方、及び表現の妥当性について、指示したところ、指示通りに訂正がなされたのでこれを了承した。

雄ラットを用いた経皮吸収率は、正常皮膚で 7.7%、損傷皮膚で 10.6%であった。また、本薬は肝臓で代謝され、胆汁を介して排泄され、大半は腸肝循環を繰り返しながら、尿及び糞中に排泄されることが示された。第 I 相試験において、ヒト皮膚への 2%クリームの単回及び反復(7 日間)塗布時 (塗布量 5g、塗布面積 20×25cm)、本薬の未変化体も代謝物も血漿中には認められなかった。また、反復塗布時に、主代謝産物の血漿及び尿中濃度を測定したが、いずれも検出限界以下であった。本薬は、血球移行率が高く、また、血漿中の蛋白質を可逆的に結合し、60ng/mL での結合率はヒトで 90.9±1.4%で、主な結合蛋白質は、リポ蛋白、アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白であった。しかしながら、本剤の経皮吸収率は低値であることから、本薬の血球移行に伴う安全性への影響は少ないと考えられた。

本剤の臨床試験は、 年から 年にかけて、第 I 相試験、足白癬、体部白癬、股部白癬を対象に前期第 II 相試験（オープン）、後期第 II 相試験（二重盲検）、第 III 相比較試験（二重盲検無作為化比較）及び一般臨床試験（オープン）が行われ、平成 4 年 12 月に製造承認申請がなされた。しかし、平成 7 年 4 月に開催された新医薬品第四調査会第 3 回審議において、股部白癬に関しては本剤と対照薬との同等性が証明されていないことに関して、評価法の変更等も含めて再検討する様指示され、

年 月から 月にかけて、股部白癬に対する第 III 相追加試験（二重盲検無作為化比較）が実施された。

第 I 相試験では皮膚刺激性に関して、0.5、1 及び 2% クリームのパッチテスト及び光パッチテストが健常男子 32 例及び皮膚疾患患者 66 例を対象に実施された。その結果、皮膚刺激性は用量依存的ではあるが 2% も含めて許容範囲であり、アレルギー性、光毒性はないとされた。次いで耐容性を検討するため健常男子 5 例を対象に 2% クリームの単回大量投与試験及び 1 日 1 回 7 日間の反復塗布試験が行われ全身への影響がないことが示された。

前期第 II 相（オープン）では白癬患者を対象に 2% クリーム、1 日 1 回、足白癬は 4 週間、体部及び股部白癬には 2 週間塗布による試験が行われた。総症例 131 例、うち有効性評価例 111 例において皮膚所見の改善率（中等度以上及び菌陰性化率は、足白癬、体部白癬及び股部白癬において、それぞれ、91.7、100 及び 100 %並びに 76.4、94.7 及び 95.0%との結果であった。本剤の有効性評価（有効率）は、総合評価として皮膚所見の改善度と真菌学的効果の双方の観点から 5 段階で評価されていた。有効率（有効以上）は足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、76.4、94.7 及び 95.0%であった。副作用は安全性評価対象 122 例で、接触性皮膚炎が 2 例(1.6%)みられた。臨床検査を実施した 64 例で本剤に起因すると思われる検査値の異常はなかった。有用率（有用以上）は足白癬、体部白癬及び股部白癬で 73.6、95.0 及び 95.0%であった。

後期第 II 相試験は至適用量設定を目的に二重盲検法により 1%及び 2%クリームの 2 群比較試験が行われた。用法は 1 日 1 回、足白癬は 4 週間、体部白癬及び股部白癬は 2 週間塗布であった。症例数は足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、290、138 及び 125 例であった。皮膚所見の改善率（中等度以上）では、1%及び 2%群において足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、89.5、100 及び 96.2%並びに 90.7、100 及び 100%であり、菌陰性化率は、それぞれ、82.5、88.7 及び 90.6%並びに 81.3、94.1 及び 95.0%であり、総合評価の有効率（有効以上）は、それぞれ、80.7、88.7 及び 90.6%並びに 80.4、94.1 及び 95.0 %であり、両濃度群間に有意差はなかった。

副作用は 1%群で 3 例（3 件）、2%群で 4 例（5 件）で、接触性皮膚炎は両群ともに 1 例ずつであった。また臨床検査を行った 117 例では、薬剤に起因すると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

有用性に関して有用率（有用以上）は 1%及び 2%群において足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、80.2、88.7 及び 92.5 %並びに 78.9、94.1 及び 95.1 %であり、両濃度群間に有意差はなかった。しかしながら、体部白癬及び股部白癬の各

評価項目において、2%群は 1%群より約 5%数値的に高かったこと、及び副作用発現率は両群でほぼ同程度であることから、本剤の至適用量として 2%クリームを選択した。

第Ⅲ相比較試験は 2%クリームを被験薬に、
クリームを対照薬として二重盲検無作為化比較試験で足白癬、体部白癬及び股部白癬を対象に行われた。用法は 1 日 1 回入浴後または就寝前に患部へ適量塗布、足白癬は 4 週間、体部白癬、股部白癬は 2 週間塗布であった。症例数は足白癬、体部白癬及び股部白癬が、それぞれ、379、185 及び 148 例であり、有効性評価対照例数は、それぞれ 281、151 及び 126 例であった。総合評価の有効率（有効以上）は本剤群及び
群のそれぞれで、足白癬に対しては 81.0%及び 80.6%、体部白癬に対しては 85.3%及び 81.6%、股部白癬に対しては 89.8%及び 97.0%と両群間に有意差は認められず、 $\Delta=10\%$ とした同等性検定では足白癬と体部白癬での同等性（非劣性）が確認された。

副作用は本剤群及び
群のそれぞれで 5 例（5 件）及び 4 例（6 件）認められ、両群で共通する副作用は接触性皮膚炎（本剤群 3 例、
群 2 例）であった。臨床検査値については検査を実施した 189 例について両群ともに薬剤に起因する異常変動は認められないと評価された。

有用性については有用率（有用以上）は本剤群及び
群のそれぞれで、足白癬に対しては 83.4%及び 80.1%、体部白癬に対しては 88.0%及び 82.9%、股部白癬に対しては 90.0%及び 95.6%と両群間に有意差はなかった。同等性検定では足白癬と体部白癬で同等性（非劣性、 $\Delta=10\%$ ）が確認された。股部白癬における有効性では、本剤群は
群と比べ有意差はなかったものの有効率が低かった。

一般臨床試験は 2%クリームの皮膚真菌症に対する有用性の検討を 2 研究班で、ほぼ同時期に、オープン試験法で実施された。プロトコールに記載された対象患者と用法・用量は第Ⅲ相比較臨床試験と同じであった。第 1 班における総症例数は 350 例で、うち有効性評価対象は 232 例、安全性評価対象は 299 例、有用性評価対象は 234 例であった。有効率（有効以上）は足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、68.6、85.2 及び 94.1%であった。副作用は 3 例に接触性皮膚炎がみられた。有用率（有用以上）は足白癬、体部白癬及び股部白癬で、それぞれ、71.2、88.5 及び 97.1%であった。第 2 班でもほぼ同様の結果であった。

股部白癬を対象とした追加臨床試験として、2%クリームと 1%
クリームとの同等性（非劣性、 $\Delta=10\%$ ）検証を目的とした二重盲検無作為化比較試験により培養成績を判定根拠とした臨床試験を実施した。用法は 1 日 1 回入浴後または就寝前に患部へ適量塗布、塗布期間 2 週間であった。組入れ総症例数は 246 例（本剤群 123 例、
群 123 例）であった。菌陰性化率は本剤群は 98.7%、

群は 91.3%で、対照薬との同等性（非劣性）が検証された($P<0.001$)。皮膚所見の改善率は本剤群は 100%、
群は 97.8%で両群間に有意差はなかった。総合評価の有効率（有効以上）は本剤群は 98.7%、
群は 91.3%で、同等性（非劣性）が確認された。副作用発現症例は本剤群の 6 症例(5.2%)でこ

れらは刺激感、自家感作性皮膚炎、そう痒(各 1 例) 及び接触性皮膚炎 (3 例) であつたのに対し、
群には副作用が認められなかつた。有用性については有用率 (有用以上) が本剤群は 96.2% (75/78)、
群は 91.3% (84/92) であり、両群間に有意差はなかつた。

調査会において、以上の結果をもとに審議がなされ、主に以下の点について、申請者に説明を求めた。

- 1) 第 I 相臨床試験でクリーム基剤の方が 0.5% クリームより皮膚刺激指数が大きかつたこと。
- 2) 後期第 II 相臨床試験において、足白癬における 1% クリームでの有効率が 2% クリームより良好であつたこと。また、それにもかかわらず 2% を至適濃度として開発を進めたこと。
- 3) 第 III 相比較臨床試験において、層別に行った解析で足白癬において男女間での差があつたこと。
- 4) 第 III 相比較臨床試験において、趾間型足白癬で皮膚所見と真菌学的効果が被験薬と対照薬とで逆転したこと。
- 5) 対照薬に対して、有効性において同等性が検証できなかつた股部白癬を適応症とした理由として、本剤は股部白癬において他剤にない特徴として速効性があることを理由としているが、この特徴が第 III 相比較試験データから実証されたとは認められない。

以上に関して申請者から、概略以下のような回答が提出された。

- 1) 両群で陽性を示した症例は認められず、各皮膚刺激指数(x)は安全品 ($x \leq 5$) の範囲内にあり、統計学的差も認められなかつた。基剤の皮膚刺激指数が本剤よりも高かつた理由として、パッチテストのパッチ部位の差及びパッチ絆の接着力の差などが考えられるが、その理由は不明である。
- 2) 1% 群の有効性が 2% 群に比して高かつたのは、起炎菌(*T.rubrum* 群) に対する本剤の MIC が 2% 群で高かつたためと推察される。また、体部白癬及び股部白癬の皮膚所見の改善率、菌陰性化率のいずれにおいても、2% 群は 1% 群より約 5% 数値的に高かつたこと、及び副作用発現率は両群でほぼ同程度であることから、本剤の至適用量として 2% クリームを選択した。その際には、非臨床において、感染動物モデルでの菌陰性化率が、2% クリームが 1% クリームに有意に高かつたことを参考とした。
- 3) 第 III 相比較臨床試験において、足白癬に対する真菌学的効果、総合効果、有用性のいずれにおいても男性の有効率が高く、真菌学的効果と総合評価では有意差はなかつたものの、有用性に対して男性(82.2%)が女性(65.3%)よりも、有意に高かつた。しかしながら、その原因は不明である。
- 4) 本剤群では、皮膚所見改善度が高く、菌陰性化率が低くなり、逆に対照群では、皮膚所見改善度が低く、菌陰性化率が高くなつたため、結果として今回のような逆

転現象がみられたと思われる。患者の皮膚所見の評点合計が 1 (軽度) の場合、評点が少ないため評点の下がり方が少なく皮膚改善度の評価は低くなるが、菌は少ないため菌の消失は得やすい。皮膚所見軽度改善でかつ菌陰性化例の中で皮膚評点合計が 1 のものは、本剤群では 1 例中 1 例であったのに対し、対照群では 5 例中 2 例であり、皮膚所見の改善度と真菌学的効果が一致しなかった一因と考えられる。

5) 菌陰性化に関しては、評価に使用した検鏡法では死菌をみている可能性があり、培養法をもって評価すべきこと、股部では白癬菌とカンジダ菌との判別が難しいので鑑別を行うこと、2 週間で成績が逆転していることから、本剤が臨床上有用であると結論し難いとする。また、「股部白癬」における他剤にない本剤の臨床上的特徴について、既存の第Ⅲ相比較試験データから本剤が他剤に比較して臨床上有用であるとする十分な回答を作成することは困難であると判断し、培養による菌検査を必須とする新たな評価方法による比較試験を追加実施する。

提出された追加試験成績を含めて審議した結果、追加臨床試験において、本剤は菌陰性化率に関し対照薬との有意差が得られたが、最初の申請時資料では同等性が示せなかったことについて説明を求めたところ、前回の検鏡検査では死菌を含む偽陽性結果になる可能性があったが、今回培養検査を実施したことで評価の質の向上が得られ、また試験の対象を白癬に絞ることができたことにより結果的に対照薬との同等性が示し得たとの回答を了承した。

また、本剤の安全性に関して、追加臨床試験において本剤 115 例中 6 例に副作用が認められ、内 2 例の接触性皮膚炎は臨床使用上問題となった副作用であったため、調査会では、市販後調査の計画の骨子(案)の提出を求めた。提出された市販後調査(案)について、「長期使用に関する調査」では、本剤の投与が 8 週間を超えて行われた症例を抽出すること、及び、使用成績調査における接触性皮膚炎の発現頻度が臨床開発時の発現頻度よりも高い場合には、パッチテストによる本剤と他の抗真菌外用薬とのクロスリアクションを検討するとの回答を了承した。

以上、調査会は本剤を承認しても差し支えないとの結論に達し、特別部会に上程することとした。

なお、本剤は、毒薬・劇薬に該当しないと考える。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
リラナフタート ゼフナートクリーム2% クリメロールクリーム2%	東ソー・アクゾ(株) 全薬工業(株) ソルベイ製薬(株)	<p> N-(6-メトキシ-2-ピリジン)-N-メチルナフタリン-2-カルボキシ酸 O-5,6,7,8-テトラヒドロ-p-2-ナフトエステル O-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl) N-(6-methoxy-2-pyridyl)-N-methylthiocarbamate (一般的名称：リラナフタート liranafate) 1g中、リラナフタートを20mg含有するクリーム剤 効能・効果は 「白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬」 (寄生性皮膚疾患用剤：265) </p>	6年 規制区分 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。