

機構は、上記の回答を了承した。

また、機構は、提出された資料より、本剤は既存のテルビナフィンやラノコナゾールと同程度の抗菌力を有すると判断した。

へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

<非臨床試験の概要>

本薬の体内動態の検討は、非標識体、あるいは dithiolane 環の 5 位、又は imidazole 環の 2 位を ¹⁴C で標識した放射標識化合物を用いて実施された。

(1) 吸収 (添付資料へ-3~13)

静脈内単回投与試験において、雄性のラット及びイヌに対して本薬 0.125~1mg/kg の静脈内投与を行ったところ、血漿中未変化体は二相性にて速やかに減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比以上に増加し、血漿クリアランスは用量増加に伴って低下したことから、本薬 0.125~1mg/kg において $AUC_{0-\infty}$ に線形性は認められなかった。

皮下単回投与試験では、雌雄ラットの背部に対して本薬 1mg/kg の皮下投与を行ったところ、雄での血漿中放射能濃度は投与 9 時間後で C_{max} ($0.165 \pm 0.006 \mu\text{g eq/mL}$) に、雌では投与 12 時間後で C_{max} ($0.166 \pm 0.007 \mu\text{g eq/mL}$) に達し、192 時間後に定量限界 ($0.010 \mu\text{g/mL}$) 未満に低下した。また、 $AUC_{0-\infty}$ は雄では $6.25 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ 、雌では $6.61 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ であり、皮下単回投与での C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に性差は認められなかった。

経皮単回投与試験において、雄性ラットの背部の正常皮膚に対して、クリーム 1.25 (0.25%)、2.5 (0.5%)、5 (1%)、10 (2%) mg/kg の経皮投与 (ODT (密封包帯法)、24 時間) が行われた。本薬 2.5mg/kg 以下の投与例では血漿中放射能濃度の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ に線形性が認められたが、本薬 5mg/kg (1%) 投与では $AUC_{0-\infty}$ に線形性は認められなかった。

また、雄性ラットの背部の正常皮膚及び損傷皮膚に対して 1% クリームを 5mg/kg 経皮投与 (ODT、24 時間) した際の血漿中放射能濃度は投与 12 時間後に C_{max} (0.134 ± 0.016 、 $0.187 \pm 0.042 \mu\text{g eq/mL}$; 正常皮膚、損傷皮膚) に達し、168 時間後までに定量限界まで低下した。 $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 5.9、 $6.9 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ であり、正常皮膚に対し損傷皮膚の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.40 及び 1.17 倍であった。さらに、1% 液剤 5mg/kg についても同様に検討され、正常皮膚に対し損傷皮膚の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.5 及び 3.0 倍と、損傷皮膚において本薬の吸収が増加することが示された。

雄性イヌの背部正常皮膚に対して PEG300 溶液により本薬 10mg/kg を経皮投与 (ODT、24 時間) したところ、血漿中放射能濃度は投与後 24 時間後に C_{max} ($0.064 \pm 0.005 \mu\text{g eq/mL}$) に達し、168 時間後に定量限界まで低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は $18.7 \mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ であった。イヌの経皮投与による吸収及び消失は、ラットの皮下投与及び経皮投与に比して遅いことが示された。

雄性ラットの背部正常皮膚に対して 1% クリーム 5mg/kg を 7 日間反復経皮投与 (ODT、24 時間) した際の投与後 24 時間における血漿中放射能濃度は投与回数に伴って上昇し、最終投与 24 時間後の値は、初回投与 24 時間後より 3.3 倍 ($0.274 \mu\text{g eq/mL}$) 高値を示した。また、7 日間反復投与後の血漿中放射能濃度は、投与 12 時間後に C_{max} ($0.374 \pm 0.047 \mu\text{g eq/mL}$) に達し、その後の消失パターンは経皮単回投与と類似し、反復投与することによる

遅延は認められなかった。

(2) 分布 (添付資料ホ-19~25、~6、8~17)

1) 臓器・組織内濃度

雄性ラットの背部に対して本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際の投与 9 時間後の臓器・組織内濃度は肝臓 ($2.548 \pm 0.167 \mu\text{g eq/g}$ 、T/P (組織内放射能濃度/血漿中濃度) 値 21.06)、腎臓 ($0.514 \pm 0.045 \mu\text{g eq/g}$ 、4.25)、副腎 ($2.325 \pm 0.171 \mu\text{g eq/g}$ 、19.21) であり、血漿中濃度 ($0.121 \pm 0.011 \mu\text{g eq/mL}$) より高かった。大脳 (T/P 値 1.02)、小脳 (0.96) には血漿と同程度の濃度が検出され、骨格筋 (0.5)、眼球 (0.31) での T/P 値が最も低かった。投与 24 時間後以降、いずれの臓器・組織内においても経時的に放射能濃度が減少し、168 時間後には、いずれも最高濃度の 15%以下に低下した。また、雄性ラット背部の正常皮膚に 1%クリーム 5mg/kg の単回経皮投与 (ODT、24 時間) した際にも同様に、投与 12 時間後に肝臓、腎臓、副腎で高濃度であったが、168 時間後には肝臓、腎臓、副腎でわずかに検出できる程度であった。

また、雄性ラットの正常及び損傷皮膚に 1%クリーム、液剤 5mg/kg を単回皮下投与 (ODT、24 時間) した際の投与 168 時間後において、損傷皮膚の肝臓、副腎及び腎臓の濃度 ($0.029 \sim 0.067$ 、 $0.048 \sim 0.145 \mu\text{g eq/g}$; クリーム、液剤) は、正常皮膚 ($0.024 \sim 0.051$ 、 $0.016 \sim 0.035 \mu\text{g eq/g}$) よりも高値を示し、クリームに比し液剤で高い濃度を示した。

2) 全身オートラジオグラフィ

ラットの背部に対して本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際に、雄性で投与 9 時間後、雌性で投与 12 時間後に、最も高い放射能が投与部位及び腸内容物で認められ、投与 168 時間後ではわずかな放射活性がハーダー腺、鼻腔及び投与部位で認められた。放射能の臓器分布については、雌雄ラットにおいて類似していることが示された。

3) 皮膚内滞留性

雄性ラット背部の正常皮膚に本薬 ^{14}C 標識体 1%クリーム 5mg/kg を経皮投与 (ODT、24 時間) した際の皮膚内分布は、投与 24 (拭き取り直後)、48 及び 72 時間後において、それぞれ投与量の 1.54、0.14 及び 0.18%の放射能が検出された。また、角質層内では、投与 24 時間後に総投与量の 1.10% (皮膚内総放射能の 71%) が検出され、48、72 時間後に 0.08、0.04%であった。また、マイクロオートラジオグラフィにより投与 2 時間後及び 24 時間後 (拭き取り直後) の角質層中に黒化銀粒子の高い分布が確認され、投与 48 時間後には角質層、表皮及び真皮の黒化銀粒子は著しく減少した。さらに、いずれの時点においても毛包部には黒化銀粒子はほとんど認められず、本薬はクリーム塗布によって角質層内に分布・貯留し、吸収には角質層から表皮へ經由する経路が関係していると考えられた。

本薬のケラチン吸着率は約 95%及びケラチンからの遊離率は 4%前後であり、皮膚角質層が本薬のリザーバーとして働き、本薬が適度に感染部位に放出されると考えられた。

また、角質層中薬物濃度は、反復投与により上昇が認められ、投与 3 日目から平衡に達した。投与終了後は減衰し、投与終了 2 週間後には、 C_{max} の 3%程度であった。

本薬 1%クリーム 0.1mL を単回塗布した際のモルモットの足底部皮膚に対する *T.mentagrophytes* TIMM2789 (本薬の MIC : $0.0010 \mu\text{g/mL}$) の侵入について検討したところ、投与から 14 日後には菌の侵入は認められなかったが、21 日後には 60%の菌侵入率が認

められた。なお、本薬と角質との結合は緩やかであり、皮膚角質から速やかに遊離すると考えられた。

4) 胎盤・胎児への移行性

妊娠 13 及び 18 日目のラットを用い、背部正常皮膚に本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際の胎児への本薬の移行性について、胎児への放射活性移行量は器官形成期である妊娠 13 日目よりも周産期である妊娠 18 日目に高く、妊娠 18 日目における胎児 1 個体当たりの放射能移行量は母体への投与量の 0.04~0.05%であった。

5) 血漿蛋白質との結合

ラット、イヌ及びヒト血漿蛋白質に対する本薬の結合率はそれぞれ 99%以上であり、また結合は可逆的であった。

(3) 代謝 (添付資料へ-19~28)

1) 代謝に関与する CYP 分子種の同定

ヒト CYP (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) を発現させた B リンパ芽球様細胞由来のミクロソームを用いた検討から、本剤は CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されると推定され、代謝物としては本剤の Z 異性体、M10 及びイミダゾール環が開裂し生成したと推定される U1 が検出された。

2) *in vitro* 代謝

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて本薬の代謝物について検討され、主な代謝物としては本剤の Z 異性体、M10 及び U1 が検出された。

3) 血漿中代謝物

雌雄ラット及び雄性イヌの背部に、本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際の投与 1~9 時間後における血漿中放射能の 13~65%は未変化体であった。ラット及びイヌにおける血漿中主代謝物である M2 は経時的に増加し、ラットでは投与 24 時間後に雄で血漿中放射能の 48%、雌で 41%、イヌでは投与 48 時間後に 16%であった。ラットでは次いで M10 が、投与 3~6 時間後をピークとして血漿中放射能の 5~16%で認められた。その他、わずかではあるがラットで PR2、M3 及び M7 が、イヌで M5 及び M6 が認められた。

4) 尿中代謝物

雌雄ラット及び雄性イヌの背部に、本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際に、投与 72 時間後までに投与量の 25~36%の放射能が尿中に排泄された。未変化体は、ラット尿中では検出されず、イヌ尿中で 0.03%と僅かに検出されるのみであった。また、ラット尿中には M1~M8 及び M10 が投与量の 0.6~3.7%、またイヌ尿中には M1~M7 及び M10 が投与量の 0.1~3.7%認められた。ラット及びイヌともに、尿のβ-グルクロニダーゼ処理により M9 が生成したため、ラット及びイヌの尿中に M9 のグルクロン酸抱合体の存在が考えられた。

5) 胆汁中代謝物

雌雄ラット及び雄性イヌの背部に本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際に、投与 48 時間後までにラットでは投与量の 57.5% (雄)、60.2% (雌)、イヌでは 72 時間後までに 27.8%が胆汁中に排泄された (対総放射能比)。また、投与量に対する胆汁中の未変化体及び Z 異性体は雄性ラットでは 0.3 及び 0.4%、雌性ラットでは 0.8 及び 1.3%であった。雌雄ラット及び雄性イヌにおける胆汁中の主代謝物は M10 であり、それぞれ投与量の 11.0、17.0 及び 6.3%認め

られた。その他の代謝物としては、M1、M2、M7 及び M10 が投与量の 0.02～1.1%認められた。ラットの胆汁中代謝物に性差は認められなかった。

6) 皮膚内代謝

雄性ラットの背部正常皮膚に 1%クリーム 5mg/kg を単回経皮投与した際の投与 24 及び 48 時間後における投与部位皮膚内未変化体の割合は、投与量の 97.4 及び 94.5%であり、Z 異性体は投与量の 5.7 及び 5.0%、及び構造未同定であり分子量により SU1 と分類されている代謝物は投与量の 0.7%及び 1.8%程度であり、ほとんど検出されなかった。以上のことから本薬は皮膚内ではほとんど代謝されないと考えられた。

7) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄性ラットの背部に本薬 25、125mg/kg の単回或いは 25mg/kg の 3 日間反復皮下投与した際の単回投与において、投与 9 時間後に ethoxyresorufin O-deethylase (EROD)が低下し、24、48 時間後には EROD、pentoxyresorufin O-dealkylase、testosterone 2 α -hydroxylase 及び testosterone 6 β -hydroxylase が上昇、また、CYP1A2 及び CYP2B1 の誘導が確認された。EROD については投与 9 時間後に一旦減少したが、投与 48 時間後には投与前値より上昇しており、本薬投与によって肝の薬物代謝酵素誘導が生じると考えられた。

(4) 排泄 (添付資料へ6、8～13、15、29、30)

1) 単回投与

雌雄ラットの背部に本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際の投与 168 時間後までの尿、糞及び呼気中累積排泄率は、雄性ラットではそれぞれ 33.4、64.3 及び 0.1%であり、雌性ラットでは各々42.3、56.3 で、呼気中累積排泄率は認められなかった。

雄性ラット背部の正常及び損傷皮膚に 1%クリーム、又は、液剤 5mg/kg を単回経皮投与 (ODT、24 時間) した際の正常皮膚ラットにおける投与 168 時間後までの尿中累積排泄率は 4.2、2.9% (クリーム、液剤)、糞中累積排泄率は 9.4、8.3%であった。また、損傷皮膚ラットで、尿中累積排泄率は 6.7、12.1% (クリーム、液剤)、糞中累積排泄率は 17.0、30.0% であり、雌雄ラットともに尿中の約 2 倍が糞中に排泄され、その排泄パターンに性差は認められなかった。また、損傷皮膚の経皮吸収率はクリーム及び液剤でそれぞれ 23.8 及び 42.3% であり、その経皮吸収率は正常皮膚の各々1.75 及び 3.78 倍であった。

なお、雄性イヌの背部正常皮膚に 1%PEG300 溶液に溶解した本薬を 10mg/kg 単回経皮投与 (ODT、24 時間) した際の投与 168 時間後までの尿及び糞中累積排泄率はそれぞれ 2.5 及び 2.2%、経皮吸収率は 4.8%であった。

2) 反復投与

雄性ラットの背部の正常皮膚に 1%クリーム 5mg/kg を 7 日間反復経皮投与 (ODT、24 時間) した際に、各投与 24 時間後の尿及び糞中累積排泄率は投与回数に伴い増加し、最終投与 24 時間後の尿及び糞中累積排泄率は 3.3、8.0%、168 時間後では 4.3、10.6%であった。

また、胆管カニューレを留置した雌及び雄ラットの背部の正常皮膚に本薬 1mg/kg を単回皮下投与したとき、胆汁中に投与 48 時間後までに投与量のそれぞれ、雄 65.4、雌 58.1%が排泄された。また、雄性ラットから採取した胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したところ、胆汁、尿及び糞中に投与量の 37.6、10.1 及び 33.3%が排泄されたことから、本薬及びその代謝物については腸管循環すると考えられた。

なお、雌性ラットの背部正常皮膚に、本薬 1mg/kg を単回皮下投与した際の乳汁中放射能濃度は投与 9 時間に C_{max} (0.255 μ g eq/mL) を示し、血漿中及び乳汁中の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 5.55 及び 8.46 μ g eq \cdot hr/mL であった。

(5) 薬物相互作用 (添付資料へ-31)

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種に対する影響を検討したところ、本薬の CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 2.2、1.4 及び 0.73 μ mol/L、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害定数 (K_i) は 0.029 及び 0.13 μ mol/L であり、CYP2C19 に対し、最も強い阻害が認められた。

(6) 生物学的同等性試験 (添付資料へ-32、ホ-16、ホ-17)

本剤は外用剤であり、血中動態による生物学的同等性を評価することが困難であるため、以下の 3 つの非臨床試験により生物学的同等性の評価が実施された。

1) モルモットにおける角質内濃度の比較

本薬の 1% 液剤及びクリームを 1 日 1 回 1mL ずつの塗布により残留する角質層中の本薬濃度が測定された。その結果、2 日塗布後の角質層中の本薬濃度は、1% 液剤及びクリームで 61.2 及び 60.31 μ g/g (対数変換値の差の 90% 信頼区間[-0.049, 0.041])、8 日塗布後には、65.8 及び 67.8 μ g/g (90%CI.[-0.064, 0.019]) と、いずれも生物学的同等性ガイドラインの基準値 [$\log(0.8)$, $\log(1.25)$] の範囲内であった。

2) モルモット足白癬モデルにおける有効性 (「ホ、薬理作用に関する資料」を参照)

3) モルモット体部白癬モデルにおける有効性 (「ホ、薬理作用に関する資料」を参照)

<臨床試験の概要>

(1) 1% クリームによる単回大量塗布試験 (添付資料ト-2)

健康成人男子 6 例の上背部皮膚に対して本薬の 1% クリーム 5g を 24 時間塗布したとき、投与 2 時間後より血漿中に未変化体が認められ、4~24 時間後には最高血漿濃度 0.27~1.26ng/mL に達した。治験薬除去後 24 時間後には、すべての被験者において血漿中未変化体は定量限界未満となり、 C_{max} 及び AUC_{0-48} の幾何平均はそれぞれ 0.64 \pm 1.95ng/mL 及び 13.15 \pm 1.60ng \cdot hr/mL であった。

また、すべての被験者において尿中の未変化体は定量限界以下であり、24 時間後に除去した薬剤残量を元に計算した経皮吸収率の平均は 4.56 \pm 2.5% であった。

(2) 1% クリームによる反復大量塗布試験 (添付資料ト-2)

健康成人男子 6 例の上背部皮膚に対して本薬の 1% クリーム 5g を 7 日間反復投与したとき、投与 2 時間後より血漿中未変化体が認められ、 C_{max} は初回塗布時には 4~8 時間後で 0.17~1.30 ng/mL、最終塗布後 (7 日目) には 4 時間後で 0.62~3.81ng/mL であった。最終塗布 24 時間後に被験薬を除去しており、その 24 時間後の血漿中濃度は 4/6 例で定量限界 (0.010 μ g/mL) 未満、2/6 例で 0.40 及び 0.10ng/mL であった。初回塗布時及び最終塗布時の AUC_{0-24} の幾何平均はそれぞれ 8.50 \pm 2.10 及び 17.56 \pm 2.10ng \cdot hr/mL であり、本薬は反復投与により蓄積すると思われた。

また、すべての被験者において尿中の未変化体は定量限界未満であり、初回塗布及び最終塗布の24時間後の除去した薬剤の残量から計算した経皮吸収率の平均はそれぞれ 5.42 ± 1.2 及び $3.44 \pm 0.9\%$ であった。

(3) 1%液剤による単回大量塗布試験（添付資料へ34、ト-9）

健康成人男子6例の上背部皮膚に対して本薬の1%液剤5mLを24時間単回投与したとき、投与12時間後より血漿中未変化体が認められ、 C_{max} は24～48時間後に $0.22 \sim 0.81 \text{ng/mL}$ であった。最終塗布24時間後に被験薬を除去し、その24時間後にはすべての被験者において定量限界未満であった。初回塗布時の AUC_{0-48} の幾何平均は $4.49 \pm 1.47 \text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

また、すべての被験者において尿中の未変化体は定量限界未満であり、初回塗布及び最終塗布の24時間後に除去した薬剤の残量から計算した経皮吸収率の平均は $1.05 \pm 0.65\%$ であった。

液剤における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-48} はクリームと比較し低値であり、その理由は5mLを塗布するためにガーゼを用いたことなどが影響した恐れがあると考察された。

(4) 1%液剤による反復大量塗布試験（添付資料へ34、ト-10）

健康成人男子6例の上背部皮膚に対して本薬の1%液剤5mLを7日間反復投与したとき、1例を除き投与4時間後より血漿中未変化体が認められ、 C_{max} は初回塗布時には24時間後、最終塗布後（7日目）には0時間後にそれぞれ $0.12 \sim 1.48$ 及び $0.46 \sim 2.97 \text{ng/mL}$ であった。血漿中未変化体濃度は塗布3回目以降にはほぼ一定の範囲で推移した。最終塗布24時間後に治験薬を除去し、その24時間後には3例で定量限界未満、残り3例で 0.52 、 0.16 及び 0.12ng/mL であった。初回塗布時及び最終塗布時の AUC_{0-24} の幾何平均はそれぞれ 3.74 ± 3.34 及び $12.30 \pm 1.90 \text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、反復投与により本薬は蓄積することが観察された。

また、すべての被験者において尿中の未変化体は定量限界未満であり、初回塗布及び最終塗布の24時間後に除去した薬剤の残量から計算した経皮吸収率の平均はそれぞれ 2.42 ± 0.46 及び $1.55 \pm 0.87\%$ であった。

<機構における審査の概略>

機構は、非臨床試験成績から投与部位の損傷状態が本薬の吸収量及び吸収速度に影響を及ぼすことが推察されることから、適応症の皮膚損傷状態をふまえ、局所的及び全身的副作用の発現リスクについて考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

ラット皮膚損傷モデルを作製し、正常皮膚と経皮吸収性の比較を行ったところ、損傷皮膚では正常皮膚に比べ、吸収率が増大することが明らかとなった。ヒトにおける経皮吸収性は最大でも5.4%であり、ラットモデルにおける吸収の増大率から考えれば、皮膚損傷がある患者に対して投薬しても経皮吸収率は最大で約20%と考えられ、使用量を考慮しても全身的副作用の発現リスクは極めて低いと考える。

また、機構は、副作用発現症例の投与部位の皮膚損傷状態と副作用発現との関連性について申請者に考察するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

臨床試験における足白癬及び皮膚カンジダ症における副作用症例のなかで、皮膚損傷として

顕著な病像である「びらん」に着目し副作用発現との関連を検討した。副作用発現例 29 例のなかで足白癬例 9/21 例及び皮膚カンジダ症例 5/5 例では試験開始時より「びらん」を有していた。

「びらん」を有する患者における副作用は高度例（足白癬 1 例、皮膚カンジダ症 2 例；以下同）、中等度例（4 例、2 例）、軽度例（4 例、1 例）であり、皮膚カンジダ症例では足白癬症例に比べ高度～中等度例の占める割合が高かった。また、皮膚カンジダ症における副作用として接触皮膚炎 3 例、刺激感、そう痒感・発赤が各 1 例、足白癬における副作用として接触皮膚炎、刺激感、各 2 例、そう痒・発赤、熱感、湿疹、発赤・疼痛、そう痒感・灼熱感が各 1 例認められており、皮膚カンジダ症では足白癬に比較して接触皮膚炎の発現率が高かった。

以上の試験開始時の「びらん」の有無の面から皮膚損傷状態と副作用発現に関して検討したところ、足白癬患者においては「びらん」の有無は副作用発現に関連がないと考えられた。一方、皮膚カンジダ症患者については全てが試験開始時に「びらん」を有していることから副作用発現に何らかの関連があった可能性も否定できない。

機構は、①皮膚カンジダ症例では全例が「びらん」を有していたこと、②損傷皮膚においては本薬の吸収率が増加することが示唆されていること、③足白癬を対象とした試験において、暴露量の増加に伴い有害事象発現率が上昇する結果が得られていることから、本剤の投与対象とされるいずれの適応症においても、皮膚損傷が副作用発現率を上昇させる可能性は否定できないと考える。したがって、損傷皮膚に本剤を投与する際には、正常皮膚に比して副作用発現率が上昇する可能性がある旨、十分な注意喚起が必要であると考えられる。

機構は、クリームと液剤の間で、ヒトにおける経皮吸収率及び薬物動態パラメータに差異が認められていることから、剤型の違いにより安全性上のリスクに差が生じるのか否かについて、申請者に説明するように求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

ラット正常皮膚においては、クリームと液剤は、同等な経皮吸収率、 C_{max} 及び AUC が確認されたものの、ヒトにおいては、クリームに比較し液剤の経皮吸収率、 C_{max} 及び AUC のいずれもが低値であった。液剤塗布群では就寝時以降、塗布後 12～24 時間の間に血中濃度の上昇が観察されていることから、液剤については活動時の密着状態が不十分であることが、その原因として考えられる。しかし、第 I 相大量塗布試験において、クリームと液剤とも治験薬に起因すると考えられる自覚症状の変化、臨床検査値などの異常変動、バイタルサインの変化及び心電図に異常所見が認められていない。したがって、クリーム及び液剤の経皮吸収率及び薬物動態パラメータの差異が生じるものの、剤型の違いで安全性上のリスクに差は生じないと考えられる。

機構は、液剤についての密着度が十分でなかったために十分な吸収に至らなかったとしている申請者の回答については、液剤について一定した吸収率が得られるような投与方法を検討すべきであると考えられる。また、第 I 相大量塗布試験の結果から、安全性上のリスクに差は無いとしているが、いずれの試験も登録症例数は 10 例以下であり、このような規模の試験成績を以って、安全性上のリスクに差が無いと結論することは適切ではないと考える。一方、第 III 相試験（添付資料トーII）において、有害事象、副作用、臨床検査値異常のいずれについても剤型間で差が認められていないことから、安全性上のリスクが同等である可能性も示唆される。

しかし、申請者が挙げている密着度の因子がこの試験にどのように影響しているかは不明であり、この試験成績が液剤において密着度の低い状況で得られたデータであるとする、密着

度を上昇させた際には、液剤の有害事象等がクリーム of 有害事象等を上回る可能性も否定できないことになる。(詳細については、「ト. 臨床試験に関する資料」を参照)

以上のことから、機構はヒトにおける薬物動態パラメータの剤型間の差異については十分な検討がなされていないと考える。この点については、専門協議において、臨床的なニーズ及び検討を踏まえた上で判断したいと考える。

機構は、本剤の特徴であると申請者が説明している「皮膚角質層における薬物動態」ならびに「短期間塗布」による治療が可能とされるその機序について、申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

理想的な外用抗真菌剤は、「薬動力学的特性として皮膚表面に塗布された薬剤が徐々に吸収され、病変部となる表皮角質層中に活性体のまま高濃度で長時間貯留することが望ましい」。そのためには「ケラチンに対する薬剤の親和性がとくに重要な役割を演じていると考えられる」と考えられている。また、角質層に貯留した薬物はケラチンと結合することで効果が激減するため、薬物の効果は皮膚角質層への貯留量の多さだけでなく、角質との結合力(あまり強すぎない)も重要である。

本剤のモルモット足底部皮膚角質層に対する親和性を評価した結果、本薬と角質との結合は緩やかであり、皮膚角質からの遊離は速やかに進行すると考えられた(添付資料ホ-20、ホ-21)。

また、短期間塗布により抗真菌作用を発揮するには、薬剤塗布終了後も皮膚角質中に活性型薬物が十分量保持されること以外に、強力な抗真菌活性が必要である。本剤は塗布期間において高い角質層中薬物濃度を示し、塗布終了後、角質層中薬物濃度は経時的に減少するものの、4週間時点での貯留量は2.3 $\mu\text{g/g}$ であった。この薬物量はMIC (*T. mentagrophytes*: 0.001 $\mu\text{g/mL}$) の約2300倍量、MCC (0.0018~0.98 $\mu\text{g/mL}$) の2~300倍量であり、抗真菌活性を発揮できる十分な濃度が角質中に保持されていた。一方、4週間反復塗布した4週時点のビホナゾールの角質層中薬物濃度は25.4 $\mu\text{g/g}$ であり、MIC (*T. mentagrophytes*: 0.50 $\mu\text{g/mL}$) の約50倍量、MCC (0.79~47 $\mu\text{g/mL}$) の約0.5~60倍量であった。

機構は、申請者の主張はMICないしはMCC rangeを基としたものであり、本薬の薬効を評価し難い数値であるが、MIC₉₀ないしはMCC₉₀を用いて算出をしても、MIC₉₀ (*T. mentagrophytes*: 0.002 $\mu\text{g/mL}$) の約1150倍量、MCC₉₀ (0.010 $\mu\text{g/mL}$) の23倍となり、その抗真菌作用は期待できると考える。しかし、この値が得られているのはクリームによるものであり、液剤については、密着度の問題から十分な病巣への薬物移行がなされていない可能性も示唆されており、臨床試験成績も踏まえた上での検討が必要であると考ええる。

機構は、損傷皮膚への投与時には吸収率が上昇し、有害事象発現率が上昇する可能性について、十分な注意喚起が必要であると考ええる。また、ヒトにおいて、クリームと液剤の間に生物学的同等性が確認されていないことから、液剤の承認の可否等、その取扱いについては、臨床成績なども加味した上での判断が必要であると考ええる。

ト. 臨床試験に関する資料

今回の申請にあたり、国内において実施された臨床第I相試験6試験(クリーム:3試験、液剤:3試験)、前期第II相試験1試験(クリーム)、後期第II相試験1試験(クリーム)、第III

相試験 3 試験（クリーム、液剤）の合計 11 試験が評価資料として提出された。

<提出された資料の概要>

(1) 第 I 相臨床試験（クリーム・液剤）

1) パッチテスト・光パッチテスト（添付資料ト-1、8<19 年 月～19 年 月、20 年 月～20 年 月>）

本薬クリーム（ト-1）及び液剤（ト-8）の正常皮膚に対する安全性を検討する目的で、各試験とも健康成人男性 30 例を対象とした単盲検試験（治験薬の貼付順序はサーキット法による）が実施された。

パッチテスト及び光パッチテストは、それぞれ 5 種類の被験薬（0.25、0.5、1%本薬クリーム、本薬クリーム基剤、1%ピホナゾールクリーム；添付資料ト-1 及び 0.25、0.5、1%本薬液剤、液剤基剤、1%本薬クリーム；添付資料ト-8）を各々 Finn chamber[®] に 1 カ所ずつ十分量（約 15mg あるいは 0.015mL）を塗布し、治験薬を塗布しない Finn chamber[®] 1 カ所（無塗布対照）と併せてそれぞれ計 6 カ所を 1 組とし、背部傍脊椎の左右の皮膚に 1 組ずつ絆創膏を用いて 48 時間貼付された（日皮会誌 80(5):301-314, 1970、皮膚 19(2):210-222, 1977）。

パッチテストの判定は Finn chamber[®] を除去後 30 分時点（48 時間判定）及び 24 時間時点（72 時間判定）にパッチテスト部位の皮膚状態を観察することとされ、6 段階で判定された（日皮会誌 80(5):301-314, 1970）。光パッチテストの判定は Finn chamber[®] を除去後 30 分時点で長波長紫外線（UVA）を 5 分間（3J/cm²）照射した後の 30 分時点（48 時間判定）と 24 時間時点（72 時間判定）に光パッチテスト部位の皮膚状態を非照射部位と比較観察することとされ、6 段階で判定された。

パッチテストの結果について、本薬クリームの貼付部位に（+）以上の陽性反応は認められなかった。（±）と判定された症例は、48 時間判定では 0.25%本薬クリーム 1 例、0.5%本薬クリーム 1 例、72 時間判定では 0.25%本薬クリーム 1 例に認めたのみで、無塗布対照と変わらない結果であった。本薬液剤については（+）以上の陽性反応は認められず、48、72 時間判定で 1%本薬クリーム、無塗布対照に各 1 例（±）が認められたのみであった。

光パッチテストの結果について、本薬クリームの貼付部位に（+）以上の陽性反応は認められなかった。また、48、72 時間判定では 0.25%本薬クリーム、0.5%本薬クリーム、1%本薬クリーム、無塗布対象に各 1 例に（±）が認められた。本薬液剤については、いずれの被験者においても反応は認められなかった。

両試験とも治験期間中に自覚症状の発現、身体所見及びバイタルサインに異常所見は認められず、臨床検査値の異常変動も認められなかった。

以上により、本薬クリーム及び液剤は臨床使用において問題となる皮膚刺激性及び光毒性はないものと判断された。

2) 単回大量塗布試験（添付資料ト-2、9<19 年 月～19 年 月、20 年 月～20 年 月>）

1%本薬クリーム（ト-2）及び液剤（ト-9）を背部皮膚に単回大量塗布した際の安全性、薬物動態及び経皮吸収率を検討する目的で、各試験とも健康成人男性 9 例を対象としたオープン試験が実施された（薬物動態及び経皮吸収率に関しては、「へ。吸収・分布・代謝・排泄に

関する資料」を参照)。

本試験の用法・用量は、1%本薬クリーム 5g 又は 1%本薬液剤 5mL (本薬 50mg 含有) を被験者の上背部皮膚 (20×25cm) に単回塗布し、被験者 6 例に対しては塗布部位を乾かすため露出させた後、ガーゼで覆い固定し、塗布後 24 時間目に除去 (24 時間塗布群) し、被験者 3 例に対しては塗布直後に除去 (0 時間塗布群) することとされた。

皮膚所見については、クリーム及び液剤ともに 24 時間塗布群 (6 例) 及び 0 時間塗布群 (3 例) 共に異常は認められなかった。なお、クリームにおいて 24 時間塗布群 6 例中 1 例に咽頭痛、白血球増加、好中球増加及びリンパ球増加が認められたが、いずれも軽度で感冒に伴う一過性の症状及び検査値異常とされ、本剤との因果関係はないとされた。その他の症例については自覚症状、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に異常所見は認められなかった。

以上より、1%本薬クリーム及び液剤の単回大量塗布に対する忍容性は良好と判断された。

3) 反復大量塗布試験 (添付資料ト・3、10<19 年 月~19 年 月、20 年 月~20 年 月>)

1%本薬クリーム (ト・3) 及び液剤 (ト・10) を背部皮膚に反復大量塗布した際の安全性、薬物動態及び経皮吸収率を検討する目的で、健康成人男性を対象としたオープン試験が実施された (薬物動態及び経皮吸収率に関しては、「へ、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料」を参照)。

本試験の用法・用量は、1%本薬クリーム 5g 又は 1%本薬液剤 5mL (本薬 50mg 含有) を被験者 (それぞれ 6 例) の上背部皮膚 (20×25cm) に塗布し、塗布部位を乾かすために露出させた後、ガーゼで覆い固定し、塗布後 24 時間目に除去する操作 (1 日目のみ。2~6 回目は 22 時間目に除去) を 7 日間繰り返すこととされた (液剤試験 (ト・10) では、塗布直後に除去する操作を 7 日間繰り返す群 (n=3) も設定された)。

皮膚所見について、クリーム及び液剤とも全例に異常は認められなかった。なお、クリームの試験において、臨床検査値異常として 1 例にトリグリセリドの上昇が本薬クリームを塗布直前及び塗布期間中に認められたが、塗布終了後に無処置で改善した。トリグリセリドの上昇については食事の影響による軽度の変化とされ、因果関係はないと判断された。その他、両試験とも自覚症状、身体所見、バイタルサイン、心電図には異常所見は認められず、臨床検査値の異常変動も認められなかった。

以上より、1%本薬クリーム及び液剤の 7 日間反復大量塗布に対する忍容性は良好と判断された。

(2) 第Ⅱ相臨床試験 (クリーム)

1) 前期第Ⅱ相試験 (添付資料ト・4<19 年 月~19 年 月>)

表在性皮膚真菌症感染患者を対象として、1%本薬クリームの有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした非盲検、多施設共同無作為化比較試験が実施された。

本試験の対象疾患は、足白癬の場合は 6 項目 (掻痒、発赤、小水疱・膿疱、浸軟、びらん、鱗屑)、体部白癬の場合は 5 項目 (掻痒、発赤、丘疹、小水疱・膿疱、鱗屑) のうち、各々少なくとも 3 項目に 1 点 (軽度) 以上のスコアがあり、スコア合計が 4 点以上とされた。

本試験の用法・用量は、短期間塗布群 (以下、短期群) の足白癬の場合は 1%本薬クリーム

を2週間塗布後、プラセボクリームを2週間塗布とされ、体部白癬の場合は1%本薬クリームを1週間塗布後、プラセボクリームを1週間塗布することとされた。また、通常期間塗布群（以下、通常群）の足白癬の場合は1%本薬クリームを4週間塗布とされ、体部白癬の場合は1%本薬クリームを2週間塗布することとされた。なお、塗布については1日1回入浴後又は就寝前に罹患部に適量を単純塗布するとされた。

本試験に登録され無作為割付が行われた患者は246例で、このうち本剤が塗布されなかった5例を除く241例（短期群120例、通常群121例）に治験薬が塗布された。安全性解析対象は臨床検査値欠測、観察日のズレ等19例を除く222例（短期群114例、通常群108例）とされた。有効性解析対象は、治療スケジュール不遵守、併用禁止薬使用、有害事象による中止など21例を除く201例（短期群99例、通常群102例）とされた。

有効性について、最終観察時点（足白癬の場合は塗布開始から4週間後、体部白癬の場合は塗布開始から2週間後）における総合臨床効果（真菌学的効果と皮膚症状別改善度に基づいた5段階（著効～悪化）評価）の有効率（「有効」以上の割合）は、短期群75.8%（75/99例）、通常群80.4%（82/102例）であった。疾患別では、短期群、通常群の順に趾間型足白癬79.4%（27/34例）、85.7%（30/35例）、小水疱型足白癬66.7%（24/36例）、63.2%（24/38例）、体部白癬82.8%（24/29例）、96.6%（28/29例）であった。

副次評価項目である皮膚症状改善度における改善率（「中等度改善」以上の割合）は、短期群94.9%（94/99例）、通常群94.1%（96/102例）であり、真菌消失率（直接鏡検）は、短期群77.8%（77/99例）、通常群81.4%（83/102例）であった。

安全性について、因果関係を問わない有害事象（以下、有害事象）は、短期群10件、通常群13件に認められ、因果関係が否定できなかった有害事象（以下、副作用）は、短期群で掻痒（軽度）2例、発赤（軽度）1例、通常群でほてり（軽度）1例、肝機能障害（軽度）1例、投与部位刺激感（軽度）1例、投与部位熱感（軽度）1例であった。このうち肝機能障害を呈した1例は、塗布終了時にGOT、GPT、 γ -GTP及びAl-Pの軽度上昇が認められた症例であるが、治験担当医師により併用薬として内服していたオキサトミドのためとされ、本剤との因果関係は「関係ないらしい」と判断された。また、「投与部位熱感」のため投与中止になった通常群1例については、熱感は治験開始日より治験薬塗布時に認められ、被験者の判断で3日に1回しか塗布せず、塗布開始14日目に治験中止となった。なお、治験薬塗布中止に伴い症状は消失し、症状発現が本薬クリームを塗布した直後から投与部位に発生したことから本剤による副作用とされた。

2) 後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-5<20年 月~20年 月>）

表在性皮膚真菌症感染患者（目標症例333例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。

本試験の対象疾患は、直接鏡検による菌検索で菌陽性であった足白癬（趾間型、小水疱型）及び生毛部白癬（体部白癬、股部白癬）とされた。

本試験の用法・用量は、本薬の1、0.5、0.1%の3濃度のクリームを、足白癬については2週間、生毛部白癬については1週間、各々1日1回入浴後又は就寝前に罹患部位に適量を単純塗布することとされた。

本試験には、341例が登録、無作為化され、そのうち治験参加辞退、併用禁止薬使用、肝

機能異常により5例を除く336例に二重盲検下で治験薬剤が塗布された。安全性解析対象は、処置違反、初診以降来院しなかった等で5例を除く331例（1%群114例、0.5%群108例、0.1%群109例）とされた（注釈；前期第Ⅱ相臨床試験において組入れられた2症例については、本試験において有害事象が認められたため安全性解析のみ解析対象とする安全性評価部分採用例とされた）。有効性解析対象については、処置違反の5例を除く326例（1%群113例、0.5%群105例、0.1%群108例）がITT（Intention-To-Treat）解析対象であり、除外基準違反、処置違反等14例を除く312例（1%群107例、0.5%群101例、0.1%群104例）がPP（Per Protocol）解析対象とされた。

有効性に関する主要評価項目としてPP解析対象における足白癬では塗布終了2週間後、生毛部白癬では塗布終了1週間後の皮膚症状改善度、真菌学的効果とされ、副次評価項目として塗布終了時の皮膚症状改善度、真菌学的効果が評価された。

皮膚症状改善度における改善率は、下記の通りであり、足白癬、生毛部白癬とも90%以上の高い改善率が得られ、いずれの疾患においても3群間に有意差は認められなかった。

疾患名	塗布群	改善率【主要評価】 (塗布終了2週後)	改善率【副次評価】 (塗布終了時)	Kruskal-Wallis検定 上；主要、下；副次
趾間型 足白癬	1%	97.3% (36/37)	78.4% (29/37)	p=0.730 p=0.952
	0.5%	91.4% (32/35)	80.0% (28/35)	
	0.1%	97.3% (36/37)	80.6% (29/36)	
小水疱型 足白癬	1%	83.8% (31/37)	63.9% (23/36)	p=0.336 p=0.236
	0.5%	90.6% (29/32)	71.9% (23/32)	
	0.1%	94.3% (33/35)	77.1% (27/35)	
足白癬 (小計)	1%	90.5% (67/74)	71.2% (52/73)	p=0.835 p=0.354
	0.5%	91.0% (61/67)	76.1% (51/67)	
	0.1%	95.8% (69/72)	78.9% (56/71)	
生毛部白癬	1%	93.9% (31/33)	81.8% (27/33)	p=0.192 p=0.814
	0.5%	94.1% (32/34)	82.4% (28/34)	
	0.1%	100% (32/32)	78.1% (25/32)	

※主要評価項目における欠測値についてはLOCF（Last Observation Carried Forward）を用いて補完している。（機構注；副次評価項目については、解析対象から除外されているようだが、現在確認中。）

真菌学的効果（直接鏡検）による真菌消失率は、下記の通りであり、足白癬では小水疱型に比べて趾間型で高い真菌消失率が得られたが、いずれの疾患においても3群間に有意差は認められなかった。なお、副次評価項目である塗布終了時においてカテゴリーの序列を考慮したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定を行った結果、群間の差が有意であった（ $p=0.0383$ ）。

疾患名	塗布群	真菌消失率 【主要評価】 (塗布終了2週後)	真菌消失率 【副次評価】 (塗布終了時)	Fisher直接確率法 上；主要、下；副次
趾間型 足白癬	1%	94.6% (35/37)	81.1% (30/37)	p=0.707 p=0.079
	0.5%	88.6% (31/35)	62.9% (22/35)	
	0.1%	89.2% (33/37)	58.3% (21/36)	

小水疱型 足白癬	1 %	64.9% (24/37)	36.1% (13/36)	p=0.673 p=0.871
	0.5%	62.5% (20/32)	37.5% (12/32)	
	0.1%	54.3% (19/35)	31.4% (11/35)	
足白癬 (小計)	1 %	79.7% (59/74)	58.9% (43/73)	p=0.578 p=0.246
	0.5%	76.1% (51/67)	50.7% (31/67)	
	0.1%	72.2% (52/72)	45.1% (32/71)	
生毛部白癬	1 %	90.9% (30/33)	51.5% (17/33)	p=0.692 p=0.876
	0.5%	88.2% (30/34)	58.8% (20/34)	
	0.1%	84.4% (27/32)	53.1% (17/32)	

※主要評価項目における欠測値については LOCF (Last Observation Carried Forward) を用いて補完している。(機構注：副次評価項目については、解析対象から除外されているようだが、現在確認中。)

安全性について有害事象の発現率は、1%群 32.6% (63/193 例)、0.5%群 26.8% (48/179 例)、0.1%群 26.5% (49/185 例) であり、疾患別では、足白癬 (趾間型) 25.9% (29/112 例)、足白癬 (小水疱型) 31.6% (36/114 例)、足白癬 (合計) 28.8% (65/226 例)、生毛部白癬 28.6% (30/105 例) であった。2 例以上に認められた有害事象は、接触 (性) 皮膚炎 (1%群 3 例)、皮膚炎 (0.1%群 2 例)、落屑 (0.5%群 2 例)、湿疹、脂漏性皮膚炎 (1%群各 2 例)、ビリルビン値上昇 (0.1%群 2 例)、 γ -GTP 上昇 (1%群、0.1%群各 2 例)、尿糖陽性 (0.5%群 3 例)、トリグリセリド上昇 (1%群 3 例、0.5%群 2 例、0.1%群 2 例)、かぜ症候群 (0.1%群 3 例)、好酸球増多 (0.5%群 2 例)、白血球増多 (0.1%群 2 例) であった。副作用については、1%群 3 例 4 件、0.5%群 2 例 3 件、0.1%群 3 例 4 件に認められ、1%群の 1 例 2 件 (BUN 上昇、尿蛋白増加<生毛部白癬>) が中等度とされた以外は全て軽度なものであった。

重篤な有害事象とされたものは、食道癌の疑いのため入院予定が判明した例 (1%群) と右下腿蜂窩織炎のため入院した例 (0.5%群) の計 2 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、有害事象による中止は、足白癬の 1%群 2 例、0.5%群 1 例に認められたが、いずれも塗布期間終了後のフォローアップ期間中に中止されたものであった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

1) ビホナゾールとの比較試験 (添付資料ト-6<20 年 月~20 年 月>)

足白癬に対する 1%本薬クリームの有効性及び安全性を、対照薬 1%ビホナゾールクリームと比較検討する目的で多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験の用法・用量は、本薬 1%クリーム、対照薬 1%クリーム、プラセボクリームの内いずれかを 1 日 1 回入浴後又は就寝前に罹患部に適量を単純塗布とされ、本剤については、本剤 2 週間塗布後プラセボ 2 週間塗布、対照群については、4 週間塗布とされた。

本試験における対象疾患である趾間型足白癬及び小水疱型足白癬の重症度については、前期第Ⅱ相試験と同じ基準が用いられた。なお、角質増殖型足白癬及び著しい角化、被験部位に接触性皮膚炎又は化膿性感染症の合併、著しい広いびらん面、副腎皮質ステロイドの使用、重症糖尿病や自己免疫疾患、血液疾患及び悪性腫瘍等の重篤な全身性疾患に罹患、安全性評価に影響を及ぼすような肝機能障害、腎機能障害及び心疾患に罹患している患者は除外された。

本試験において無作為化された症例は 511 例 (本剤群 259 例、対照群 252 例) であり、検査時期不遵守、塗布状況不明、未塗布等 11 例を除く 500 例 (本剤群 253 例、対照群 247 例)

が安全性解析対象とされた。有効性解析対象は、除外基準逸脱、規定観察日データの不足等 11 例を除く 489 例（本剤群 247 例、対照群 242 例）が FAS（Full Analysis Set）解析対象であり、併用禁止薬の使用等 9 例を除く 480 例（本剤群 243 例、対照群 237 例）が PPS（Per Protocol Set）解析対象とされた。なお、FAS における患者背景について、合併症の有無（ $p=0.099$ 、Fisher の直接確率法）及び塗布開始時の皮膚症状のそう痒で両群間に偏りが認められた（ $p=0.0960$ 、Wilcoxon の順位和検定）。このため、各因子について共変量の扱いを行い、調整を実施したところ、主要評価項目については共変量の調整の影響は認められなかった。また、各因子について層別解析を行ったところ、層による差異は認められなかった。

有効性について主要評価項目の 1 つである塗布 4 週後（欠測値については LOCF（Last Observation carries forward）で補完）の FAS 解析対象に対する真菌消失率（直接鏡検）は、本剤群 76.1%（188/247 例）、対照群 75.9%（183/241 例）であった（ $p=1.000$ 、Fisher の直接確率法、以下同）。また、真菌消失率の差の 95%信頼区間は[-7.4%, 7.8%]であり、信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性の限界値（ $\Delta=-10\%$ ）を上回ったことから、本剤群のビホナゾール群に対する非劣性が検証された。もう 1 つの主要評価項目である塗布 4 週後の FAS における皮膚症状改善（LOCF で補完）の改善率（中等度改善以上）は、本剤群 91.5%（226/247 例）、対照群 91.7%（222/242 例）であり（ $p=1.000$ ）、改善率の 95%信頼区間[-5.2%, 4.7%]の下限値が $\Delta=-10\%$ を上回ったことから、本剤群のビホナゾール群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である 2 週後の FAS における真菌学的効果及び皮膚症状改善度については、真菌消失率は、本剤群 54.7%（135/247 例）、対照群 51.7%（125/242 例）であり、皮膚症状改善度の改善率は、本剤群 74.1%（183/247 例）、対照群 69.4%（168/242 例）と共に両群間に有意な差は認められなかった（それぞれ $p=0.527$ 、 $p=0.270$ ）。

安全性について有害事象発現率（臨床検査値の異常変動を含む）は、本剤群 25.3%（64/253 例）、対照群 25.1%（62/247 例）であり、臨床検査値異常の発現率は、本剤群 8.0%（20/251 例）、対照群 8.1%（20/247 例）であり両群間に有意差は認められなかった（共に $p=1.000$ ）。2.0%以上に発現した有害事象は、かぜ症候群 2.0%（10 例（本剤群 6 例、対照群 4 例））のみであった。副作用は、本剤群 2.0%（5/253 例）、対照群 2.4%（6/247 例）に認められ、その内訳は、本剤群、「そう痒（症）」、「かゆみ」、「灼熱感」、「投与部疼痛」及び「投与部発赤」が各 1 件、「投与部刺激感」が 2 件（5 例 7 件）であった。対照群では、「そう痒（症）」、「皮膚炎」、「紅斑」及び「投与部位発赤」が各 1 件、「かゆみ」及び「投与部刺激感」が各 2 件（6 例 8 件）であった。「そう痒（症）」（本剤群）及び「皮膚炎」（対照群）の各 1 件は中等度とされたが、それ以外はすべて軽度であった。なお、重篤な有害事象発現例は、対照群に 1 例「皮膚腫瘍状態」が認められたが、治験開始前に診断された皮膚腫瘍切除後の安静のための入院であり、本治験との因果関係はないと判断された。

2) 短期間塗布と通常期間塗布の比較試験（添付資料ト-7<20 年 月~20 年 月>）

皮膚カンジダ症（爪囲炎を除く）及び癬風患者を対象として、1%本薬クリーム of 短期間塗布と通常期間塗布における有効性及び安全性を比較することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。

本試験の用法・用量は、本薬 1%クリーム又はプラセボクリームのいずれかを 1 日 1 回入

浴後又は就寝前に罹患部に適量を単純塗布とされ、短期間塗布群（短期群）については、本剤1週間塗布後、プラセボ1週間塗布、通常期間塗布群（通常群）については、本剤2週間塗布とされた。

なお、本試験では皮膚カンジダ症と癬風を分けて集計・解析された。

① 皮膚カンジダ症

本試験に72例が無作為化されたが、除外基準抵触、参加辞退の2例を除く70例（短期群、通常群とも35例）が安全性解析対象とされた。有効性解析対象は、塗布期間不足、除外基準逸脱等6例を除く64例（両群とも32例）がFAS解析対象とされ、薬剤割付違反、併用可能薬基準違反等3例を除く61例（短期群31例、通常群30例）がPPS解析対象とされた。

有効性について主要評価項目であるFAS解析対象における塗布2週間後の皮膚症状改善度の改善率は（欠測値はLOCFで補完、以下同）、短期群84.4%（27/32例）、通常群90.6%（29/32例）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.708$ 、Fisherの直接確率法、以下同）。また、改善率の差の95%信頼区間[-22.4%, 9.9%]の下限值が、事前に設定した非劣性の限界値（ $\Delta=-10\%$ ）を下回ったため短期群の通常群に対する非劣性は検証されなかった。また、真菌消失率（直接鏡検）においても、短期群90.6%（29/32例）、通常群87.1%（27/31例）であり（ $p=0.708$ ）、短期群の通常群に対する非劣性は検証されなかった（95%CI：[-12.0%, 19.1%]）。

安全性について有害事象は、短期群28.6%（10/35例）、通常群20.0%（7/35例）に認められ、臨床検査値異常変動は、短期群11.8%（4/34例）、通常群11.8%（4/34例）で両群間に有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.578$ 、 $p=1.000$ ）。2件以上認められた有害事象は、「接触（性）皮膚炎」3例3件（短期群1件、通常群2件）、「紅斑」2例2件（短期群2件）、「GPT上昇」2例2件（短期群1件、通常群1件）、「血糖値上昇」2例2件（短期群1件、通常群1件）、「そう痒（症）」1例2件（短期群2件）であった。副作用とされたものは、短期群8.6%（3/35例）、通常群5.7%（2/35例）であり、その内訳は、短期群で「そう痒（症）」1例2件、「接触（性）皮膚炎」1例1件、「投与部刺激感」1例1件、「投与部発赤」1例1件の計5件、通常群で「接触（性）皮膚炎」2例2件（5.7%）であった。副作用の程度が中等度と判断されたのは、短期群の「接触（性）皮膚炎」のみであり、それ以外は全て軽度であった。なお、重篤な有害事象は、両群とも認められなかった。

② 癬風

本試験に62例が無作為化されたが、治験開始以降来院しなかった1例を除く61例（短期群32例、通常群29例）が安全性解析対象とされた。有効性解析対象は、除外基準逸脱、塗布期間不足等4例を除く57例（短期群29例、通常群28例）がFAS解析対象とされ、併用禁止薬使用、併用可能薬基準違反等3例を除く54例（両群とも27例）がPPS解析対象とされた。

有効性について主要評価項目であるFAS解析対象における塗布2週後の皮膚症状改善度の改善率は、短期群100%（29/29例）、通常群92.9%（26/28例）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.237$ ）。また、改善率の差の95%信頼区間[-2.4%, 16.7%]の下限值が、事前に設定した非劣性の限界値（ $\Delta=-10\%$ ）を上回ったため短期群の通常群に対する非劣性が検証された。また、真菌消失率（直接鏡検）においても、短期群89.7%（26/29