

例)、通常群 78.6% (22/28 例) であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.297$) が、95%信頼区間[-7.7%, 29.9%]の下限值が、-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。

安全性について有害事象は、短期群 15.6% (5/32 例) 6 件、通常群 17.2% (5/29 例) 6 件に認められ、臨床検査値異常変動は、短期群 9.4% (3/32 例)、通常群 13.8% (4/29 例) で両群間に有意差は認められなかった (それぞれ $p=1.000$ 、 $p=0.699$)。全体で 2 件以上認められた有害事象は、「トリグリセリド上昇」、「尿糖陽性」各 2 例 2 件 (それぞれ各群 1 件) であった。副作用及び重篤な有害事象は、両群とも認められなかった。

3) クリームと液剤の比較試験 (添付資料ト・11<20 年 月~20 年 月>)

足白癬 (直接鏡検による菌検索で菌陽性) に対する 1%本薬液剤と 1%本薬クリームの有効性及び安全性を比較検討する目的で多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。なお、対象疾患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。

本試験の用法・用量は、1%本薬液剤又は 1%本薬クリームを 1 日 1 回入浴後又は就寝前に罹患部に適量を 2 週間単純塗布とされた。

本試験には 208 例が登録、無作為化されたが、治験期間の超過の 1 例を除く 207 例 (クリーム 107 例、液剤 100 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、観察時に評価未実施の 2 例を除く 205 例 (クリーム 107 例、液剤 98 例) が FAS 解析対象とされ、塗布期間過不足、併用禁止薬使用等 14 例を除く 191 例 (クリーム 100 例、液剤 91 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 4 週間後の真菌消失率 (直接鏡検) は (欠測値は LOCF で補完)、液剤 65.1% (69/106 例)、クリーム 66.3% (65 /98 例) であり、両群間に有意差は認められず ($p=0.883$ 、Fisher の直接確率法、以下同)、消失率の差の 95%信頼区間[-14.3%, 11.8%]の下限值が、事前に設定した非劣性の限界値 ($\Delta =10\%$) を下回ったため液剤のクリームに対する非劣性は検証されなかった。また、皮膚症状改善度の改善率は、液剤 90.6% (96/106 例)、クリーム 88.8% (87/98 例) であり、両群間に有意差は認められなかったが ($p=0.848$)、改善率の差の 95%信頼区間[-6.6%, 10.2%]の下限值が、-10%を上回ったため液剤のクリームに対する非劣性が検証された。

安全性について有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) は、液剤 18.7% (20/107 例)、クリーム 20.0% (20/100 例) に認められ、臨床検査値異常変動は、液剤 9.3% (10/107 例)、クリーム 10.0% (10/100 例) で両群間に有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.861$ 、 $p=1.000$)。副作用は、液剤 1.9% (2/107 例) 2 件、クリーム 2.0% (2/100 例) 2 件に認められ、液剤は投与部位刺激感 (軽度) 1 例、接触性皮膚炎 (中等度) 1 例、クリームは発赤 (軽度) 1 例、接触性皮膚炎 (中等度) 1 例であった。これらの副作用とされた有害事象は、本剤塗布中止又は対症療法により速やかに軽快あるいは消失した。

<機構における審査の概要>

機構は、以下の点を中心に審査した。

(1) 本薬液剤と本薬クリームの臨床的同等性について

足白癬を対象とした本薬液剤と本薬クリームとの比較試験（添付資料ト-11）において、液剤のクリームに対する非劣性が検証されていない。本試験における真菌消失率は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（添付資料ト-4、5、7）より低値となっており、試験実施前に見込まれた有効率よりも実際に得られた有効率が低値であったために非劣性が検証されなかったことが予測される。そこで、機構は、当該試験において真菌消失率が低値となった理由について、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の後期第Ⅱ相試験以降の全ての臨床試験において、従来の主要評価項目であった「総合臨床効果」に代わって「皮膚症状改善度」と「真菌学的効果」の2つを主要評価項目とし相互に独立して評価する方法に変更したことがその理由として考えられる。真菌学的効果に関して、臨床評価の厳密性を向上させるために直接鏡検時の真菌検索の徹底化を図る目的で、「直接鏡検陰性の場合には、さらに1~2回検体を採取し菌陰性であることを再確認することが望ましい」ことを治験実施計画書に記載した。直接鏡検を反復することで、必然的に真菌検出の機会が増えることから、真菌学的効果無効とされる可能性が増す恐れがあり、このことが液剤とクリームの比較臨床試験において菌陰性化率が低下した原因の1つと考えられる。また、本試験ではこれまで治験施設として組み入れられてこなかった真菌学専門家を含む皮膚科開業医を中心とした多施設共同研究として実施しており、治験責任医師が、即ち治験担当医師である場合が多く、直接鏡検時の菌検索の徹底化がなされたことも、菌陰性化率が低下した原因と考えられる。

機構は、ビホナゾール対照試験と液剤/クリーム比較試験のプロトコール及び対象疾患の選択基準が同じであり、試験デザインから本試験で真菌消失率が低くなった理由を治験実施計画書の規定の遵守という問題に言及することは妥当なものではなく、新たに組織した治験グループ医師が他の試験と異なるために生じたバイアス、或いは偶然と解釈することが妥当と考える。ただし、液剤とクリームの比較試験においても塗布2週間後よりも塗布4週間後の真菌学的効果、皮膚症状改善率が上昇しているという傾向は他の試験と同様であり、大きな問題はないものとする。

しかし、液剤とクリームの臨床的同等性については、主要評価項目の1つである塗布4週間後の皮膚症状改善度では、改善率の差の95%信頼区間[-6.6%, 10.2%]の下限値が、-10%を上回ったため液剤のクリームに対する非劣性が検証されているものの、もう1つの主要評価項目である真菌学的効果に関しては、非劣性が検証されていないこと、さらに1%本薬液剤の有効性を検討したデータは、液剤とクリームの比較臨床試験以外にないことから、液剤とクリームの臨床的同等性については厳密には検証されていないと考える。

液剤の臨床的位置付けについては、専門協議において議論した上で判断したいと考えている。

(2) 効能・効果について

機構は、実薬対照の比較臨床試験を実施していない皮膚カンジダ症及び癬癩を、効能・効果に含めることの妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

日本医真菌学会が定期的に行っている疫学調査の結果から、皮膚真菌症患者の中で皮膚カンジダ症患者の占める割合は、1991年の8.9%から1997年には8.6%、癬癩患者では3.2%から2.9%と減少傾向にあり、既承認外用抗真菌薬の使用調査成績においても、皮膚カンジダ症、癬癩の患者数が少ないことが示されている。また、日本医真菌学会の「外用抗真菌薬の臨床評価ガイドライン（案）」（Jpn J Med Mycol 44, 115-120, 2003）において、皮膚カンジダ症、癬癩

に対して統計学的な解析可能な必要症例数を確保することが困難である場合は、非臨床試験や第Ⅰ相試験、第Ⅱ相臨床試験結果及び従来の抗真菌薬の臨床試験結果などにに基づき、比較試験の内容や実施の是非を検討すべきであると記載されている。以上のことから、本剤の皮膚カンジダ症、癬風に対する成績を検討・考察した。

本薬の酵母様真菌に対する非臨床試験において、本薬の皮膚カンジダ症の主要な原因菌種である *C.albicans* に対する MIC の幾何平均は 0.0095 (µg/mL) であり、ラノコナゾール 0.14 とほぼ同等又はこれを上回り、テルビナフィン 56 及びビホナゾール 2.3 よりも優れていた。また、癬風の原因菌である *Malassezia* 属真菌に対する本薬の MIC についてもラノコナゾールと同等、テルビナフィンとほぼ同等又はこれを上回り、ビホナゾールよりも優れていた。さらに、感染動物モデルを用いた試験においても既存薬に優る成績が示された(「ホ. 薬理作用に関する資料」を参照)。

臨床試験については、第Ⅲ相試験(添付資料ト・7)において、皮膚カンジダ症及び癬風に対する本剤の短期間塗布による有効性と安全性が認められ、本試験結果における塗布開始 2 週後の成績を近年承認された 7 剤(ラノコナゾール、アモロルフィン、テルビナフィン、ネチコナゾール、ケトコナゾール、ブテナフィン、ビホナゾール)の主な臨床試験における有効性成績と比較したところ(皮膚カンジダ症;皮膚症状改善度 77.8~100%、真菌学的効果 84.7~100%、癬風:症状改善度 85.7~100%、真菌学的効果 83.3~100%)とほぼ同様の効果が得られたと考える。安全性についても同様に既承認薬と比較したところ、臨床的に大きな問題は認められなかった。以上の結果から、本剤は皮膚カンジダ症、癬風に対し有効性・安全性を担保できるものと判断し、効能・効果に皮膚カンジダ症及び癬風を含めることは妥当であると考えた。

機構は、皮膚カンジダ症及び癬風について、その発症症例数が少ないために臨床試験の実施が困難であるという事実は理解し得るものの、今回提出されている資料において、本剤の皮膚カンジダ症及び癬風に対する有効性が客観的に証明されているとは言い難いと考え、また、原因微生物に対する抗微生物薬の有効性を MIC₉₀ などの値ではなく、幾何平均で論ずることも適切ではないと考える。

これら 2 疾患を本剤の適応とするか否かについては、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(3) 用法・用量について

機構は、後期第Ⅱ相試験の結果では本剤 0.1、0.5、1%間に有意差が認められていないにも拘らず、至適濃度を 1%と決定した理由について詳細な説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

皮膚真菌症、特に足白癬は難治性の感染症であり、できる限り高い濃度で短期間投与により根治を目指す開発コンセプトから、本剤クリームは 1%製剤に加え 2%製剤を作製し検討した。しかし、2%製剤は経時的な結晶成長による製剤からの放出性低下が観察されたため、この開発を断念し、以後製剤化可能な最高濃度の製剤として 1%製剤を用いた開発を進めた。

後期第Ⅱ相試験の主要評価項目(皮膚症状改善度及び真菌学的効果)では 3 濃度間で有意な濃度相関は得られなかったが、副次評価項目における趾間型足白癬の真菌学的効果で用量相関性を示す傾向が認められたため、カテゴリーの序列を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った結果、3 群間に有意な差が認められ、用量相関性が示唆された (p=0.0383)。また、足

白癬において認められた副作用は、1%群 2 例 2 件（接触性皮膚炎、湿疹）、0.5%群 1 例 1 件（投与部位疼痛）、0.1%群 2 例 3 件（湿疹、投与部位疼痛、投与部位発赤）であり、生毛部白癬における因果関係を否定できない有害事象は、1%群 1 例 2 件（BUN 上昇、尿蛋白増加）、0.5%群 1 例 2 件（かゆみ、投与部位発赤）、0.1%群 1 例（投与部位刺激）と、投与群間で濃度に関連した発現とは考えられないものであった。したがって、本剤は高濃度ほど高い有効性を示し、安全性に関して 3 群間で有意差はないことから、以後の試験に 1%を用いた。

その後実施された第Ⅲ相臨床試験成績の結果から、安全性を保ち有効性を十分に期待する濃度として製剤化可能な最高濃度である 1%を至適濃度と判断した。

機構は、本薬の毒性試験は 1%製剤までしか実施されていないこと、後期第Ⅱ相試験における趾間型足白癬の有害事象発現率に用量依存的な傾向が認められていること、密着する衣類などにより意図しない ODT 療法となり得る可能性も否定できないこと、さらに 4 週間以上の塗布期間に対するデータが無いことから、1%の安全性に懸念される点がある。しかしながら、臨床試験で発現した副作用を個々に確認し、また既承認薬とのレトロスペクティブな比較結果を確認した結果、臨床的に大きな問題は認められなかったこと及び実施された臨床試験の結果から 1%を至適濃度とする申請者の回答を了承した（なお、本剤の安全性については、「(5) 安全性について」の項を参照）。

(4) 有効性について

機構は、白癬に対する臨床試験で、皮膚症状改善度の方が真菌学的効果より有効性においてより良い結果となっていることが、コンプライアンスの低下やそれによる再燃率増加に影響を与えないかについて、申請者に見解を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

白癬の薬物治療においては、皮膚症状の改善と真菌学的効果の発現との間で時間的乖離が生じることにより、患者が自覚症状の消失・軽減を目途に薬剤塗布を怠りがちになり、不十分な治療のまま患者の判断で治療を中止するために、再発・再燃を繰り返すことになることが足白癬治療上の問題となっている。本剤の白癬患者を対象とした各試験において、皮膚症状改善度と真菌学的効果を比較すると前者が高率を示しているが、同様の傾向は、同種同効薬の足白癬に対する比較試験成績においても認められている。その原因としては、抗真菌薬の効果が現れれば、病巣に存在する白癬菌は減少ないし消失し、白癬菌から分泌される分解酵素分解物も急速に減少ないし消失することから、惹起されていた皮膚症状は改善することになるが、皮膚角質層の turn over により菌が排出されるまで直接顕微鏡検査で菌要素が認められ、直接鏡検陽性と判定されることによると考えられる。この際に鏡検上で認められる菌は生菌ではなく死菌である可能性もあり、このため有効性評価において皮膚症状改善度の方が真菌学的効果よりも良い結果となっていると考えられる。

本剤については、患者のコンプライアンスが比較的良好に保たれる治療開始から、短期間で初期の治療目的である原因真菌の排除を達成することが期待できるため、治療期間中のコンプライアンスは同種同効薬と比較して相対的に向上すると思われる。また、本剤の後期第Ⅱ相試験における塗布終了後のフォローアップの成績から、短期間の経過観察における再発・再燃の可能性は少ないものとする。

機構は、以下の通り考える。皮膚症状改善度が直接鏡検による真菌学的効果より先に生じること、真菌学的効果で死菌を評価している可能性があり、必ずしも治療効果を示すものではない

いと申請者の説明は、理論的には否定はできない、しかし、参考評価項目として検討された真菌培養陽性率も直接鏡検による真菌陽性率と近似しており、得られているデータからは申請者の主張は了承し難い。

機構は、本剤の特徴として申請者は、既存薬よりも短期間の投与により既存薬と同等の有効性が得られることを挙げているが、クリーム前期第Ⅱ相試験の体部白癬の通常期間塗布群において短期間投与群よりも高い有効率が認められた原因について説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「皮膚症状改善度」では、短期間塗布群（短期群）及び通常期間塗布群（通常群）の改善率はいずれも96.6%（28/29）であったが、菌消失率では、短期群82.8%（24/29）、通常群100.0%（29/29）であった。通常群の有効率（総合臨床効果：96.6%、28/29）は菌陰性化率100.0%の成績が反映された結果と考えられる。参考評価として実施したNR染色検査での菌消失率は、短期群93.8%（15/16例）、通常群100%（12/12例）であり、両群間に実質的な差異はないと考える。

機構は、前期第Ⅱ相試験における体部白癬の通常期間塗布群において短期間投与群より高い奏効率が認められた原因については申請者の回答を了承する。しかし、短期間塗布と通常期間塗布とを比較した第Ⅲ相試験（添付資料ト-7）においては、対象疾患により非劣性の結果が異なっていること、また、実薬対照比較試験（添付資料ト-6）における、塗布期間が同一の塗布開始2週間後の真菌学的効果及び皮膚症状改善度では、本剤群と対照群との間に有意差は認められなかったことから、対照薬においても短期間投与により十分な効果が得られた可能性は否定できないと考える。したがって、本剤は短期間の投与によって既存薬と同等の有効性が得られるという申請者の主張は受け入れ難く、機構は本剤の有効性・安全性とも既存の外用抗真菌薬と同程度であるものと考える。なお、推奨される治療期間については、足底の角質層のturn overが約4週間と考えられていること、再燃・再発の原因が、必ずしも患者の病識の欠如やコンプライアンスの問題だけではないこともあり、再燃・再発との関係も含めて、専門協議で議論した上で判断したいと考える。

(5) 安全性について

機構は、短期間塗布と長期間塗布の安全性プロファイルの差異等について、データに基づいた見解を申請者に求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

足白癬において、短期間塗布群の副作用は2.1%（11/516例）、通常期間塗布群での副作用は6.6%（5/79例）であった。症状としては、短期間塗布群では、そう痒、刺激感、かゆみ、灼熱感、疼痛の自覚的症状と発赤、湿疹及び接触性皮膚炎の他覚的症状が認められ、通常期間投与群では、ほてり、刺激感、熱感、疼痛の自覚的症状と肝機能障害が認められた。生毛部白癬、皮膚カンジダ症、癬風においても、同様の傾向であり、症状の種類、重症度（皮膚症状の程度）、転帰等から、短期間塗布群、通常期間塗布群ともに安全性プロファイルに差異はないと考えられた。また、副作用はほとんど皮膚関連症状であり、症例数（発現率等）もかなりバラツキがあるものの安全性プロファイルに差異はないと考えられた。

本剤の臨床試験においては、4週間を超える投与実績が無く、4週間を超えた投与における安全性データは得られていない。しかし、臨床使用においては、4週間を超えた投与が実施される可能性も否定できないことから、市販後調査の実施も視野にいたした本剤の長期安全性につい

ての申請者の見解を求めている。

また機構は、偶発的に ODT と同じような環境となってしまった場合に、本剤の吸収量が増加し、副作用発現率が上昇する可能性はないかという点について見解を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

ODT となった場合には、投与部位の密封状態が吸収量及び吸収速度に影響を及ぼすことが予測される。動物を用いた ODT での経皮吸収試験の結果、最大吸収率は塗布量の約 40%と見積られる。また、ヒトにおける経皮吸収性については、第 1 相試験では、クリーム 5 g あるいは液剤 5 mL を上背部皮膚 (20 cm×25 cm) に単回あるいは 7 日間反復塗布して評価しており、ヒトの体重を 50kg、塗布量の 100%が吸収されると想定した際の吸収量は 50mg (1mg/kg) であり、これは皮下投与でのラット慢性毒性試験における無毒性量と一致する。しかし、ODT における最大吸収率は 40%と見積られることから、曝露量 (0.4mg/kg) は無毒性量以下となる。今回の申請に際し、実施した各試験における最大使用量は、1 週間で 40g であったが、このような患者が偶発的に ODT と同様な環境となった場合の曝露量は 22.8mg (0.456mg/kg) と計算される。よって、偶発的に ODT と同じような環境となった場合においても、全身的副作用の発現リスクは低いと考えられる。

機構は、趾間型足白癬においては、濃度依存的に有害事象発現率が上昇する傾向が得られているなど、曝露量の上昇が副作用リスクを上昇させる可能性は否定できないこと、無毒性量はあくまでも動物の正常皮膚における吸収下での値であり、真菌感染を起こしているヒト皮膚における無毒性量が必ずしも同レベルとは限らないことから、ODT とならないよう注意喚起が必要であると考ええる。

次に機構は、本剤の投与対象となる患者では、ほとんどの場合皮膚損傷が認められることから、皮膚の損傷が本剤の安全性・有効性に与える影響について説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の患者での薬物動態については調べていないが、薬物動態の観点から、損傷皮膚においては経皮吸収量が増えることが予想されるが、上記の ODT に対する検討と同様に、最大で塗布量の 40%が吸収されると見積られる。したがって、薬物動態の観点から、実地臨床上の塗布量を考えた場合、全身的副作用の発現リスクは低いと考える。また、今回実施した臨床試験成績について解析した結果、びらの重症度と有害事象発現率の間に一定の関係は認められず、通常の実地臨床の場を想定した場合、皮膚損傷を有する患者に対して本剤外用療法を行うことは、特に問題とはならないと考える。

機構は、申請者のこの見解を概ね了承する。また、広い範囲に皮膚に損傷が認められる皮膚真菌症に対しては、経口抗真菌薬が適応となるため、広汎な損傷皮膚に対する塗布により大量の薬剤が吸収されるという問題は一般に起こりにくいと考ええるものの、損傷皮膚に対する本剤の使用については吸収率が上昇する可能性があることを注意喚起する必要があると考える。

(6) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤審査時点において、国内で承認されている外用の抗真菌薬は 20 種類以上存在することから、本剤の臨床的位置づけを明確にすることは、本剤を含めた外用抗真菌薬の臨床現

場での適正な使用を促すことに繋がると考え、申請者に本剤の位置づけ、特に類薬との相違点等について説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

イミダゾール系抗真菌薬である本剤は、数多い同系抗真菌薬のなかでも広範かつ強力な抗真菌活性を有し、優れた皮膚角質貯留性が示されている。近年優れた有効性と安全性を有する抗真菌薬が承認され、実地臨床の場に登場したにもかかわらず、足白癬の患者が減少していない原因の一つとして、治療に要する塗布期間が長く、患者が治療の途中で外用剤の塗布を止めてしまうことが指摘されている（患者の病識の欠如、コンプライアンスの問題）。そのため、足白癬患者に対してコンプライアンスを向上させるために短期間塗布において十分な効果を有する薬剤を開発することが期待されている。

また、本剤は白癬、皮膚カンジダ症、癬風に対して有効かつ安全な薬剤であることが示された（添付資料ト-4～7、11）。本剤は既存薬では難治とされる足白癬の臨床試験（添付資料ト-6）において、従来の半分の塗布期間で、外用抗真菌剤ビホナゾールクリームと同等の有効性並びに安全性を有することが示された。以上より本剤は、皮膚真菌症の外用治療において治療期間の短縮化という新たな視点をもたらす薬剤と考える。

機構は、上記の回答を概ね了解するものの、治療期間の短縮及び本剤の安全性については了承しかねる（「(4) 有効性について」、「(5) 安全性について」の項を参照）

次に機構は、本剤クリームと液剤の臨床的位置付けについて説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

足白癬と診断された症例に対して、皮膚病変に適合する剤型を選択することは、白癬の外用療法における重要な点の一つであり、一般的に乾燥病変にはクリーム、液剤、ゲル剤が選択され、浸潤病変にはクリームを選択するとされている。クリームは皮膚外用薬としてはごく一般的な剤型として多用されている。その理由としては、皮膚に塗布したときに「のび」がよいこと、塗布後もあまりべたつかないこと、衣服や寝具についても洗えば容易に落ちることなど利点が多いことが挙げられ、使用感が良く角質層への薬剤の浸透性なども良好であるという理由でクリームが多く用いられている。これに対して液剤は溶媒として揮発性アルコールを含んでいるため、清涼感があるため、特に足白癬などに対しては使用感が良いとされるものの、びらんや亀裂を持つ病変に対しては刺激が強いため汎用性に欠ける点があるが、浸軟部の乾燥化などクリームでは効果が得られない病変に対し効果が期待できる利点があるとされている。しかし、実際には、患者の好みによりいずれの剤型にするかが選択されている。

機構は、病型・症状などにより有効性の低下や副作用リスクの上昇が危惧されないのであれば、患者の好みによりいずれかの剤型を選択することで構わないと考えるが、有効性の低下や副作用リスクの上昇が懸念される病型・病状があるのであれば、それらについては適切な製剤が選択できるよう情報提供をすることが必要であると考えます。

(7) その他

機構は、本剤を使用した後に再発又は再燃した症例に対し、本剤の再投与を推奨するのか、それとも他の薬剤の投与を推奨するのかについて説明を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

通常、既存の外用抗真菌剤では十分な治療効果を得るためには長期間塗布を続けることが必

要とされるが、かゆみ等の自覚症状がなくなると、塗布を中止するケースが多く、この場合、真菌がまだ死滅していない場合が多いので再発を繰り返すと言われている。本剤開発においては、再発・再燃の検討を目的とした臨床試験は行っていないが、後期第Ⅱ相試験において足白癬患者に2週間塗布後の無塗布観察期間（塗布終了後4週間）に悪化、再発・再燃した症例は認められず、経時的に皮膚症状改善度、真菌学的効果が共に上昇したことから、再発・再燃の可能性は低いと思われる。

しかし、本剤を使用した後に再燃した症例の場合、当該症例が本剤の効果不十分による再発・再燃なのか、新たな感染なのかを判別することは極めて困難であるため、本剤に対する安全性が確保されている限り、既存薬の場合と同様に、個々の医師の裁量により本剤が用いられても特に問題ないと考えられる。

現時点で外用のイミダゾール系抗真菌剤による耐性菌出現の報告はないことから、仮に本剤による治療後の再発・再燃が起こったとしても薬剤耐性菌の出現は考えにくく、本剤の再投与は問題ないと思われる。よって、再発・再燃患者に対して本剤が再投与されても臨床上の支障は無いと考える。

機構は、現状において、耐性菌の報告はないと申請者は述べているが、微生物の耐性化は、抗菌薬使用量などの要因により変動するものであり、今後の状況については予測不能であると考えられる。再燃・再発が認められた場合には、症例ごとにその原因について推察し、他剤への切り替えも含めた治療を検討すべきであると考えられる。

機構は、製剤の販売名に濃度を表示する必要性について検討を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤においても平成12年9月19日医薬発第935号通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」における医療用医薬品の販売名の取扱いに準拠し、販売名に濃度を表示するよう差し換え申請を行う予定である。

申請時		差し換え予定
ルリコン®クリーム	→	ルリコン®クリーム 1%
ルリコン®液	→	ルリコン®液 1%

機構は、上記の回答を了承した。

3. 承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

機構による、薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、被験薬の原薬の保管記録が存在しない、0.1%クリームの品質に係わる試験（安定性試験）が終了していないにもかかわらず治験実施医療機関との契約を行っている、余剰動物の処理に関する記録が存在しない、有効期限を越えた薬剤を対照薬に用いていた、治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与前日まで市販外用剤を使用していたが、その内容を確認せず、治験薬を投与している）などが認められたものの、品質については大きな問題が生じていなかったこと、有効期限を越えた薬剤を用いた試験については再試験がなされたこと、また不整合のデータは除外されたことなどから、提出された資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構による GCP 実施調査の結果、モニタリングの不備、一部検査の未実施、一部症例報告書と原資料とに不整合が認められたものの、解析対象集団からの除外等の対応を取ることで、提出された資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

上記のような審査の結果、本剤は白癬に対し既存の類薬と同程度に有効であると考え、皮膚カンジダ症及び癬風に対しては、感受性試験成績や薬物移行性の成績から、その有効性は推察されるものの、本剤の適応とするか否かについては、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。また、本剤の推奨される投与期間については、類薬に比較し、短期間で良いとする申請者の見解は受け入れ難く、類薬同様と判断するが、この点についても専門委員に意見を聞いた上で、最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 17 年 2 月 8 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 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

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記した。

(1) 有効性について

皮膚カンジダ症及び癬風については、症例数が少なく対照薬を用いた比較臨床試験が実施困難であるという理由により、他剤との比較臨床試験は実施せず、投与期間比較試験（添付資料ト-7）のみを以って、適応症として申請されている。この妥当性について機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は以下の通り述べた。

提出されている試験結果により、皮膚カンジダ症及び癬風に対する有効性は確認できる。しかしながら、皮膚カンジダ症及び癬風は、足白癬に比べれば、その症例数は少ないものの、一般皮膚科診療において珍しい疾患ではないことから、市販後に更なる情報収集を継続する必要があると考える。

また、「本剤は既存の外用抗真菌薬（4 週間）に比較し、短期間（2 週間）で同等の効果が得られる薬剤である」と申請者は主張しているが、この主張は了承し難いという機構の見解は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

皮膚カンジダ症では、カンジダ性指間びらん症や分芽菌性間擦疹のように、びらんを主症状とするものが多いことから、刺激性や感作性、副作用等の安全性が懸念されるとの意見が専門委員より述べられた。

提出された試験成績において、びらんの重症度と副作用発現率の間に相関はないと申請者は述べている。しかし、損傷皮膚においては、吸収率が最大 40%に上昇する可能性があるとされている。これらを総合して考えると、添付文書における注意喚起のみならず、皮膚損傷のある患者を対象とした市販後調査を実施し、安全性に関する情報を継続して収集する必要があると

機構は考え、申請者にこれを指示した。

申請者は、これを了承した。

(3) その他

申請者は、液剤とクリーム剤の使い分けは患者の好みに依存すると述べているが、必ずしもそうではないと機構は考えたことから、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は以下のように述べた。

外用抗真菌薬を処方する際、どちらの製剤を選択するかは、患者の好みによることもあるが、それはあくまでもびらん等の損傷がない比較的正常に近い皮膚表面に適用する場合である。よって、いずれの製剤を選択するかは医師の診察の下に決定されるものである。その際、液剤とクリーム剤で吸収率が異なるとのデータは重要な情報となり得ることから、審査報告(1)に示されているよう情報提供を奨めることは重要である。

申請者は、塗布終了後4週間の観察を行った後期第II相試験の結果を以って、本剤は再発・再燃の可能性は低く、また、もし再発・再燃が認められたとしても、それが再発・再燃であるのか、それとも新規感染であるのかの判定は困難であることから、本剤を再度使用することに問題は無いとしている点について、機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、本剤使用中に再発・再燃してきた場合は、速やかに他剤への切り替えが必要と考えられるものの、本剤の投与終了後に再発・再燃した場合には、本剤を再度使用することは問題ないと考えると述べた。

3. 追加提出資料について

申請者が提出した「毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ」中に、審査資料として提出されていないラット単回経口投与毒性試験、マウス単回皮下投与試験及びマウス単回経口投与試験のデータが記載されていたことから、申請者に試験実施の有無及びGLPの適合の有無に関して照会した。その結果、試験は全て実施されており、GLP適合であることが判明したことから、それらのデータを審査資料として追加提出させた。試験結果の概略を以下に示す。

ラット単回経口投与試験(2000mg/kg、雌雄)では、自発運動の低下、体温低下、粗毛等の一般状態の悪化が認められ、雌動物の1例では死亡が認められたことから、概略の致死量は2000mg/kgと判断されている。また、肝臓では肝細胞の空胞変性、すり硝子様変性及び線維化が認められている。マウス単回経口投与試験(2000mg/kg、雌雄)では、一時的な粗毛が認められた以外に所見は認められず、概略の致死量は2000mg/kg以上と判断されている。マウス単回皮下投与試験(2000mg/kg、雌雄)においても死亡動物は認められず、概略の致死量は2000mg/kg以上と判断されている。なお、肝臓では肝細胞の肥大が観察されている。

以上の結果より、ラットにおいて経口投与では経皮及び皮下投与に比べて本薬の毒性が強く発現することが判明したが、本剤は外用塗布剤であり、経口投与されることは無く、ラット経口投与における毒性プロファイルに、他の試験成績と比べて大きな差異はないものと考えられることから、審査報告(1)における結論に影響を与えるものではないと判断した。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、損傷皮膚における安全性等については市販後に情報収集が必要であるものの、申請された用法・用量において安全性・有効性が確認されていることから、本剤を承認して差し支えないと判断した。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤とも毒薬・劇薬及び生物由来製品または特定生物由来製品に該当しないと判断する。

5. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)「ト.(2)2 後期第Ⅱ相試験」の項において確認中であった、主要評価項目と副次評価項目の症例数に差異が認められた件について、申請者より下記の回答がなされた。

趾間型足白癬群(0.1%群)の1例については、2週間後のデータが欠測であったことから副次評価項目の症例数が1例少なくなっている。小水疱型足白癬群(1%塗布群)の1例については、データベースへの入力ミスによるものであったことから、本症例をデータ欠測例から充足例に変更し、下記の通り再集計・解析を行う。

皮膚症状改善度における改善率

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)	64.9% (24/37)	p=0.336 p=0.245
	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)	71.6% (53/74)	p=0.835 p=0.353
	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)	

*下線部、変更箇所

真菌学的効果(直接鏡検)による真菌消失率

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)	35.1% (13/37)	p=0.673 p=0.872
	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)	58.1% (43/74)	p=0.578 p=0.307
	0.5%	76.1% (51/67)	50.7% (34/67)	
	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)	
--	------	---------------	---------------	--

*下線部、変更箇所

また、審査報告(1)、「ト項(3)3)クリームと液剤の比較試験」における FAS 解析対象のうち、液剤塗布群の1例は、塗布部位での刺激感の発生のため、患者判断により10日間で塗布が中止されており、中止時の有効性評価データがないことから、評価不能となった。したがって FAS では LOCF (Last observation carried forward) を用いているが、106例のみを対象としている。

上記の例を含め、本データパッケージでは、申請者の解析対象集団及び除外例の取扱いが不適切であった結果、何度も症例数の確認をする必要が生じた。この点については、今後は十分注意して適切に症例を取り扱うよう、機構は申請者に指導した。

機構は上記の訂正によって、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。また、審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響はない。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
ホ項(1)2)⑤モルモット体部白癬モデルにおけるルリコナゾールクリームの短期間塗布による治療効果、11~14行目	...それぞれ <u>10、20及び70%</u> であり ...各々 <u>40</u> 及び100%であり、...	...それぞれ <u>20、40及び100%</u> であり ...各々 <u>60</u> 及び100%であり、...
ホ項(2)4)再構築皮膚モデルを用いた角質侵入阻害、6~9行目	...0.1µg/mL以上の添加では、...。テルピナフィン添加群においては、0.0001~0.1µg/mL添加群では、...1µg/mL添加において、角質層...	...0.1µg/mL以上の添加では、...。テルピナフィン添加群においては、0.0001~0.1µg/mL添加群では、...1µg/mL添加において、角質層...
へ項(1)吸収、7~8行目	192時間後に定量限界(0.010µg/mL) ... <u>雌</u> では6.61...	192時間後に定量限界(0.010µg/mL) ... <u>雌</u> では6.61...
へ項(3)6)皮膚内代謝、2~3行目	...未変化体の割合は、 <u>投与量の97.4及び94.5%</u> であり、... <u>分子量によりSU1と分類されている</u>未変化体の割合は、 <u>皮膚内放射能の92.3及び90.0%</u> であり、... <u>薄層クロマトグラフによるRf値の違いによりSU1と分類されている</u> ...
へ項(4)1)単回投与、3行目	...呼吸中累積排泄率は...	...呼吸中への排泄は...
へ項(6)1)モルモットにおける角質内濃度の比較、1~3行目	...1日1回 <u>1mL</u> ずつの塗布により... <u>60.31µg/g</u>1日1回 <u>0.1mL</u> ずつの塗布により... <u>60.3µg/g</u> ...
へ項(2)1%クリームによる反復大量塗布試験、4~7行目	...定量限界(0.010µg/mL)未満、...本薬は反復投与により蓄積する <u>と考えられた</u> 。	...定量限界(<u>0.1ng/mL</u>)未満、...本薬は反復投与による蓄積性は <u>ないものと考えられた</u> 。
へ項(3)1%液剤による単回大量塗布試験、2行目	...C _{max} は <u>24~48</u> 時間後に...	...C _{max} は <u>24~27</u> 時間後に...
へ項(4)1%液剤による反復大量塗布試験、7行目	...反復投与により本薬は蓄積する <u>ことが確認された</u> 。	...反復投与による本薬の蓄積性は <u>ないものと考えられた</u> 。
へ項、最後から8行目	...MCC90(0.010µg/mL)の <u>23</u> 倍となり...	...MCC90(0.010µg/mL)の <u>230</u> 倍となり...
ト項(2)1)前期第II相試験、最後から9行目	...通常群でほてり(軽度)1例...	...通常群で疼痛(軽度)1例、ほてり(軽度)1例...
ト項(3)2)①皮膚カンジダ症、4行目	...61例(短期群 <u>31</u> 例、通常群 <u>30</u> 例)がPPS解析対象...	...61例(短期群 <u>30</u> 例、通常群 <u>31</u> 例)がPPS解析対象...
ト項(3)3)クリームと液剤の比較試験、6~9行目	...207例(クリーム <u>107</u> 例、液剤 <u>100</u> 例)が安全解析対象...205例(クリ	...207例(クリーム <u>100</u> 例、液剤 <u>107</u> 例)が安全解析対象...205例(クリ

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	一ム <u>107</u> 例、液剤 <u>98</u> 例) が FAS 解析対象... 191 例 (クリーム <u>100</u> 例、液剤 <u>91</u> 例) が PPS 解析対象...	一ム <u>98</u> 例、液剤 <u>107</u> 例) が FAS 解析対象... 191 例 (クリーム <u>91</u> 例、液剤 <u>100</u> 例) が PPS 解析対象...
ト項(3) 3)クリームと液剤の比較試験、17 行目	... 有意差は認められなかったが (p= <u>0.818</u>)、改善率...	... 有意差は認められなかったが (p= <u>0.818</u>)、改善率...
ト項(2)効能・効果について、13 行目	...MIC の幾何平均は <u>0.0095</u> (µg/mL) であり、...	...MICの幾何平均は <u>0.095</u> (µg/mL) であり、...
ト項(5)安全性について、1 行目	... 短期間塗布と長期間塗布の...	... 短期間塗布と通常塗布の...

審査報告書 (2)

平成 17 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[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]

審査報告書において指示中とされていた事項、及び特別審査に係る審査結果を以下の通り報告する。

記

1. 製剤（クリーム）の性状（pH）が示性値として設定された。
2. クリームの規格及び試験方法として、放出試験等の検討がなされたが、日常的な品質管理試験として、含量の均一性を保証するために、含量の標準偏差を %以下とする規格設定がなされた。
3. 特別審査の指摘を踏まえ、ルリコナゾールの含量規格が ~ %と設定された。

平成17年2月28日

医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

【販売名】 ルリコナゾール¹⁾、ルリコンクリーム1%²⁾、ルリコン液1%²⁾

【一般名】 ルリコナゾール

【申請者】 日本農薬株式会社¹⁾、ポーラ化成工業株式会社²⁾

【申請年月日】 平成15年5月20日

〔審議結果〕

平成17年2月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品には該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤共に毒薬又は劇薬に該当しない、とされた。