

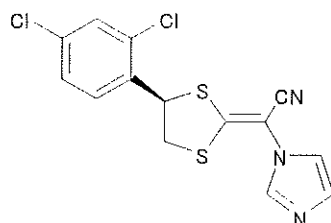
審査報告書

平成 17 年 2 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	①ルリコナゾール ②ルリコンクリーム 1% ③ルリコン液 1%
[一般名]	ルリコナゾール
[申請者名]	①日本農薬株式会社 ②③ポーラ化成工業株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 20 日
[剤型・含量]	①製剤原料 ②1g 中にルリコナゾールを 10mg 含有するクリーム剤 ③1mL 中にルリコナゾールを 10mg 含有する液剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式 : $C_{14}H_9Cl_2N_3S_2$

分子量 : 354.28

化学名 :

(日本名) (一)-(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) (一)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene](1H-imidazol-1-yl)acetonitrile

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 2 月 8 日作成

- [販 売 名] ①ルリコナゾール
②ルリコンクリーム 1%
③ルリコン液 1%
- [一 般 名] ルリコナゾール
- [申 請 者] ①日本農薬株式会社
②③ポーラ化成工業株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 5 月 20 日
- [審 査 結 果] (1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性は、既存の類薬と同程度であると考えます。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ①製剤原料
②③下記の皮膚真菌症の治療
白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
カンジダ症：指間びらん症、間擦疹
癬風
- [用法・用量] ①製剤原料
②③1 日 1 回患部に塗布する。

審査報告（1）

平成 17 年 1 月 19 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ①ルリコナゾール
②ルリコンクリーム
③ルリコン液
- [一 般 名] ルリコナゾール
- [申 請 者] ①日本農薬株式会社
②③ポーラ化成工業株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 5 月 20 日
- [剤型・含量] ①製剤原料
②1g 中にルリコナゾールを 10mg 含有するクリーム剤
③1mL 中にルリコナゾールを 10mg 含有する液剤
- [申請時効能・効果] ①製剤原料
②③下記の皮膚真菌症の治療
白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
カンジダ症：指間びらん症、間擦疹
癬風
- [申請時用法・用量] ①製剤原料
②③1 日 1 回患部に塗布する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本品目にかかる審査は医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告（1）においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ルリコナゾールは 19 年に日本農薬株式会社により開発されたイミダゾール系抗真菌剤である。19 年より日本農薬株式会社により非臨床試験が開始され、臨床試験については、19 年から により、クリームの第 I 相及び前期第 II 相臨床試験が実施されている。しかし、その後、 による本剤開発は、 が、世界的戦略として の開発を中止したことを受け、中止された。日本農薬は に替わる共同開発先としてポーラ化成工業株式会社と契約を結び、20 年からは、ポーラ化成工業株式会社がクリームの後期第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び液剤の第 I 相臨床試験及びクリームとの比較試験を実施している。

なお、海外での開発は行われていない。

ロ、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

(1) 製造方法 (原薬)

、及びを中
で反応させた後、と反応させ、
を得る。このをでさせることでルリコナゾールを得る。

(2) 構造決定 (原薬)

本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により支持されている。

(3) 物理的・化学的性質 (原薬)

本薬の物理的・化学的特性として、性状 (外観、におい)、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、飽和水溶液の pH、解離定数、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形、旋光度及び強制分解生成物について検討されている。

本薬は白色から微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、*N,N*-ジメチルホルムアミド、酢酸 (100)、アセトンに溶けやすく、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、ジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサン、水にほとんど溶けない。また、各種 pH の緩衝液 (~) には極めて溶けにくい又はほとんど溶けない。本薬の 1-オクタノールと各種 pH の緩衝液間の分配係数については、酸性になるほど緩衝液層へより多く分配された (pH ~ の時、 $\log P$ (1-オクタノール/緩衝液)は ~)。また、結晶多形は認められておらず、左旋性 (比旋光度 :) を示す。

(4) 製剤設計 (製剤)

本薬の製剤化に際しては、クリーム及び液剤の 2 剤型の開発がなされた。

1) クリーム

外用抗真菌剤としては、使用感に優れる水中油型クリームが一般に用いられていることから、本薬においても水中油型クリームの開発が進められた。としては使用実績も豊富なミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリドが選択され、更に及び

のため、セタノールとステアリルアルコールの等量混合物であるセトステアリルアルコールが添加されている。にはポリソルベート 60 とモノステアリン酸ソルビタンの 2 つの界面活性剤が組み合わされている。本剤は、水中油型クリーム (乳剤性軟膏) の製造方法に従って製造されている。

本薬の濃度設定に関しては、他のイミダゾール系外用抗真菌剤の薬剤濃度が、一部を除き 1% 製剤であることを考慮して (マイコスポールクリーム、アスタットクリーム、アトラントクリームなど)、1% 製剤としての開発がなされた。

2) 液剤

としては使用実績の豊富なマクロゴール 400、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びメチルエチルケトンが選択され、としては無水エタノールが用いられている。

液剤については、クリーム剤型追加の位置付けで開発が進められたことから、クリームと同濃度の1%製剤処方を選択された。

(5) 規格及び試験方法

1) 原薬

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（呈色反応、炎色反応、紫外可視吸収スペクトル（UV/VIS）、IR）、吸光度、融点、旋光度、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2) 標準品

標準品は、をのでし、得られた結晶を℃、減圧乾燥（約時間）で予備乾燥した後、乳鉢で粉砕、これを℃で時間乾燥することで得たものである。

標準品の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、IR、¹H-NMR）、吸光度、旋光度、類縁物質、乾燥減量及び定量法（電位差滴定）が設定されている。

3) 製剤（クリーム）

製剤（クリーム）の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、におい、pH）、確認試験（炎色反応、薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤（液剤）

製剤（液剤）の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、におい）、確認試験（炎色反応、薄層クロマトグラフ法）、、純度試験（類縁物質）及び定量法（HPLC）が設定されている。

<機構における審査の概要>

機構は、原薬の吸光度及び旋光度の規格幅に関して、実測値を踏まえ、更に狭める必要はないか、申請者に尋ねたところ、申請者より規格幅を更に狭め、品質担保に努める旨の回答がなされ、機構はこれを了承した。

機構は、クリームのpHが経時的に低下する理由、及び規格値（pH～）の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本剤にとして配合しているポリソルベート60（ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート）のようなポリオキシエチレン付加型界面活性剤のポリオキシエチレン鎖は酸化分解により酸を生成することが知られおり、この生成した酸により、pHが経時的に低下すると推測する。また、pH規格値（～）は、皮膚外用剤の基本物性として、皮膚の生理的なpH範囲（4.0～7.0）を本剤のpH規格値にも反映させることで、一定品質を確保できると考え設定したが、本剤の実測値を踏まえ、pH幅をに再設定することで、本剤の品質担保を図

ることとする。

機構は、上記の回答を了承した。

機構は、①クリーム of 規格試験として、有効成分が一様に分布していること、及び、②部分結晶析出がないこと等を確認する試験を設定する必要があるかについて、申請者に尋ねたところ、申請者は以下の通り回答した。

クリーム of 製造工程では、本薬を油相に完全に溶解した後、乳化均一混合する製造方法を採用している。この実生産を反映して製造した（パイロットスケールでの）3 ロットの長期安定性試験（ カ月）の成績によると、試験開始時から カ月までの各測定時点において、各保存チューブからランダムにサンプリングした同一ロットの含量（mg/g）の標準偏差は %以下と十分小さく、また経時的にも変化が認められないことから有効成分は均一に分布しているものと判断された（機構注；36 カ月の長期保存試験成績が提出され、経時変化がないことを確認した）。一方、クリーム of を用いた放出性試験結果から、室温で6 カ月間、4℃で3 カ月間及び6 カ月間保存したサンプルの有効成分はほぼ同等の放出性を示し、結晶を生じやすい低温下に保存しても有効成分の溶解、乳化及び結晶析出等の物理化学的狀態に変化がないことが確認されている。したがって、本剤の有効成分は製剤中に均一に分散し、品質は一定に保たれていると考えられ、「有効成分が一様に分布していること、部分結晶析出が無いこと等を確認するための試験」を別途設定する必要はないものとする。

機構は、室温で6 カ月間、4℃で3 カ月間及び6 カ月間保存したサンプルの放出試験結果より、低温保存後においても、放出挙動に変化が認められないことは確認されているものの、今回提示されたデータは、あくまでも数ロットでの結果であり、今後製造されるロットにおいても、有効成分が一様に分布していることを保証することができるのかについて、申請者に尋ねた。申請者は以下の通り回答した。

申請後に実施した実生産スケール（ スケール）でのクリーム of 製造試験において、製造装置（真空乳化装置）の乳化槽各部（上部・中間部・下部、ホモミキサー内部について各々3回サンプリング）の含量を測定したところ、その含量は %であった。今後製造されるロットにおける品質のリスクマネジメントを考慮し、今後実施する予測的バリデーション（実生産スケール、3 ロットでの検討）及び実生産時における同時的バリデーション（販売用ロットでの検討）においても同様の方法により有効成分の含量均一性を検証し、品質を保証していく。

機構は、本剤の有効成分が一様に分布していることを社内管理のみで保証するのではなく、公的に保証するための規格を設定する必要があると考え、放出試験を設定するよう、現在、申請者に指示している。

機構は、液剤（本薬の 10mg/mL 溶液）に関して、本薬の 20℃における溶解度が mg/mL であることから、開封後の の揮発や、（本剤は室温保存であるが）冷所で保存された場合等、条件が重なることにより析出する可能性はないかについて、申請者に尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

本剤は長期保存試験において、結晶の析出を伴う性状の変化は、1 年まで認められておらず、また、本剤の苛酷試験として「5℃、1 週間」と「40℃、1 週間」を8 週間繰り返すサイクル条

件での試験、ならびに処方検討時に「5℃、6カ月」保存し、性状観察を行っているが、いずれの試験結果においても結晶の析出を伴う性状の変化は観察されていない（機構注；36カ月の長期保存試験成績が提出され、結晶の析出を伴う性状の変化が36カ月時点まで認められていないことを確認した）。本剤の容器の施栓方式は、通常のネジ口式であり、正常な施栓操作においては、開封後においても の揮発を増大させることはないと考えている。また、本薬の に対する ℃の溶解度は mg/mLであるが、 以外にも高い溶解度を有する不揮発性の副原料（ 、 ）が相当量配合されている。したがって、通常の使用条件下において、開封後の の揮発、冷所保存による の可能性はないものとする。

機構は、上記の回答を了承した。

機構は製剤（クリーム）の性状（pH）については、別途、示性値として設定するよう、申請者に指示している。

ハ、安定性に関する資料

(1) 原薬

原薬の安定性については、長期保存試験（25℃/60%RH/暗所/36カ月）、加速試験（40℃/75%RH/暗所/6カ月）、苛酷試験（温度：60℃/暗所/褐色ガラス瓶・密栓/3カ月、湿度：60℃/75%RH/暗所/褐色ガラス瓶・開放/3カ月又は40℃/90%RH/暗所/褐色ガラス瓶・開放/6カ月、光：25℃/白色蛍光灯 120万 lux・hr+近紫外蛍光灯 200W・hr/m²/シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー））が実施されている。

原薬は光照射下で保存した場合、経時的に外観が微黄色から淡黄色に変化し、これと併行して含量の低下と分解生成物の増加が認められたものの、同条件下、アルミ箔で覆った場合では、品質に影響する経時的変化は認められなかった。またその他の、長期保存試験、加速試験、苛酷試験（温度、湿度）では、品質に影響する経時的変化は認められなかった。

以上の結果から、機構は、原薬は遮光下で保存するとき、リテスト期間を36カ月とすることは妥当と判断した。

(2) 製剤（クリーム）

製剤（クリーム）の安定性については、長期保存試験（25℃/60%RH/暗所/アルミニウム製チューブ/36カ月）、加速試験（40℃/75%RH/暗所/アルミニウム製チューブ/6カ月）、苛酷試験（温度：60℃/暗所/アルミニウム製チューブ又はむき出し品/8週間、サイクル条件：40℃ 1週間・5℃ 1週間を繰り返す/暗所/アルミニウム製チューブ/8週間、光：25℃/白色蛍光灯 120万 lux・hr+近紫外蛍光灯 200W・hr/m²/むき出し品（透明ガラス製気密容器又はむき出し品をアルミホイルで遮光））が実施されている。

製剤（クリーム）は、長期保存試験及び加速試験において、性状（pH）の低下、類縁物質の増加及び含量の減少が認められたものの、いずれも規格に適合していた。また、苛酷試験（60℃/8週間）では、むき出し品及びアルミニウム製チューブ充填品共に、性状（形状）、類縁物質量の明確な品質の変化（規格・規格値からの逸脱；以下同）が認められたが、サイクル条件下でのアルミニウム製チューブ充填品では、性状に変化は認められなかった。光に対しては、むき

出し品は性状（色、におい）、類縁物質、含量で明確な品質の変化が認められたが、アルミホイルで遮光した場合は、いずれも品質に影響する変化は認められなかった。

機構は、長期保存試験及び加速試験において、性状（pH）の低下、類縁物質の増加及び含量の減少が認められたものの、いずれも「規格に適合していた」ことを以って、安定性に問題ないとの申請者の主張については了承しかねるものの、実測値から判断して、品質に影響を及ぼす変化ではないことが確認されたことから、機構はクリームを市販形態下（遮光・気密容器、室温下）で保存した場合、有効期間を3年とすることは妥当と判断した。

(3) 製剤（液剤）

製剤（液剤）の安定性については、長期保存試験（25℃/60%RH/暗所/ポリプロピレン製容器/36カ月）、加速試験（40℃/75%RH/暗所/ポリプロピレン製容器/6カ月）、苛酷試験（温度：60℃/暗所/ポリプロピレン製容器又はむき出し品/8週間、サイクル条件：40℃ 1週間・5℃ 1週間を繰り返す/暗所/ポリプロピレン製容器/8週間、光：25℃/白色蛍光灯 120万 lux・hr+近紫外蛍光灯 200W・hr/m²/ポリプロピレン製容器・むき出し品・ポリプロピレン製容器をアルミホイルで遮光・むき出し品をアルミホイルで遮光）が実施されている。

製剤（液剤）は、長期保存試験及び加速試験において、類縁物質の増加、の減少及び含量の減少が認められたものの、いずれも規格に適合していた。また、の揮発によるものと思われる、わずかな重量の減少が認められたが、明確な品質の変化ではなかった（機構注；長期保存試験 36カ月時点での重量の減少は、1容器当たり g 未満であった）。また、苛酷試験（60℃/8週間）では、むき出し品及びポリプロピレン製容器充填品共に性状（色及び形状、又は色）、類縁物質、含量、重量について顕著な品質の変化が認められたが、ポリプロピレン製容器充填品は、むき出し品に比べ品質変化が軽減されていた。サイクル条件下では、性状（色、形状、におい）に変化は認められなかった。光に対しては、アルミホイルによる遮光品及びポリプロピレン製容器充填品では、品質の変化は認められなかった。

機構は、長期保存試験及び加速試験において、類縁物質の増加、の減少及び含量の減少が認められたものの、いずれも「規格に適合していた」ことを以って、安定性に問題ないとの申請者の主張については了承しかねるものの、実測値から判断して、品質に影響を及ぼす変化ではないことが確認されたことから、機構は液剤を市販形態下（遮光・気密容器、室温下）で保存した場合、有効期間を3年とすることは妥当と判断した。

二、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はラット（経皮投与：2000mg/kg、雌雄、皮下投与：1000、2000mg/kg、雌雄）、及びイヌ（経皮投与：500、1000mg/kg、雌雄）を用いて検討されている。ラットにおける概略の致死量は経皮、皮下投与共に、雌雄とも2000mg/kg以上、イヌにおける概略の致死量は経皮投与で雌雄とも1000mg/kg以上と判断されている。ラット皮下投与の2000mg/kg群において、肝臓腫大及び小葉中心性の肝細胞肥大が認められた以外は特段の所見は認められていない。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラット 4 週間経皮投与毒性試験 (0、10、50、250mg/kg/日) では、最高投与量まで毒性所見は認められず、無毒性量は 250mg/kg/日と判断されている。ラット 4 週間皮下投与毒性試験 (0、1、5、25mg/kg/日、4 週間の回復期間あり) では、25mg/kg/日投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水量の低値、トリグリセリド低値、総ビリルビン高値、肝細胞質内の空胞の増加等が認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。なお、上記の所見については 4 週間の休薬で回復性が示されている。ラット 26 週間皮下投与毒性試験 (0、0.2、1、5、25mg/kg/日) では、5mg/kg/日以上投与群で遊離脂肪酸及びトリグリセリド低値が認められ、組織学的には肝細胞質内の空胞の増加がみられている。また、25mg/kg/日投与群では雄動物で精巣内成熟精子細胞残留、精巣上体中の精子数減少及び細胞残屑が認められ、無毒性量は 1mg/kg/日と判断されている。イヌ 4 週間経皮投与毒性試験 (0、5、25、125mg/kg/日) では、125mg/kg/日投与群でアルカリホスファターゼ高値が観察され、無毒性量は 25mg/kg/日と判断されている。イヌ 26 週間経皮投与毒性試験 (0、5、25、125mg/kg/日) では、125mg/kg/日投与群でアルカリホスファターゼの高値 (雌雄) 及び総ビリルビンの高値 (雌) が観察されており、無毒性量は 25mg/kg/日と判断されている。なお、ラット及びイヌ共に各試験で肝臓重量の増加や小葉中心性の肝細胞肥大が観察されているが、これらは薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化であると考えられている。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (皮下投与 : 0、1、5、25mg/kg/日) では、5mg/kg/日以上投与群の雄動物で精巣内成熟精子細胞遺残、雌動物で黄体数の減少及び生存胎児数の減少が、25mg/kg/日投与群の雄動物で体重増加抑制、精巣上体重量減少、精細管萎縮、精子細胞の崩壊・変性及び精子数減少が認められ、雄動物に起因すると考えられる交尾率の低下も認められている。本試験における親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄で 5mg/kg/日、雌で 25mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は雌雄とも 1mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 1mg/kg/日と判断されている。ラット胚・胎児発生に関する試験 (皮下投与 : 0、1、5、25mg/kg/日) では、母動物には毒性所見は認められなかったが、胎児においては 5mg/kg/日以上投与群で胎盤の腫大が認められている。本試験における母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 25mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日と判断されている。ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (皮下投与 : 0、4、20、100mg/kg/日) では、母動物において 100mg/kg/日投与群で摂餌量減少及び体重減少が認められ、これらに起因すると考えられる流産の増加が観察されたが、胎児に対する影響は認められていない。本試験における母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 20mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 100mg/kg/日と判断されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物に関する試験 (皮下投与 : 0、1、5、25mg/kg/日) では、5mg/kg/日以上投与群で妊娠期間の延長が、25mg/kg/日投与群で母動物の死亡 (1 例)、児集め及び巣作り不良、授乳期の摂餌量の低下、母動物の乳房及び乳腺の未発達、出産率の低値傾向、死産児率の高値、生存児数及び出生率の低値、生後 4 日生存率及び生後 21 日離乳率の低値が認められている。本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 5mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は 1mg/kg/日、F₁ 児に対する無毒性量は 1mg/kg/日と判断さ