

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] クレナフィン爪外用液10%
[一 般 名] エフィナコナゾール
[申 請 者 名] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 23 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

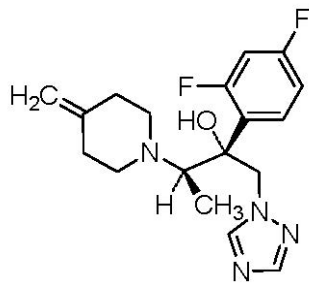
平成 26 年 4 月 18 日

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] クレナフィン爪外用液 10%
[一 般 名] エフィナコナゾール
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 23 日
[剤形・含量] 1g 中にエフィナコナゾール 100mg を含有する外用液剤
[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 : $C_{18}H_{22}F_2N_4O$

分子量 : 348.39

化学名 :

(日 本 名) (2*R*,3*R*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

(英 名) (2*R*,3*R*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 4 月 18 日

[販 売 名] クレナフィン爪外用液 10%

[一 般 名] エフィナコナゾール

[申 請 者] 科研製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 10 月 23 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の爪白癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

なお、本剤及び経口抗真菌薬の併用投与時における有効性及び安全性、本薬に対する皮膚糸状菌の臨床分離株の感受性の推移等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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

[用法・用量] 1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	クレナフィン爪外用液 10%
〔一 般 名〕	エフィナコナゾール
〔申 請 者 名〕	科研製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 23 日
〔剤形・含量〕	1g 中にエフィナコナゾール 100mg を含有する外用液剤
〔申請時効能・効果〕	爪真菌症
〔申請時用法・用量〕	1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

本剤の有効成分であるエフィナコナゾール（以下、「本薬」）は、科研製薬株式会社において創製されたトリアゾール系化合物であり、真菌細胞膜に必要なエルゴステロールの生合成を阻害し、真菌の発育を抑制又は阻止する。

爪真菌症は、日本人での趾爪の有病率は約 10%、潜在的な患者数は約 1100 万人と推計されている¹⁾。本疾患は、加齢により有病率が上昇する傾向が認められており、70 歳以上の高齢者では約 50%が罹患していること、糖尿病患者や末梢循環不全患者等では有病率が高くなり、このような基礎疾患を有する患者では多くの指趾の爪が感染し、重症化する傾向があることが報告されている²⁾。現在、本邦で「爪真菌症」の効能・効果が承認されている治療薬はないが、イトラコナゾール（以下、「ITCZ」）の経口剤（カプセル剤及び錠剤）については爪白癬、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎の効能・効果が、テルビナフィン（以下、「TBF」）の経口剤については爪白癬及び爪カンジダ症の効能・効果が承認されている。しかし、これらの経口剤は、肝障害の副作用や薬物相互作用を有するため、特に高齢者や合併症を有する患者では使用が敬遠されている。

本薬は、既承認の抗真菌薬と比較し同等以上の抗真菌活性及び広域のスペクトラムを有することから、

として開発されたが、

の開発は断念された。

しかしながら、本薬は爪の主要成分であるケラチンと適度な親和性を有しており、投与局所に貯留しながらも、ケラチンとの吸着による活性低下が少なく、患部病巣の爪中や爪床で高い抗真菌活性を発揮することが期待されたことから、爪真菌症を対象に開発が再開された。

「クレナフィン爪外用液 10%」（以下、「本剤」）は、1g 中に本薬 100mg を含有する外用液剤であり、本邦を含む国際共同第Ⅲ相試験（DPSI-IDP-108-P3-01 試験）において、本剤はプラセボに対して優越性が認められたことから、製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤は、2014 年 2 月現在、カナダで承認され、米国で承認審査中である。

¹⁾ Japan Foot Week 研究会, 日皮会誌, 111(14): 2101-2112, 2001

²⁾ 小笠原弓恵, 真菌誌, 44(4): 253-260, 2003

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数、旋光度、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬は単一の結晶形であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル（以下、「MS」）、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ ）及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。原薬は 2 つの不斉炭素を有することから、理論上、鏡像異性体及び 2 種類のジアステレオマーが存在する。

2) 製造方法

原薬は、及びを出発物質として合成される。

重要工程として、及びの合成工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、及びが管理され、管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS 及び IR）、旋光度、融点、純度試験〔重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー：以下、「HPLC」）、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	成り行き	ポリエチレン袋 +	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン製ドラム	24 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、ポリエチレン袋に入れ、ポリエチレン製ドラムで 2～8℃に遮光保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験及び加速試験はカ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 100g 中に原薬 10g を含有する外用液剤であり、10mL 容器に 3.56g（4mL）（以下、「4mL 品」）及び 7.12g（8mL）（以下、「8mL 品」）の薬液が充てんされた 2 つの製剤からなる。製剤に

は、デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸アルキル（C12-C15）、ジブチルヒドロキシトルエン、無水クエン酸、エデト酸ナトリウム水和物、精製水及びエタノールが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は薬液調製、ろ過・充てん、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、薬液調製工程における [] が重要工程と設定され、管理項目及び管理値が設定されている。また、 [] に管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	[] ポリエチレン製容器+中栓（前軸：ポリプロピレン製、刷毛：ポリエステル製）+ポリプロピレン製キャップ（気密容器）	30 カ月
中間的試験	パイロット 3 ロット	30℃	65%RH		12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
低湿度下加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	25%RH 以下		3 カ月

繰り返し使用時の安定性について、4mL品及び 8mL品でそれぞれ 4 週間及び 5 週間まで 1 日 1 回塗布した結果、容器からの液漏れは認められず、 [] 及び薬液の品質³⁾に特段の変化は認められなかった⁴⁾。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、 [] ポリエチレン製容器に充てんし、中栓を装着し、ポリプロピレンキャップを締めて室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の [] について

機構は、原薬の加速試験、苛酷試験（60℃、成り行き湿度）及び光安定性試験において、性状の変化 [] が認められていることから、その要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

安定性試験で認められた性状の変化 [] は保存温度に依存し、光照射によって助長される傾向が認められているが、 [] した試料から特有の類縁物質は検出されていない。また、 [] によ

³⁾ 容器の [] から採取した薬液を用い、4mL 品は試験開始後 3 週、8mL 品は 5 週までの品質が評価された。

⁴⁾ 当該試験結果に加え、爪白癬患者の通院頻度（1 カ月に 1～2 回）を考慮し、「開封後 4 週間」を本剤の使用期間の目安とすることとされた。

る影響も考えられたことから、原薬3ロット（ロット番号[]、[]及び[]）について、[]を測定した結果、[]であった。

以上より、[]した試料に特有の類縁物質は検出されていないものの、[]ことを踏まえ、原薬の保存中における[]を回避する目的で、長期保存試験（ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、暗所）を実施したところ、24カ月間までの試験結果では、性状及びその他の試験項目に経時変化は認められなかったことから、原薬の保存条件を「 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で遮光保存」と設定することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、原薬の保存条件を「 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で遮光保存」と設定することに問題はないと考える。

(2) 容器の変更について

機構は、第Ⅲ相試験実施時の容器が薬液を滴下投与することを意図したものであったのに対し、本剤の市販容器では誤投与防止の目的から、滴下せず塗り広げるものに変更されていることから、容器の差異により使用量（塗布量）が異なることはないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

第Ⅲ相試験で使用された容器及び市販容器を用いて、[]例の被験者の[]趾爪（片足）に、プラセボ溶液を1日1回、28日間塗布し、試験開始前及び塗布前後（毎回）における容器の質量を測定したところ、1日使用量及び28日間累積使用量（平均値 $\pm$ 標準偏差、括弧内は最小～最大）は、それぞれ市販容器で[] μL 及び[] μL 、第Ⅲ相試験で使用された容器で[] μL 及び[] μL であったことから、両容器による塗布量（1日使用量及び28日間累積使用量）に差異はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

(3) 新添加剤について

新規添加剤として、デカメチルシクロペンタシロキサン及び乳酸アルキル（C12-C15）が使用されている。

機構は、両添加剤の規格及び試験方法、安定性並びに今回の使用量における安全性について、提出された資料からみて問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験については評価資料として提出され、*in vitro* 抗真菌活性、*in vivo* 抗真菌活性、真菌のエルゴステロール生合成系、発育形態及び微細構造に及ぼす影響、耐性獲得性並びに代謝物、立体異性体、副生成物及び分解物の *in vitro* 抗真菌活性が検討された。また、安全性薬理試験については参考資料として提出され、一般状態・自発運動量、中枢神経系、循環器系及び呼吸器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系並びに水及び電解質代謝に対する作用が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗真菌活性 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-14)

① *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*)、*Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) 及び *Candida albicans* (*C. albicans*) に対する *in vitro* 抗真菌活性 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)

表在性真菌症の主要な原因菌とされている *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する各種薬剤の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : 以下、「MIC」) は Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) の糸状菌の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A) を参考にして、また、*C. albicans* に対する各種薬剤の MIC は CLSI の酵母の抗真菌薬感受性試験法 (M27-A3) に準拠して測定された。結果は表 3 のとおりであった。

表 3 *T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 及び *C. albicans* に対する MIC₉₀ 及び MIC 範囲

菌種 (株数)	MIC ₉₀ (MIC 範囲) (µg/mL)				
	本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
<i>T. rubrum</i> (25)	0.063 (0.0078~0.063)	0.13 (0.031~0.13)	0.25 (0.25)	0.031 (0.016~0.031)	0.50 (0.063~2.0)
<i>T. mentagrophytes</i> (27)	0.13 (0.016~0.13)	0.50 (0.031~>1.0)	0.50 (0.50)	0.031 (0.0078~0.13)	0.50 (0.063~1.0)
<i>C. albicans</i> (13)	0.016 (0.00050~0.016)	>8.0 (≤0.016~>8.0)	0.25 (0.25~0.50)	>8.0 (0.50~>8.0)	0.25 (0.0078~>1.0)

AMF : アモロルフィン、CPX : シクロピロクス

MIC : *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* では当該菌株において 75%以上の発育阻止が認められる濃度、*C. albicans* では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC₉₀ : 測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲 : 各菌株における MIC の最小値~最大値 (同一の MIC の場合は 1 点のみ記載)

② 各種真菌に対する *in vitro* 抗真菌活性 (4.2.1.1-4~4.2.1.1-8)

T. rubrum、*T. mentagrophytes* 及び *C. albicans* 以外の表在性真菌症の原因菌として報告されている各種真菌 (皮膚糸状菌 8 菌種、無色不完全糸状菌 15 菌種及び酵母様真菌 11 菌種) に対する各種薬剤の MIC が CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌 : M38-A2、酵母様真菌 : M27-A3) に準拠して測定された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 各種皮膚糸状菌、無色不完全糸状菌及び酵母様真菌に対する MIC 範囲

	菌種 (株数)	MIC 範囲 (µg/mL)				
		本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
皮膚糸状菌	<i>Trichophyton ajelloi</i> (2)	0.031, 0.063	0.25, 1.0	0.25	0.016, 0.13	0.25, 0.50
	<i>Trichophyton schoenleinii</i> (1)	0.0039	0.016	0.25	0.0039	0.13
	<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	0.016	0.25	0.25	0.016	0.13
	<i>Trichophyton verrucosum</i> (1)	0.0039	0.25	0.13	0.016	0.016
	<i>Microsporum canis</i> (2)	0.13, 0.25	>4.0	0.25	0.063, 0.25	0.25, 0.50
	<i>Microsporum cookei</i> (1)	0.50	0.50	0.25	0.13	0.50
	<i>Microsporum gypseum</i> (3)	0.0039~0.016	0.063~0.13	0.25~0.50	0.031~0.063	0.031~0.25
	<i>Epidermophyton floccosum</i> (3)	≤0.0020~0.0078	0.13~0.25	0.25~0.50	0.031~0.063	0.063~0.13
無色不完全糸状菌	<i>Aspergillus flavus</i> (4)	0.063~0.13	>4.0	2.0~>4.0	0.063~0.50	0.13~0.25
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (4)	0.031~0.50	>4.0	0.25~0.50	1.0~2.0	0.25~1.0
	<i>Aspergillus nidulans</i> (4)	0.0078	>4.0	0.50~4.0	0.063	0.063~0.25
	<i>Aspergillus niger</i> (3)	0.13~0.25	>4.0	0.50~1.0	0.13~0.25	0.50~1.0
	<i>Aspergillus sydowii</i> (4)	0.0078~0.25	>4.0	0.50~1.0	0.063~0.13	0.063~>4.0
	<i>Aspergillus terreus</i> (4)	0.063~0.13	>4.0	0.25~1.0	0.13	0.13~0.25
	<i>Acremonium potronii</i> (3)	0.25~0.50	0.13~1.0	0.13~0.50	0.13~0.50	1.0~>4.0
	<i>Acremonium sclerotigenum</i> (2)	0.13, 0.25	1.0	1.0, 2.0	0.063, 0.13	>4.0
	<i>Fusarium oxysporum</i> (3)	0.50~2.0	>4.0	1.0	1.0~4.0	>4.0
	<i>Fusarium solani</i> (1)	0.50	>4.0	>4.0	4.0	>4.0
	<i>Paecilomyces variotii</i> (1)	0.0078	>4.0	0.25	0.25	0.13
	<i>Paecilomyces lilacinus</i> (3)	0.031	0.25	4.0	0.063~0.13	1.0~4.0
	<i>Pseudallescheria boydii</i> (1)	0.063	4.0	4.0	>4.0	>4.0
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (4)	0.13~0.50	0.063~0.13	0.50~1.0	0.50~2.0	>4.0
	<i>Scopulariopsis brumptii</i> (1)	0.13	0.50	0.50	1.0	>4.0

	菌種 (株数)	MIC 範囲 (μg/mL)				
		本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
酵母様真菌	<i>Candida glabrata</i> (7)	0.0039~0.13	2.0~>8.0	0.13	>8.0	0.25~2.0
	<i>Candida krusei</i> (10)	0.0078~0.063	0.13~0.50	0.13~0.25	>8.0	0.13~0.50
	<i>Candida parapsilosis</i> (13)	≤0.0020~0.016	0.13~4.0	0.13~0.50	0.13~1.0	0.063~0.25
	<i>Candida tropicalis</i> (10)	0.0078~0.063	≤0.016~>8.0	0.50	>8.0	0.063~0.50
	<i>Candida guilliermondii</i> (1)	0.016	0.25	0.25	1.0	0.13
	<i>Candida kefyr</i> (1)	≤0.0020	0.063	0.13	2.0	0.031
	<i>Candida lusitanae</i> (1)	0.0039	0.50	0.25	4.0	0.13
	<i>Cryptococcus neoformans</i> (5)	≤0.0020~0.0039	≤0.016~0.13	≤0.016~0.063	0.063~0.50	0.031~0.063
	<i>Trichosporon asahii</i> (3)	≤0.0020~0.0078	0.063~0.13	0.13	0.50~1.0	0.063~0.13
	<i>Trichosporon beigeli</i> (2)	0.0078, 0.031	0.25, 0.50	0.13, 0.25	0.50	0.13, 0.25
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	≤0.0020	1.0	0.25	1.0	0.0078

MIC：皮膚糸状菌及び無色不完全糸状菌では当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度、酵母様真菌では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC 範囲：各菌株における MIC の最小値～最大値（1 株又は 2 株のみ測定された場合は個別の MIC 値を、検討された全菌株で同一の MIC の場合は 1 点のみを記載）

③ 臨床分離株に対する抗真菌活性（4.2.1.1-9、4.2.1.1-10）

2009～2011 年に分離された⁶⁾ *T. rubrum*（計 130 株：米国/カナダ分離 105 株、日本分離 25 株）及び *T. mentagrophytes*（計 129 株：米国/カナダ分離 104 株、日本分離 25 株）に対する各種薬剤の MIC が CLSI の糸状菌の抗真菌薬感受性試験法（M38-A2）に準拠して測定された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 臨床分離株に対する MIC₉₀ 及び MIC 範囲

分離国	MIC ₉₀ (MIC 範囲) (μg/mL)				
	本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
<i>T. rubrum</i>					
米国/カナダ (105)	0.008 (0.001~0.015)	0.015 (0.004~0.015)	0.25 (0.03~0.5)	0.03 (0.004~0.06)	0.06 (0.015~0.06)
日本 (25)	0.008 (0.001~0.015)	0.015 (0.004~0.015)	0.125 (0.03~0.25)	0.015 (0.004~0.015)	0.06 (0.015~0.125)
<i>T. mentagrophytes</i>					
米国/カナダ (104)	0.015 (0.001~0.015)	0.015 (0.004~0.03)	0.25 (0.03~0.5)	0.015 (0.002~0.03)	0.125 (0.03~0.25)
日本 (25)	0.015 (0.002~0.03)	0.015 (0.004~0.06)	0.25 (0.03~0.5)	0.03 (0.004~0.5)	0.125 (0.03~0.25)

MIC：当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC₉₀：測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲：各菌株における MIC の最小値～最大値

また、2009～2012 年に米国で分離された *C. albicans*（105 株）に対する MIC⁷⁾ が CLSI の酵母様真菌の抗真菌薬感受性試験法（M27-A3）に準拠して測定された。本薬の MIC₉₀ 及び MIC 範囲はそれぞれ >0.25 μg/mL 及び ≤0.0005～>0.25 μg/mL であった。

④ ケラチンに対する親和性（4.2.1.1-11）

ケラチンに対する本薬の親和性を検討するため、動物由来の脱脂ケラチン粉末を用いて、本薬及び類薬のケラチンへの吸着率⁸⁾（%）並びに 0.2 mol/L Tris 塩酸緩衝液（pH 7.4）にて 5 回洗浄した際のケラチンからの累積遊離率⁹⁾（%）が算出され、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。

⁶⁾ *T. mentagrophytes* 44 株（試験実施施設が保有していた株）を除き、DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験（5.3.5.1-3）のスクリーニング時に分離された株が用いられた。

⁷⁾ 当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

⁸⁾ 吸着率は以下の式で算出された。

吸着率（%）＝（吸着薬物量：添加薬物量－ケラチン非吸着薬物量）／添加薬物量×100

⁹⁾ 累積遊離率は以下の式で算出された。

累積遊離率（%）＝累積遊離薬物量／吸着薬物量×100

表 6 ケラチンへの吸着率

薬剤	本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
ケラチン吸着率 (%)	85.7 ± 0.4	98.1 ± 0.2	99.3 ± 0.0	98.9 ± 0.1	99.5 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差 (3 例)

表 7 ケラチンからの累積遊離率

薬剤	本薬	AMF 塩酸塩	CPX オラミン	TBF 塩酸塩	ITCZ
ケラチンからの遊離率 (%)	46.0 ± 0.6	6.9 ± 0.1	2.4 ± 0.2	3.5 ± 0.1	1.7 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差 (3 例)

⑤ ヒト爪透過性 (4.2.1.1-12)

ヒト爪に対する本薬の透過性を検討するため、穴 (0.0314cm^2) を開けた 2 枚の亚克力板で挟み込み、下層にレセプター液を満たした Franz 型透過セルに固定されたヒト正常爪の上面に、本剤、8%CPX ネイルラッカー剤及び 5%AMF ネイルラッカー剤が $63.7\mu\text{L}/\text{cm}^2$ の割合で単回適用された。レセプター液を連続攪拌しながら透過セルを 32°C で 14 日間恒温槽内に設置し、適用後 24 時間ごとにレセプター液を採取し、薬物濃度が液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (以下、「LC-MS/MS」) 法 (定量下限 $1\text{ng}/\text{mL}$) で測定され、累積透過量 (14 日間)、Flux (爪透過速度) 及び Lag time¹⁰⁾ が算出された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 ヒト爪透過性

	累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$)	Lag time (日)
本剤	6.53 ± 8.15	0.492 ± 0.588	1.71 ± 2.51
8%CPX ネイルラッカー剤	4.57 ± 6.89	0.760 ± 1.072	8.94 ± 1.63
5%AMF ネイルラッカー剤	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差 (6 例)

NC: 定量下限未満のため、算出不可

⑥ *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果 (4.2.1.1-13)

摘出ヒト正常爪 ($3\text{mm} \times 3\text{mm}$) の下面に *T. rubrum* (約 $5 \times 10^4\text{CFU}$) を接種することで作成された ChubTur[®] システム¹¹⁾ を用いた *in vitro* ヒト爪白癬モデルに対し、爪の上面に 2.5 及び 5% 本薬製剤¹²⁾、本剤並びにその基剤 (各 $1\mu\text{L}$) が単回添加された後、 25°C で 14 日間培養された。生菌数の指標として、爪内の *T. rubrum* のアデノシン三リン酸 (以下、「ATP」) に由来する化学発光値が測定された。非感染爪の ATP 濃度の最大値より低い ATP 濃度であった爪が除菌された爪と判断された。結果は表 9 のとおりであった。

表 9 *in vitro* 爪白癬モデルにおける効果

	本薬			基剤	感染対照	感染対照 (液剤添加時)
	2.5%	5%	10%			
評価爪数	8	6	7	7	8	8
除菌爪数	1	2	3	0	0	0
除菌率 (%)	12.5	33.3	42.9	0	0	0

⑦ *in vitro* でのヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止作用 (4.2.1.1-14)

TurChub[®] システム¹³⁾ のセルの下層に *T. rubrum* (約 $5 \times 10^5\text{CFU}$) を含むサブローデキストロース寒天培地を充てんした後、セルに挟み込んだ摘出ヒト正常爪の上面に、5% 本薬液剤¹⁴⁾、5%AMF ネイ

¹⁰⁾ 本薬が爪内において均一な濃度勾配を形成するのにかかる時間。

¹¹⁾ ヒト爪下面に接種した *T. rubrum* の生菌数への影響により、薬物の *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果を評価するシステム (Traynor MJ et al, *J Pharm Pharmacol*, 62: 730-737, 2010)。

¹²⁾ 本薬を 2.5 又は 5% 含有する最終処方製剤。

¹³⁾ ヒト爪甲下の *T. rubrum* の発育阻止作用により薬物の爪浸透性を評価するシステム (Traynor MJ et al, *J Pharm Pharmacol*, 62: 730-737, 2010)。

¹⁴⁾ 本薬の液剤であり、デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸ミリスチル、ジブチルヒドロキシトルエン、ビタミン E 及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

ルラッカー剤又は8%CPXネイルラッカー剤がそれぞれ10 μ L塗布された。1時間乾燥した後、25℃にて7日間培養し、ヒト爪を浸透して下層に到達した薬剤による寒天培地中の真菌増殖阻止域（爪下面から真菌の発育が認められた領域までの距離）が測定された。結果は表10のとおりであった。

表10 ヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止作用

薬剤	5%本薬液剤	5%AMF ネイルラッカー剤	8%CPX ネイルラッカー剤	感染対照
増殖阻止域 (cm)	2.5220 $\pm$ 0.4172	0.0000	0.0000	0.0000

平均値 $\pm$ 標準偏差 (5例)

2) *in vivo* 抗真菌活性

① モルモット爪白癬モデルにおける治療効果 (4.2.1.1-15)

雄性 Hartley モルモットの後肢足底及び趾間部皮膚に *T. mentagrophytes* SM-110 (接種量: 2×10^7 cells/足) を接種することにより作成されたモルモット爪白癬モデルに対して、菌接種29日目より本剤、8%CPXネイルラッカー剤又は5%AMFネイルラッカー剤が1日1回28日間塗布された。

菌接種63日目に爪を採取し、検出された生菌数が検討された。結果は表11のとおりであった。

表11 菌接種63日後のモルモット爪白癬モデルにおける生菌数

薬剤	本剤	5%AMF ネイルラッカー剤	8%CPX ネイルラッカー剤	感染対照
爪内生菌数 (log CFU/爪/足)	2.41 $\pm$ 0.48	3.99 $\pm$ 0.48	3.17 $\pm$ 0.77	4.64 $\pm$ 0.30

平均値 $\pm$ 標準偏差 (1群6例、12足)

3) 作用機序

① *T. mentagrophytes* のエルゴステロール生合成系に及ぼす影響 (4.2.1.1-16)

本薬 (0.00013~0.063 μ g/mL) 又は ITCZ (0.0010~0.50 μ g/mL) を含有する MOPS 緩衝 RPMI 1640 培地に *T. mentagrophytes* (接種後菌濃度: 1×10^8 CFU/mL) を接種し、[1,2- 14 C]-酢酸ナトリウム (添加量: 0.4 μ Ci/mL) を添加して24時間振盪培養された。*T. mentagrophytes* のケン化後、不ケン化脂質を石油エーテルで抽出後分離し、エルゴステロール、4-メチルステロール、ラノステロール及びスクアレン画分に取り込まれた放射活性が測定された。その結果、本薬及びITCZは濃度依存的にエルゴステロール画分の放射活性を減少させ、同時にラノステロール画分の放射活性を増加させ、本薬及びITCZのエルゴステロール合成の50%阻害濃度 (IC₅₀) 値は、それぞれ0.0070及び0.0338 μ g/mLであった。

② *T. mentagrophytes* の発育形態及び微細構造に及ぼす影響 (4.2.1.1-17)

SDB 培地に *T. mentagrophytes* (接種後菌濃度: 2×10^4 cells/mL) を接種し、30℃で24時間振盪培養した後、本薬 (0.0001~10 μ g/mL) を添加し、30℃で24時間振盪培養後、菌体を固定し、走査電子顕微鏡 (以下、「SEM」) 及び透過電子顕微鏡 (以下、「TEM」) により観察された。

SEM 検査において、本薬非添加対照及び本薬 0.0001 μ g/mL 処理群では、菌糸はほぼ直線状に均一な幅で伸長し、異常は認められなかった。本薬 0.001 及び 0.01 μ g/mL 処理群では、菌糸の隔壁間の短縮及び分節胞子状の膨化が、本薬 0.1 及び 1 μ g/mL 処理群では、菌糸幅の不均一化及び菌糸の扁平化、10 μ g/mL 処理群では、菌糸の扁平化が認められた。

TEM 検査において、本薬非添加対照及び本薬 0.0001 μ g/mL 処理群では、菌糸の細胞膜、細胞壁及び細胞小器官は正常な構造を示し、菌糸細胞内微細構造の異常は認められなかった。本薬 0.001、0.01 及び 0.1 μ g/mL 処理群では、菌糸の隔壁間の短縮及び細胞壁の肥厚が、本薬 0.01、0.1、1 及び 10 μ g/mL 処理群では、菌糸の細胞壁と細胞膜間の空隙が、本薬 0.1、1 及び 10 μ g/mL 処理群では、菌糸の細胞壁と細胞膜間の空隙における高電子密度の顆粒、細胞膜の断裂及び細胞内小器官の変性が認められた。

4) 耐性獲得性

① *T. rubrum* の *in vitro* 耐性獲得性の検討 (4.2.1.1-18)

2 倍希釈系列の本薬又は ITCZ を含むポテトデキストロース寒天 (PDA) 平板上に *T. rubrum* 6 株を 1×10^4 cells/平板で塗布し、30℃で 2 週間培養後、小分生子の回収が可能な最大濃度の薬剤を含む PDA 平板より小分生子を回収し、MIC 測定及び継代培養が行われた。この一連の操作を計 12 回繰り返し、CLSI の糸状菌の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) を一部変更し、継代前及び 12 継代後の *T. rubrum* に対する本薬及び ITCZ の MIC が測定された。結果は表 12 のとおりであった。

表 12 薬剤存在下で継代培養を行った後の MIC 及び MIC 上昇率

試験菌株	本薬存在下で継代培養						ITCZ 存在下で継代培養					
	本薬の MIC (µg/mL)		MIC 上昇率 (倍)	ITCZ の MIC (µg/mL)		MIC 上昇率 (倍)	本薬の MIC (µg/mL)		MIC 上昇率 (倍)	ITCZ の MIC (µg/mL)		MIC 上昇率 (倍)
	継代前	継代後		継代前	継代後		継代前	継代後		継代前	継代後	
47169	0.0020	0.0078	4	0.00050	0.0020	4	0.0020	0.0039	2	0.00050	0.0020	4
47615	0.016	0.031	2	0.0039	0.016	4	0.016	0.031	2	0.0039	0.016	4
47622	0.0078	0.0078	1	0.0010	0.0039	4	0.0078	0.016	2	0.0010	0.016	16
47625	0.0078	0.0078	1	0.0039	0.0039	1	0.0078	0.0039	1/2	0.0039	0.0020	1/2
46157	0.0078	0.0039	1/2	0.0010	0.0010	1	0.0078	0.0078	1	0.0010	0.0010	1
46244	0.016	0.016	1	0.0078	0.0039	1/2	0.016	0.016	1	0.0078	0.0039	1/2

MIC：当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC 上昇率：継代後の MIC/継代前の MIC

② 第Ⅲ相試験で治験薬投与前後に患者から分離した白癬菌の感受性 (4.2.1.1-19)

DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) において本薬の投与前、投与終了及び試験終了時に分離された *T. rubrum* に対する本薬の MIC が CLSI の糸状菌の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に準拠して測定された。結果は表 13 のとおりであった。なお、*T. mentagrophytes* についても同様の検討が行われており、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) における投与前の MIC₉₀ (範囲) は、それぞれ 0.015µg/mL (≤0.002 ~ 0.06µg/mL) (44 株) 及び 0.015µg/mL (≤0.002 ~ 0.06µg/mL) (27 株) であったが、投与終了後ではいずれの試験においても菌株が分離されなかった。

表 13 DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) における本薬投与前後の MIC₉₀ 及び MIC 範囲

	P3-01 試験			P3-02 試験		
	本薬投与前	本薬投与終了時 (投与 48 週目)	試験終了時 (投与終了 4 週後)	本薬投与前	本薬投与終了時 (投与 48 週目)	試験終了時 (投与終了 4 週後)
菌株数	485	2	4	427	1	6
MIC ₉₀ (µg/mL)	0.008	NA	NA	0.008	NA	NA
MIC 範囲 (µg/mL)	≤0.002~0.03	0.004~0.008	0.004~0.015	≤0.002~0.015	0.004	≤0.002~0.008

MIC：当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC₉₀：測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲：各菌株における MIC の最小値~最大値 (1 株のみ測定された場合は 1 点のみ記載)

NA：分離された菌株数が 10 株未満のため、非適用

5) 代謝物、立体異性体、副生成物及び分解物の *in vitro* 抗真菌活性 (4.2.1.1-20)

本薬の代謝物 (H1、H2、H3、H4、H5)、立体異性体 (エナンチオマー：2*S*, 3*S*、ジアステレオマー：2*R*, 3*S* 及び 2*S*, 3*R*)、副生成物 (B1 及び B2) 及び分解物 (D1、D2 及び D3) の *T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 及び *C. albicans* (各 5 株) の MIC が CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2 又は M27-A3) により測定された。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 代謝物、立体異性体、副生成物及び分解物の MIC 範囲

		MIC 範囲 (µg/mL)		
		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>C. albicans</i>
本薬		0.0020～0.0039	0.00025～0.0078	0.00050～0.0020
代謝物	H1	>64	>64	>64
	H2	1.0～2.0	0.25～8.0	0.25～1.0
	H3	>64	64～>64	64～>64
	H4	0.50～4.0	0.25～2.0	0.50～1.0
	H5	0.031～0.063	0.0078～0.063	0.016～0.063
立体異性体	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>	0.50～2.0	0.25～4.0	0.063～0.13
	2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>	0.13	0.063～0.50	0.031～0.063
	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>	1.0～2.0	0.25～8.0	0.25～1.0
副生成物	B1	0.13～0.25	0.063～2.0	0.13～0.25
	B2	0.13～0.25	0.13～1.0	0.016～0.063
分解物	D1	>64	>64	>64
	D2	>69	>69	>69
	D3	16～64	8.0～16	2.0～>64

MIC : *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* では当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度、*C. albicans* では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度と定義

MIC 範囲：各菌株における MIC の最小値～最大値（検討された 5 株で同一の MIC の場合は 1 点のみ記載）

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、副次的薬理試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験（参考 4.2.1.3-1～4.2.1.3-3）

安全性薬理試験は、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号）が適用される平成 15 年 7 月 1 日以前に実施されており、すべて GLP 非適用下で実施された。結果は表 15 のとおりであった。

機構は、これらの試験について、GLP 非適用下ではあるものの、教育訓練を受けた試験実施者により標準手順書に基づいて実施されており、当該試験に関する文書及び監査の記録等の関連資料は適切に保存されていること及び特定の薬理学的影響を評価する試験では標準的な陽性対照物質による影響を同時に評価していたことを踏まえ、参考として評価することは可能と判断した。

表 15 安全性薬理試験の概要

評価対象	評価項目	動物種/系統	投与経路	本薬の投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	所見
一般状態・自発運動量	一般症状及び行動に及ぼす作用	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 6 例/群	100mg/kg：発声（3/6 例）
	自発運動に及ぼす作用	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 18 例/群	影響なし
中枢神経系	睡眠に対する作用（ヘキソバルビタール）	マウス/ddY	皮下	0.1、0.3、1、10、100	雄 10 例/群	1、10、100mg/kg：睡眠時間の延長（1.3 倍、2.4 倍、4.5 倍以上）
	睡眠に対する作用（チオペンタール）	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 10 例/群	影響なし
	痙攣に対する作用（ペンテトラゾール協力作用）	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 10 例/群	100mg/kg：協力作用を有する傾向
	痙攣に対する作用（ペンテトラゾール拮抗作用）	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 10 例/群	影響なし
	痙攣に対する作用（電撃誘発痙攣）	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 10 例/群	影響なし
	痛覚に対する作用（酢酸ライジング）	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 15 例/群	影響なし
	体温	ラット/CD	皮下	1、10、100	雄 12 例/群	影響なし

評価対象	評価項目	動物種/系統	投与経路	本薬の投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	所見
循環器系及び呼吸器系	hERG チャンネルに対する作用	ヒト/hERG チャンネル発現 HEK293 細胞		・本薬 1、10μmol/L ・代謝物 H3 1、10、100μmol/L	n=3/濃度	・本薬 1、10μmol/L: 抑制 (3.4%, 16.6%) ・代謝物 H3 影響なし
	血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流量、呼吸数	イヌ/ビーグル	静脈内	0.3、3、30	雄 4 例/群	30mg/kg: 呼吸数、心拍数、大腿動脈血流量増加、血圧低下、R 波振幅低下 (1/4 例)
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸 (自動運動)	ウサギ/NZW		1、10、100μmol/L	雄 6 例/群	100μmol/L: 収縮力の抑制 (90.1%)、収縮頻度の抑制 (73.0%)
	摘出回腸 (アセチルコリン収縮)	モルモット/Hartley		1、10、100μmol/L	雄 6 例/群	10、100μmol/L: 収縮の抑制 (12.8%, 91.5%)
	摘出回腸 (ヒスタミン収縮)	モルモット/Hartley		1、10、100μmol/L	雄 6 例/群	100μmol/L: 収縮の抑制 (66.4%)
	摘出回腸 (塩化バリウム収縮)	モルモット/Hartley		1、10、100μmol/L	雄 6 例/群	100μmol/L: 収縮の抑制 (70.7%)
	摘出回腸 (セロトニン収縮)	モルモット/Hartley		1、10、100μmol/L	雄 6 例/群	10、100μmol/L: 収縮の抑制 (33.4%, 84.3%)
消化器系	小腸炭末輸送能	マウス/ddY	皮下	1、10、100	雄 10 例/群	影響なし
水及び電解質代謝	尿量、尿 pH、尿中電解質排泄	ラット/CD	皮下	1、10、100	雄 8 例/群	100mg/kg: 尿中 K 量の減少傾向、尿 pH の低下傾向、尿量の減少 (1/2.5 倍)、尿中 Na 量の減少 (1/2.9 倍)、尿中 Cl 量の減少 (1/2.3 倍)

<審査の概略>

(1) 本薬の爪白癬に対する効果について

機構は、提出された *in vitro* 抗真菌活性 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-10) の検討より、本薬は各種真菌に対して、国内外で承認されている抗真菌薬と同程度の感受性を有することを確認した。

一方、ヒト爪透過性試験 (4.2.1.1-12) 及びヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止試験 (4.2.1.1-14) では、実薬対照として用いられている薬物 (5%AMF ネイルラッカー剤又は 8%CPX ネイルラッカー剤) の透過性又は発育阻止が認められていないことから、実施した試験系の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

ヒト爪透過性試験 (4.2.1.1-12) において、5%AMF ネイルラッカー剤の累積透過量は定量下限未満であったが、8%CPX ネイルラッカー剤では透過が認められており、各薬剤の透過性については、ウシ蹄を用いた検討から、8%CPX ネイルラッカー剤の薬物透過速度 ($3.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) は、5%AMF ネイルラッカー剤の薬物透過速度 ($0.33\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) と比較して高いことが推察されている¹⁵⁾。また、ウシ蹄と比較してヒト爪では薬物の透過性が低いことが報告されていること¹⁶⁾、ヒト爪透過性試験 (4.2.1.1-12) に用いられたヒト爪の厚さは 0.29~0.60mm であり、上述の報告において用いられたウシ蹄スライス (厚さ: 0.08~0.15mm) よりも厚かったことから、ヒト爪透過性試験 (4.2.1.1-12) において 5%AMF ネイルラッカー剤では透過量が定量下限未満 (1ng/mL) となったと考える。以上より、両ネイルラッカー剤の透過性の比較においては、ウシ蹄を用いた透過性試験の結果と同じ傾向を示していることから、当該試験は、薬剤間の爪透過性を相対比較する試験系としては適切であると考ええる。

また、ヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止試験 (4.2.1.1-14) では、5%AMF ネイルラッカー剤及び 8%CPX ネイルラッカー剤で発育阻止は認められなかったが、厚さ 0.005mm の爪を用いた場合には、

¹⁵⁾ Monti D et al, *Drug Dev Ind Pharm*, 31: 11-17, 2005、Monti D et al, *Br J Dermatol*, 162: 311-317, 2010

¹⁶⁾ Mertin D and Lippold BC, *J Pharm Pharmacol*, 49: 866-872, 1997

爪甲下の菌の発育が阻止されること、爪を透過エンハンサーで前処置することにより、全層の爪を用いた場合でも両ネイルラッカー剤により爪甲下菌の発育が阻止されることが報告されており¹³⁾、当該試験では、用いられたヒト爪の厚さが 0.3～2.3mm であり、これらの薬物の薬物透過性が低かったことから、発育阻止作用が認められなかったと考える。以上より、当該試験は、製剤による爪甲下の真菌の発育阻止作用を評価する系として適切であると考ええる。

機構は、以下のとおり考える。

ヒト爪透過性試験（4.2.1.1-12）において、8%CPX ネイルラッカー剤において透過が認められること及び上記説明を踏まえ、本剤の透過性について評価することは可能と考えるものの、ヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止試験（4.2.1.1-14）では、実薬対照において発育阻止が認められなかったことから、本試験系による本剤の発育阻止作用について対照薬との比較考察は困難であると考ええる。しかしながら、*in vitro* 抗真菌活性（4.2.1.1-1～4.2.1.1-10）及びモルモット爪白癬モデルにおける検討（4.2.1.1-15）から、本薬の抗真菌活性は認められること、モルモット爪白癬モデルにおいて、感染対照群に比べて本薬群で生菌数が有意に減少しているとの結果を踏まえると、爪白癬に対する本剤の効果は期待できると考える。なお、本剤の臨床的な有効性については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）有効性について」の項で議論したい。

（2）本薬に対する耐性について

機構は、本薬に対する耐性株の発現について、申請者に説明を求めた。

申請者は、申請資料として提出された *T. rubrum* の *in vitro* 耐性獲得性の検討（4.2.1.1-18）及び第Ⅲ相試験で治験薬投与前後に患者から分離した白癬菌の感受性の検討（4.2.1.1-19）結果から、継代培養後及び治験薬投与後の *T. rubrum* において、本薬に対する感受性変化は認められておらず、本剤の臨床使用により、本薬に対する耐性株が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現時点で得られている情報では、本薬に対する耐性株は認められていないが、今後も耐性株の発現状況について情報収集を行い、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、ヒト生体試料、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びモルモットに対し、本薬の ¹⁴C 標識体又は非標識体を適用又は投与した際の薬物動態試験成績が提出された。生体試料中の本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法（定量下限 0.1ng/mL）、組織中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンタ、代謝物分析には HPLC 法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

（1）吸収（4.2.2.2-1～4.2.2.2-4）

Franz 型透過セルを用いて本薬の ¹⁴C 標識体を 10%含有する最終処方製剤をヒト爪に 55.1μL/cm² の割合で 1 日 1 回、計 28 回適用したところ、放射能の累積透過量は経時的に増加した。28 回適用後の爪中濃度は 3.11mg eq./g、透過率及び吸収率はそれぞれ 0.03%及び 0.19%であった。透過速度は適用後 18 日目ではほぼ一定（適用後 18～28 日における透過速度の平均値は 1.40μg eq./cm²/日）となった。

雄 SD ラット（3 例）の正常皮膚に本薬 10mg/kg を単回経皮投与したところ、最高血漿中濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）及び消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」）はそれぞれ 6.0 時間及び 8.1 時間、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）、投与後 ∞ 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）はそれぞれ 20.7ng/mL、0.277 μ g $\cdot$ h/mL であり、生物学的利用率（以下、「F」）は 7.3%であった。

雄 SD ラット（各群 3 例）の正常皮膚に本薬の ^{14}C 標識体 2、10 及び 50mg/kg を単回経皮投与したところ、血漿中放射能濃度の T_{max} はそれぞれ 16.7、11.3 及び 15.3 時間、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 25.6、14.4 及び 13.9 時間であった。 C_{max} はそれぞれ 47.4、280.5 及び 1411.7ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.83、8.19 及び 51.16 μ g eq. $\cdot$ h/mL であり、いずれも用量の増加に伴い増加し、F は 13～16%であった。

雄 SD ラット（3 例）の損傷皮膚に本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経皮投与したところ、血漿中放射能濃度の T_{max} は 8.0 時間と正常皮膚と比較して短縮し、 $T_{1/2}$ は 13.0 時間と正常皮膚と同様であった。 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び F は、それぞれ 824.7ng eq./mL、23.65 μ g eq. $\cdot$ h/mL 及び 39%であり、いずれも正常皮膚と比較して約 3 倍の増加が認められた。

雄 SD ラット（3 例）に本薬又は本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与し、血漿中本薬又は血漿中放射能濃度を測定したところ、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 3.3 又は 13.4 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.396 又は 4.57 μ g $\cdot$ h/mL であったことから、血漿中放射能の大部分は代謝物であると考えられた。なお、雄 SD ラット（3 例）に本薬又は本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬濃度又は血漿中放射能濃度の推移は、皮下投与時と同様であった。

雄ビーグル犬（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したところ、血漿中放射能濃度の T_{max} 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ 5.0 時間及び 32.7 時間であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 320.9ng eq./mL 及び 9.90 μ g eq. $\cdot$ h/mL であった。

雄 SD ラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したところ、血漿中放射能濃度は 4 日目以降に定常状態となり、投与 1 及び 24 時間後の血漿中放射能濃度が初回投与時の 1 及び 24 時間後の血漿中放射能濃度と比較して約 2 倍に増加した。最終投与後の T_{max} 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.67 時間及び 22.4 時間であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 381.5ng eq./mL 及び 11.39 μ g eq. $\cdot$ h/mL であった。

(2) 分布（4.2.2.2-3、4.2.2.3-1～4.2.2.3-5）

本薬の ^{14}C 標識体を 2.5、5 及び 10%含有する最終処方製剤にヒト爪を浸漬したところ、いずれの濃度においても爪中放射能濃度は浸漬 21 日後まで増加し、以降はほぼ平衡に達した。また、本薬濃度の上昇に伴い、爪中放射能濃度も増加した。

ラット、イヌ及びヒト血漿に本薬の ^{14}C 標識体 50、100、500 及び 2500ng/mL を添加した際のタンパク結合率（平衡透析法）は、いずれの種においても 97%前後と高く、濃度に依存した変動も認められなかった。また、ヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖タンパク及びヒト γ -グロブリンに本薬の ^{14}C 標識体 500ng/mL を添加した際のタンパク結合率は、それぞれ 95.2、85.5 及び 4.4%であった。

雄 SD ラット（3 例/時点）及び雄ビーグル犬（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与後に採取した血漿を用いてタンパク結合率を測定したところ、投与後 1、6 及び 24 時間の血漿タンパク結合率は、SD ラットでそれぞれ 69.9、33.7 及び 29.7%、ビーグル犬でそれぞれ 70.3、49.4 及び 33.2%であり、時間の経過とともに減少した。

雄 SD ラット（3 例）及び雄ビーグル犬（3 例）から得た血液に本薬の ^{14}C 標識体を最終濃度が約

0.4 μ g/mL となるように添加し、添加直後及び添加 5 分後の *in vitro* の血球移行率を算出したところ、0.0～5.4%であった。一方、雄 SD ラット（3 例/時点）及び雄ビーグル犬（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体を経皮又は皮下に単回投与した際の *in vivo* の血球移行率を算出したところ、SD ラットに 10mg/kg 経皮投与及び 1mg/kg 皮下投与並びにビーグル犬に 1mg/kg 皮下投与した際の血球移行率は、それぞれ 38.2～51.2%、40.3～41.9%及び 21.1～44.8%であった。

雄 SD ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg 単回経皮投与又は 1mg/kg 単回及び 7 日間反復皮下投与したときの各組織内放射能濃度が測定された。単回経皮投与では、投与後 1 時間に副腎と肝臓でやや低濃度の放射能が認められ、投与後 12 及び 24 時間に肝臓で最も高い放射能が認められた（それぞれ 1.55 及び 1.03 μ g eq./g）。投与後 24 時間の組織内濃度は、肝臓、副腎、肺、白色脂肪、皮膚、腎臓の順であり、投与後 168 時間では肺、肝臓及び皮膚のみに微量の放射能が検出された。単回皮下投与では、投与 1、8 及び 24 時間後に肝臓に最も高い放射能が認められた（それぞれ 2.96、1.97 及び 0.67 μ g eq./g）。投与後 24 時間の組織内濃度は、肝臓、副腎、肺、白色脂肪の順であり、投与後 168 時間では肺、肝臓、腎臓及び皮膚のみに微量の放射能が検出された。7 日間反復皮下投与では、最終投与後の組織内濃度は単回投与時より若干高値を示したが、血漿中濃度の低下に伴って組織内濃度も低下し、蓄積及び残留性は認められないことが示唆された。最終投与後 1 時間での組織内濃度は、肝臓、褐色脂肪、副腎、ハーパー腺、腎臓、肺、脾臓、甲状腺、白色脂肪の順であった（それぞれ 3.14、2.66、2.23、1.02、0.87、0.87、0.74、0.64、0.64 μ g eq./g）。

妊娠 12 及び 18 日目の妊娠 SD ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したところ、放射能はほぼ全身に分布し、母動物において特に高い放射能濃度を示した組織は褐色脂肪、副腎及び肝臓であった（妊娠 18 日目のラットの投与後 1 時間でそれぞれ 3.04、2.15 及び 1.92 μ g eq./g）。母動物の白色脂肪のみ投与後 24 時間に最高濃度を示したが、その他の組織並びに胎児及び胎児組織中放射能は投与後 1 時間に最高濃度を示し、投与後 1 及び 24 時間における主要な組織中放射能濃度は雄 SD ラットに単回皮下投与した場合とほぼ同様であった。胎盤中放射能濃度は投与後 1 時間では血漿中放射能濃度より高値であったものの、投与後 24 時間以降は血漿中放射能濃度と同程度であり、胎児の全身及び組織中濃度は胎盤中放射能濃度と同程度又はそれ以下であった。また、投与後 1 時間における卵巣、乳腺及び羊膜中の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して 2 倍以上であったが、経時的にその比率は低下した。

雄 SD ラット（各群 1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体を 10mg/kg 単回経皮投与又は 1mg/kg 単回皮下投与し、全身オートラジオグラムを作製したところ、経皮投与では、投与後 12 時間で大腸内容物にも高濃度の放射能が認められたが、投与後 168 時間までの全時点において投与部位皮膚で最も高濃度の放射能が認められた。一方、皮下投与では、投与後 1 時間に小腸内容物で高濃度の放射能、投与後 8 時間に大腸内容物で高濃度の放射能が認められたが、投与後 168 時間ではいずれの組織においても放射能は認められなかった。

雄 Hartley 系モルモット（1 例/時点）の正常背部皮膚に本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を 24 時間かけて単回経皮投与し、投与後 24 及び 48 時間（投与終了直後及び 24 時間後）に投与部位皮膚を採取したところ、投与後 24 時間では、角質層を含む皮膚深度 300 μ m 以内に 45 μ g eq./g 以上、1000～1200 μ m に 1 μ g eq./g 程度の放射能が分布しており、投与 48 時間後もほぼ同様であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4.2.2.4-5)

本薬の代謝経路は図 1 のように推定されている。

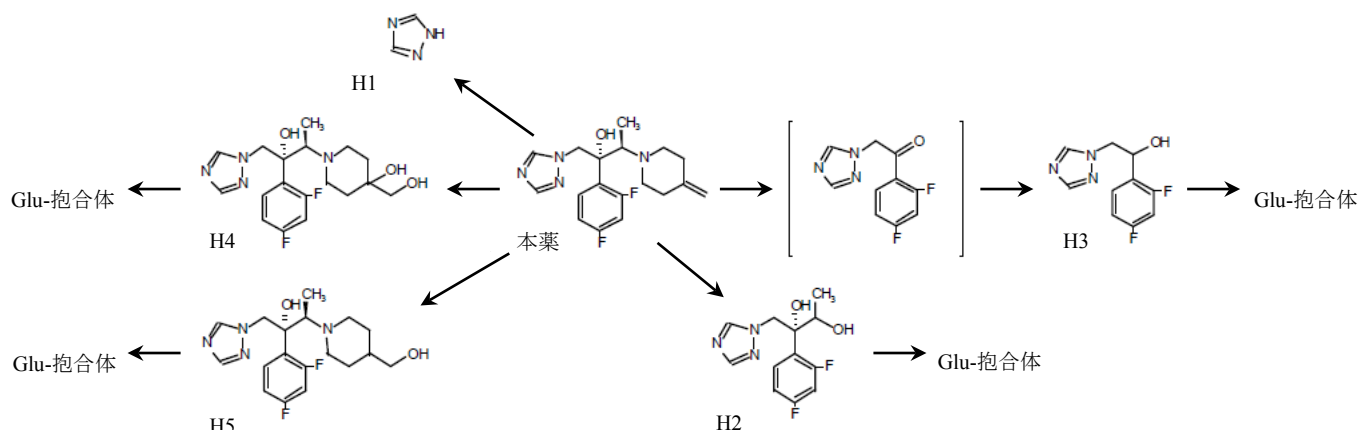


図 1 本薬の推定代謝経路

ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの凍結肝細胞を用い、代謝物プロファイルと比較したところ、反応開始 30 分後に生成した代謝物の割合は、いずれの種でも H4 が最も高く、4 時間後には H2 及び H3 の割合が増加し、本薬はほぼ消失した。反応開始 4 時間後の H4 の割合は、最も少なかったラットで反応開始 30 分後と比較して 1/4 に低下していた。また、反応開始 4 時間後の反応生成物を β -グルクロニダーゼ処理したところ、ラットで H2、H3、H4 及び H5、イヌ及びヒトで H4 の割合が増加したことから、既知代謝物のグルクロン酸抱合体の存在が確認された。

ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種の選択的阻害剤を添加又は発現系 CYP 酵素を用い、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討したところ、CYP2C19 と CYP3A4 の関与が高いことが示唆された。

(4) 排泄 (4.2.2.2-3、4.2.2.3-5)

雄 SD ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経皮投与したところ、投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の 8.4%及び 7.4% (合計 15.8%) が排泄され、投与部位皮膚及び屍体中の放射能 (それぞれ 0.0%及び 0.1%) を踏まえると、経皮吸収率は 15.9%と推定された。雄 SD ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したところ、投与後 168 時間までの尿及び糞中に、単回投与時でそれぞれ投与量の 56.8%及び 40.8%、反復投与時でそれぞれ投与量の 48.2%及び 49.6%が排泄され、尿及び糞中排泄率は単回投与と反復投与で大きな差異は認められなかった。また、雄ビーグル犬 (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したところ、投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の 68.6%及び 31.9%が排泄された。

胆管カニュレーションを施した雄 SD ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したところ、皮下投与 8 時間後までの胆汁中に投与量の 45.1%の放射能が排泄され、投与 24 時間後までの胆汁、尿及び糞中にはそれぞれ投与量の 58.1、32.0 及び 3.0%の放射能が排泄され、主排泄経路は胆汁を介する経路と考えられた。また、皮下投与 8 時間後までに排泄された胆汁を採取し、別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 36.8、26.5 及び 32.9%の放射能が排泄され、胆汁中の 63.3%の放射能が再吸収されたことから、本薬は腸肝循環の割合が高いと考えられた。

分娩後 11 日目の授乳期の雌 SD ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したとこ

ろ、乳汁中放射能濃度は投与後 3.3 時間に最高乳汁中放射能濃度 (0.913 μ g eq./mL) を示し、最高血漿中放射能濃度 (0.166 μ g eq./mL) の 5.5 倍高値を示した。乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度より高い濃度で推移したが、乳汁中放射能の $T_{1/2}$ (9.1 時間) は、血漿中放射能の $T_{1/2}$ (19.6 時間) の約 1/2 であったことから、乳汁中に本薬又は代謝物が移行するものの、速やかに消失すると考えられている。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6-1、4.2.2.4-6～4.2.2.4-8)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬及び代謝物 H3 の CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の酵素活性阻害作用について検討したところ、本薬は CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4、代謝物 H3 は CYP2B6 を阻害した [阻害定数 (以下、「 K_i 」) : 0.260～21.5 μ mol/L]。

本薬及び代謝物 H3 で最も強い阻害が認められた CYP2C9 及び CYP2B6 について、薬物相互作用の可能性が生じる血漿中濃度を推定したところ、それぞれ 45.3 及び 96.8 ng/mL と算出され¹⁷⁾、KP-103-03 試験 (5.3.3.2-1)、DPSI-IDP-108-P1-03 試験 (5.3.3.2-2) 及び DPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1) で趾爪塗布時に得られた最も高い本薬及び代謝物 H3 の血漿中濃度 (7.05 ng/mL 及び 7.45 ng/mL) よりも十分高値であったことから、CYP 阻害に基づいて臨床上問題となる薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられている。

凍結ヒト初代培養肝細胞に本薬 (10～1000 nmol/L) を添加し、本薬の CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導能について検討したところ、両酵素活性の増加はほとんど認められず、本薬には CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導能はないと考えられている。

凍結 SD ラット初代培養肝細胞に本薬 (1、3 及び 10 μ g/mL) を 48 時間暴露し、肝薬物代謝酵素の誘導能について検討したところ、3 μ g/mL 以上の濃度における CYP3A1 mRNA 発現レベルの上昇は陽性対照 (5-プレグネン-3 β -オール-20-オン-16 α -カルボニトリル、以下、「PCN」) と同程度であり、CYP2B1 mRNA 発現レベルの上昇は陽性対照 (フェノバルビタールナトリウム、以下、「PB」) による発現上昇の約 30% であった。CYP1A2 及び CYP2C11 mRNA 発現レベルは本薬処理で変化しなかった。

雄 SD ラット (各群 6 例) に、本薬 0 (媒体¹⁸⁾)、100、300 mg/kg 及び PB 80 mg/kg 経口投与、又は 3-メチルコラントレン (以下、「3-MC」) 25 mg/kg 及び PCN 20 mg/kg 腹腔内投与でそれぞれ 7 日間反復投与が行われ、本薬 300 mg/kg 群の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC は投与初日に比べて 1/3～1/4 に減少し、代謝物 H3 の C_{max} 及び AUC は増加した¹⁹⁾。本薬群における肝ミクロソームタンパク量、CYP 濃度及びアミノピリン N-脱メチル化活性の値は PB 群とほぼ同程度か低値であり、シトクロム b5 濃度に有意な増加は認められなかった。媒体対照群に対する本薬 300 mg/kg 群の肝組織中 CYP2B1 mRNA 及び CYP3A1 mRNA 発現レベルは 18.6 及び 3.9 倍であった (陽性対照の PB 群及び PCN 群では 39.4 倍及び 5.0 倍)。

¹⁷⁾ 酵素阻害による薬物相互作用が生じる可能性のある血漿中濃度は、 $Iu/K_i > 0.2$ (Iu : 酵素近傍の非結合阻害剤濃度) の場合に起こる可能性が高いとの予測に基づき算出された [「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 8 日付 医薬審発第 813 号)、Ito K et al, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38: 461-499, 1998]。なお、ヒト血漿タンパク結合率は、本薬では 96.0% (100 ng eq./mL)、代謝物 H3 では明らかではないため非結合型分率は 100% とされた。また、肝臓への能動的な取り込みも明らかではないため 10 倍の安全係数が設定された。

¹⁸⁾ コーン油

¹⁹⁾ PB、3-MC 及び PCN は、それぞれ CYP2B1、CYP1A2 及び CYP3A1 誘導の陽性対照として用いられた。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、光毒性試験、光感作性試験及びホルモンへの影響を検討した試験が提出された。なお、毒性試験に用いた媒体は特記されていない限り、本剤の媒体が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

本薬の単回投与毒性試験として、SD ラットにおける単回皮下及び経皮投与毒性試験及びビーグル犬における単回経皮投与毒性試験が実施された。SD ラットに 1000mg/kg (5mL/kg) を単回皮下投与又は 2000mg/kg (10mL/kg) を経皮投与 (24 時間閉塞塗布) したところ、いずれの投与経路においても死亡は認められず、概略の致死量は雌雄ともに皮下投与で 1000mg/kg 超及び経皮投与で 2000mg/kg 超と判断されている。なお、本薬を皮下投与した群では、皮下の結節、皮下組織の暗赤色化が認められ、結節内には未吸収薬物と推測される乳白色物質が観察され、投与部位の病理組織学的検査では、小円形細胞浸潤、好塩基性異物とその貪食像及び肉芽腫形成が認められた。またビーグル犬に 800mg/kg (4mL/kg) を経皮投与 (24 時間閉塞塗布) したところ、死亡は認められず、概略の致死量は雌雄ともに 800mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験として、ラット (1 及び 6 カ月間)、イヌ (1 カ月間) 及びミニブタ (1 及び 9 カ月間) における経皮投与試験並びにラット (1、3 及び 6 カ月間) における皮下投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、すべての経皮投与試験において投与部位における刺激性変化が認められ、その他にラットにおける経皮投与試験においては肝小葉中間性の空胞化等も認められた。ラット皮下投与試験では、本薬の刺激性に起因すると判断される投与部位の所見、肝臓における小葉周辺性肝細胞の脂肪化の発現頻度の増加、腹腔内の癒着及び脊髄の壊死等が認められた。

爪真菌症患者に 1 日 1 回、10 本の趾爪、趾爪郭、趾爪床、趾爪下皮及び趾爪の周囲約 0.5cm までを完全に覆うように本薬 (0.42mL、本薬約 37.3mg) を 28 日間反復塗布した DPSI-IDP-108-P1-03 試験 (5.3.3.2-2) 成績における最大の暴露量を示したヒトにおける $AUC_{0-24h}^{20)}$ と経皮投与毒性試験の無毒性量 (ラット 6 カ月試験 15mg/kg/日又はミニブタ 9 カ月試験 150mg/kg/日) における本薬の $AUC_{0-24h}^{21)}$ の比較では、ラットで約 78 倍及びミニブタで約 208 倍、また主な代謝物である代謝物 H3 の $AUC_{0-24h}^{22)}$ の比較ではラットで約 81 倍及びミニブタで約 34 倍とされている。

1) ラットを用いた 1 カ月間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 10 例) に本薬 0 (媒体²³⁾)、25、100 及び 400mg/kg/日の用量を 1 日 1 回 4 時間閉塞塗布にて 1 カ月間経皮投与され、0 及び 400mg/kg/日群については、回復群として各

²⁰⁾ 本薬及び代謝物 H3 それぞれ 25.25 及び 141.49ng・h/mL

²¹⁾ ラット及びミニブタ：それぞれ 1970 及び 5255ng・h/mL

²²⁾ ラット及びミニブタ：それぞれ 11500 及び 4775 ng・h/mL

²³⁾ プロピレングリコール・エタノール・グリセリン溶液

群雌雄各 6 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。25mg/kg/日以上以上の群で投与部位皮膚の落屑及び紅斑が用量依存的に認められ、病理組織学的には表皮の肥厚、真皮の細胞浸潤、痂皮及び潰瘍が認められたが、いずれの変化も回復性が認められた。以上より、本試験の無毒性量は、投与部位に対して 25mg/kg/日未満及び全身に対して 400mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 6 カ月間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 12 例) に本薬 0 (無処置)、0 (媒体)、3% (約 13mg/kg/日)、10% (約 45mg/kg/日) 及び 30% (約 134mg/kg/日) の用量を 1 日 1 回開放塗布にて 6 カ月間経皮投与され、0 (無処置群及び媒体対照群) 及び 30%群では、回復群として各群雌雄各 6 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。投与部位の変化としては、媒体対照群及び 3%以上の群において、病理組織学的検査で表皮の肥厚、真皮の細胞浸潤及び角化亢進が本薬の用量依存的に発現頻度の増加及び程度の増悪を伴い認められ、10%以上の群で投与部位の紅斑が認められ、30%群では投与終了後も紅斑が休薬後 2 週目まで持続したが、いずれの変化も回復性が認められた。3%以上の群の雌雄で肝臓相対重量の増加、3%以上の群の雌及び 10%以上の群の雄において小葉中心性の肝細胞肥大、10%以上の群の雄で肝小葉中間性の空胞化が認められ、30%群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、回復性又は回復傾向が認められている。その他に 10%以上の群の雄及び 30%群の雌で食道上皮の過形成が認められたが、この変化は動物が本薬を経口摂取したことにより、本薬の刺激性により生じたものと判断されており、回復性が認められている。以上より、本試験の無毒性量は投与部位に対して 3%未満並びに全身に対して雄で 3%及び雌で 30%と判断されている。

3) イヌを用いた 1 カ月間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬 (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (媒体²³⁾)、12.5、50 及び 200mg/kg/日の用量を 1 日 1 回塗布 (塗布後ベスト着用及びエリザベスカラー常時着用) にて 1 カ月間経皮投与され、0 及び 200mg/kg/日群については、回復群として各群雌雄各 2 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。12.5mg/kg/日以上以上の群で病理組織学的検査にて真皮の細胞浸潤、角化亢進、不全角化及び肥厚が認められ、50mg/kg/日以上以上の群で紅斑が認められたが、いずれの所見についても回復性が認められている。以上より、本試験の無毒性量は投与部位に対して 12.5mg/kg/日未満並びに全身に対して 200mg/kg/日と判断されている。

4) ミニブタを用いた 1 カ月間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄ゲッチング系ミニブタ (各群雌雄各 4 例) に 1、10 及び 30%本薬液剤²⁴⁾ 並びにその媒体を 1 日 1 回開放塗布にて 1 カ月間経皮投与された。投与部位の変化として、1%以上の群で紅斑及び浮腫が投与 2 又は 3 週目まで認められ、10%以上の群で潰瘍及び蒼白化が認められたが、これらの変化はいずれも投与期間中に回復し、投与終了時には認められなかったことから、毒性学的な意義は乏しいと判断されている。また、媒体対照群を含むすべての群において、投与部位の痂皮及び局所の炎症性反応が認められたが、いずれも媒体によるものであり、本薬に起因した変化ではないと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は投与部位及び全身に対して 30% (約 200mg/kg/日) と判断されている。

²⁴⁾ 本薬の液剤であり、デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸アルキル (C12-C15)、ジブチルヒドロキシルエーテル、ビタミン E 及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

5) ミニブタを用いた9カ月間反復経皮投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄ゲッチング系ミニブタ（各群雌雄各5例）に1（5）²⁵⁾、10及び30%本薬液剤²⁴⁾並びにその媒体を1日1回開放塗布にて9カ月間経皮投与され、0及び30%群では、回復群として各群雌雄各2例が追加され、1カ月間休薬後の回復性が検討された。投与部位の変化として、媒体対照群を含むすべての群において、投与21日目から投与期間終了時まで皮膚の角化亢進、投与開始3カ月間に一過性の紅斑及び投与期間を通して痂皮が認められ、病理組織学的検査では、表皮の角化亢進、肥厚及び炎症反応が認められたが、いずれの変化も媒体に起因した変化と判断されている。以上より、本試験の無毒性量は投与部位及び全身に対して30%（約150～200mg/kg/日）と判断されている。

6) ラットを用いた1カ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄SDラット（各群雌雄各10例）に本薬0（無処置）、0（媒体²⁶⁾）、0.5、5及び50mg/kg/日の用量を1日1回、1カ月間皮下投与され、0（無処置群及び媒体対照群）及び50mg/kg/日群では、回復群として各群雌雄各6例が追加され、1カ月間休薬後の回復性が検討された。投与部位の変化として、媒体対照群を含むすべての群で、肥厚、痂皮、暗赤色化、病理組織学的検査における皮下の炎症性細胞浸潤及び出血が認められ、0.5mg/kg/日以上群で結節及び病理組織学的検査で皮下の異物及び巨細胞の出現、5mg/kg/日以上群では肥厚及び痂皮が顕著であり、50mg/kg/日群で浮腫及び結節内の白色物貯留が認められた。これらの投与部位の所見は、異物反応又は皮下投与により生じた炎症反応に起因するものと判断されている。投与部位以外の変化として、50mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、本薬投与による局所貯留物及び結節への刺激によるものと判断されている。また、5mg/kg/日以上群の雌及び50mg/kg/日群の雌雄で小葉周辺性の肝細胞脂肪化の程度の増強が認められ、50mg/kg/日群では、血液学的検査でヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少、雄で白血球数の増加、白血球百分率での好中球の増加及びリンパ球の減少が認められ、骨髓検査では雄でM/E比の増加、顆粒球系細胞の増加及びリンパ球比率の減少、血液生化学的検査では雌雄にリン脂質値、総コレステロール値、総タンパク値、アルブミン値及びA/G比の減少、雌にコリンエステラーゼ活性の低下が認められ、器官重量では脾臓重量の増加、病理組織学的検査では脾臓の髓外造血亢進が認められた。以上より、本試験の無毒性量は0.5mg/kg/日と判断されている。

7) ラットを用いた3カ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

雌雄SDラット（各群雌雄各15例）に本薬0（媒体²⁶⁾）、3、10及び30mg/kg/日の用量を1日1回、3カ月間皮下投与された。3mg/kg/日群1/30例、10mg/kg/日群1/30例及び30mg/kg/日群2/30例の瀕死屠殺又は死亡が認められた。媒体対照群を含むすべての群において、一部の耳介欠損、投与部位の脱毛、痂皮、隆起、裂瘡、変色、肥厚、潰瘍及び結節並びに皮下組織において出血、線維化、壊死、浮腫、膿瘍、嚢胞性間隙、鉍質沈着、ヘモジデリン色素沈着及び慢性炎症等が認められ、投与部位以外では腹腔内の癒着が認められたが、いずれも媒体の刺激性に起因した変化と判断されている。30mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下及び白血球数の増加が認められたが、投与部位の慢性炎症反応による二次的反応と判断されている。以上より、

²⁵⁾ 本薬1%投与群について、臨床試験に用いる最低濃度が5%に変更されたことに伴い、投与164日目以降は、投与濃度が1%から5%に変更されている。

²⁶⁾ プロピレングリコール

本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

8) ラットを用いた 6 カ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-9)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 15 例、3mg/kg/日群のみ雌雄各 20 例) に本薬 0 (媒体²⁶⁾)、3、10 及び 40mg/kg/日の用量を 1 日 1 回、6 カ月間皮下投与され、0、10 及び 40mg/kg/日群では、回復群として各群雌雄各 5 例が追加され、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。40mg/kg/日群では投与期間中に雄 5/15 例及び雌 1/15 例の死亡又は瀕死屠殺例が認められたことから、投与 92 日目以降は投与量が雄で 30mg/kg/日に変更され、さらにその後雄 4/15 例及び雌 1/15 例の瀕死屠殺又は死亡例が認められた。その他に 3mg/kg/日群の雄で 2/20 例、及び 10mg/kg/日群の雄で 2/15 例及び雌で 1/15 例の死亡が認められ、40mg/kg/日群の死亡も含むすべての死亡 (原因不明とされた死亡例を除く) について、主な死因は投与過誤による重度の投与部位反応と考えられる腹腔内の癒着又は脊髄の壊死と推測されている。40mg/kg/日群の雄では、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。投与部位の変化として、媒体対照群を含むすべての群において、変色、痂皮、肥厚及び隆起が認められ、病理組織学的には表皮の潰瘍及び痂皮並びに皮下組織の出血、嚢胞性間隙、壊死、線維化、慢性炎症、鉍質沈着及び膿瘍が認められたが、いずれの所見も媒体に起因した変化と判断されている。また、媒体対照群及び 10mg/kg/日以上群において腹腔の癒着が認められ、媒体対照群、3 及び 40mg/kg/日群において、脊髄の壊死が認められたが、本試験では投与部位に痂皮や肥厚があるため適切な刺入が難しく、投与中に暴れた個体では皮下組織を貫通して針先の一部が腹腔内や脊髄に到達した可能性があったことから、投与過誤による腹腔内及び脊髄で本薬及び媒体の刺激性反応が生じたことによるものと判断されている。本試験で認められたいずれの所見についても、回復又は回復傾向が認められている。以上より、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1)

本薬の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性試験として、本薬のマウスにおける 2 年間経皮投与による試験及びラット多臓器発がんモデルを用いた中期発がん試験²⁷⁾が実施され、本薬の臨床使用におけるがん原性のリスクは低いと判断されている。

1) マウスを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雌雄 ICR マウス (各群雌雄各 60 例) に本薬 0 (無処置)、0 (媒体)、3、10 及び 30%を 0.1mL/匹の用量で 1 日 1 回、開放塗布により 2 年間経皮投与された。ただし、10%以上の群において強度の皮膚刺激性が認められたことから、すべての群において投与 25~30 週目の間は休薬し、投与 31 週目から投与容量が 0.05mL/匹に変更され、さらに 30%群では投与濃度が 10%に変更された。3%及び 10%群の用量はそれぞれ約 80/40 及び約 265/133mg/kg/日 (休薬前/休薬後) であり、30%群は毒性評価に含まなかった。10%群の雄では、投与 17~33 週目において体重低値が認められたが、投与 34 週目以

²⁷⁾ Ito N et al, *Exp Toxic Pathol*, 48: 113-119, 1996、Ito N et al, *Mutat Res*, 462: 209-217, 2000、McGregor DB et al (eds), *The use of short- and medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation*, 146: 251-271, 1999

降は無処置及び媒体対照群と同程度になった。病理組織学的検査では、本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変としては、3%群の雌雄及び10%群の雄で肝臓における小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、本薬による酵素誘導を示唆するものと推測されている（「3.非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態学的薬物相互作用」の項参照）。また、投与部位において媒体対照群を含めすべての群で紅斑及び浮腫が認められ、本薬群で発現頻度及び程度が増悪し、3%以上の群では表皮過形成、角化亢進、痂皮、炎症反応、表皮下での肥満細胞の集簇が認められたが、投与部位の所見は本薬の刺激性に対する二次的反応と判断されている。本試験においてがん原性は認められなかった。

2) ラット多臓器発がんモデルを用いた中期がん原性試験（4.2.3.4.2-1）

雌雄F344 ラットDMBDD²⁸⁾ 処置群（各群雌雄各 23 例）には、4 週間のDMBDD処置から 2 週間後より本薬 0（媒体）、3、10 及び 30%が 0.2mL/kgの用量で 1 日 1 回、開放塗布により 24 週間経皮投与され、雌雄F344 ラットDMBDD無処置群（各群雌雄各 10 例）には、本薬 0（媒体）及び 30%が 0.2mL/kgの用量で 1 日 1 回、開放塗布により 24 週間経皮投与された。DMBDD処置 3%投与群で甲状腺の濾胞細胞腺腫、C細胞過形成及びC細胞腺腫の発生頻度が高値を示したが、いずれも発生頻度に用量相関性が認められないこと、濾胞細胞腺腫は濾胞細胞過形成及び濾胞腺癌の発現頻度増加を伴っていないこと、C細胞腺腫については発生頻度（13%）が背景データ（0～10%）と同程度であること及びF344 ラットの自然発生病変であること等から、いずれも本薬との関連性はないと判断されている。DMBDD処置 30%群の雄で大腸腺腫及び食道の扁平上皮乳頭腫の発生頻度が高値を示した。しかしながら、大腸腺腫については、個体あたりの腺腫の発生個数に統計学的有意差が認められなかったこと、発生頻度（52%）が背景データ（20～65%）の範囲内であること、過形成、異型過形成及び悪性腫瘍（腺癌及び粘液癌）のそれぞれについて統計学的有意差が認められないこと、大腸における①非腫瘍性病変、②腫瘍性病変、③悪性腫瘍及び④腫瘍性病変と非腫瘍性病変の総計について集計して解析した結果、いずれも統計学的有意差が認められないことから、本薬投与による影響ではないと判断されている。また、食道の扁平上皮乳頭腫については、発生頻度（22%）が背景データ（0～5%）と比較して高値を示したものの、食道において慢性扁平上皮過形成の発現頻度もDMBDD処置 10 及び 30%群の雄で有意に高く、ラットを用いた 6 カ月反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2-3）において、毛繕いの際に本薬を間接的に経口摂取することで惹起されたと考えられる慢性扁平上皮過形成が認められていることから、食道の扁平上皮乳頭腫の発生増加は、DMBDD処置によりイニシエーションを受けた食道上皮に対し、間接的に経口摂取した本薬の刺激性によるものと考察されている。本剤は爪に塗布され、経口摂取による暴露はほとんどないと考えられることから、本薬の臨床使用におけるリスクは極めて低いと判断されている。以上より、本試験において臨床におけるがん原性のリスクを示唆する所見は認められなかったと判断されている。

（5）生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性として、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに

²⁸⁾ 5 種類の発がんイニシエーターによる以下の処置。N-Nitrosodiethylamine (DEN) 100mg/kg を単回腹腔内投与、N-Nitroso-N-methylurea (MNU) 20mg/kg を 4 回腹腔内投与、N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) を飲料水中に 0.05%混じて 2 週間投与、1,2-Dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH) 40mg/kg を 4 回皮下投与及び Diisopropanolnitrosamine (DHPN) を飲料水中に 0.1%混じて 2 週間投与。

母体の機能に関する試験が実施された。本薬に関連する主な所見として、ラットでは雌親動物で性周期の遅延並びに胎児着床後死亡率の増加、過剰肋骨の増加及び胎盤の変化並びに出生児の周産期死亡率の増加等が認められたが、催奇形性は認められなかった。その他、母動物の一般状態、生殖能、胚・胎児の発生、出生児の生後発育及び生殖能に及ぼす毒性影響は認められず、ラットにおける胚・胎児発生に関する無毒性量 (2mg/kg/日) 及びウサギにおける胚・胎児発生に関する無毒性量 (10mg/kg/日) とヒトの臨床用量 [DPSI-IDP-108-P1-03 試験 (5.3.3.2-2)] における本薬及び代謝物H3 の暴露量の比較²⁹⁾ では、ラットでそれぞれ約 10 倍及び約 4 倍、ウサギでそれぞれ約 154 倍及び 0.4 倍とされている。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-2)

雌雄 SD ラット (各群雌雄各 16 例) に本薬 0 (無処置)、0 (媒体²⁶⁾)、1、5 及び 25mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、雄には交配 28 日前から剖検前日までの 49～53 日間、雌は交配 14 日前から妊娠 7 日目までの 29～38 日間皮下投与された。5mg/kg/日以上群では、投与部位の皮膚肥厚及び皮下の結節並びに小葉周辺性肝細胞の空胞化が認められ、25mg/kg/日群では投与部位皮下組織の浮腫及び嚢形成並びに脾臓の重量増加及び髄外造血が認められた。25mg/kg/日群の雌では性周期の遅延傾向が認められたが、本薬のエストロゲン合成阻害によるものと推察されている (4.2.3.7.3-1)。すべての群において交尾率は 100%であり、受胎率、精子数、運動精子率及び正常精子率並びに妊娠動物における黄体数、着床数及び生存胚数には本薬投与の影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に対しては 1mg/kg/日、生殖機能に対しては雄で 25mg/kg/日及び雌で 5mg/kg/日、初期胚発生に対しては 25mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠SDラット (各群 20 例) に本薬 0 (無処置)、0 (媒体²⁶⁾)、2、10 及び 50mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日から 17 日まで皮下投与された。母動物については 10mg/kg/日以上群で投与部位の皮膚肥厚及び皮下結節が認められ、50mg/kg/日群で妊娠後期に体重増加抑制傾向及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児では 10mg/kg/日以上群で胎盤の基底脱落膜細胞の空胞変性及びフィブリノイド壊死が認められ、50mg/kg/日群で着床後死亡率の増加、過剰肋骨の増加、胎盤重量の増加、胎盤の絨毛間腔の拡張、フィブリノイド沈着及び出血が認められた。なお、着床後死亡率及び胎盤の変化は、アゾール系抗真菌薬でも報告されており、エストロゲンの合成阻害によるものと推察されている³⁰⁾。なお、追加試験によって本薬のエストロゲン合成阻害作用が示唆された (4.2.3.7.3-1)。以上より、本試験の無毒性量は、母動物に対しては 10mg/kg/日及び胚・胎児の発生に対しては 2mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギ (各群 23 例) に本薬 0 (媒体²⁶⁾)、1、5 及び 10mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日から 20 日まで皮下投与された。母動物については 10mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量

²⁹⁾ ラットの胚・胎児試験における暴露量は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の 1mg/kg 投与群の妊娠 17 日目の AUC から外挿された。

³⁰⁾ Machera K, *Bull Environ Contam Toxicol*, 54: 363-369, 1995、谷口英已他, *応用薬理*, 53: 469-481, 1997

減少及び軟便が認められ、2/23 例が投与部位皮膚の重度障害のために途中屠殺されたが、投与部位の変化については媒体対照群を含むすべての群で認められており、媒体対照群でも投与部位障害による途中屠殺例が認められたこと等から、媒体によるものと判断されている。胎児については、いずれの群でも影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は、母動物に対して 5mg/kg/日及び胚・胎児発生に対して 10mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおけ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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット（各群 25 例）に本薬 0（媒体²⁶⁾）、1、5 及び 25mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、妊娠 7 日から分娩 20 日まで皮下投与された。母動物については 25mg/kg/日群で 1/25 例が妊娠 20 日目に死亡したが、死亡原因は特定できず、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから本薬との関連性はないと判断されている。媒体対照群を含むすべての群で授乳期間中に投与部位の紅斑、変色及び痂皮が認められ、5mg/kg/日以上以上の群の母動物では、腹腔内器官又は組織の癒着の発現頻度が増加し、25mg/kg/日群では投与部位皮膚の腫脹及び腫瘤の発現頻度が増加した。F1 出生児については、25mg/kg/日群で周産期死亡率が増加し、生存産児数が減少したが、離乳後には本薬投与の影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に対して 5mg/kg/日、生殖能に対して 25mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雄 NZW ウサギ（3 例）の背部（正常皮膚及び擦傷皮膚）に 10%本薬液剤¹⁴⁾ 0.5mL を 24 時間半閉塞塗布し、投与 10 日後まで皮膚刺激性を Draize 法により評価したところ、10%本薬液剤¹⁴⁾ は、正常皮膚に対しては刺激性がなく、擦傷皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判定された。

2) ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6-7)

雌日本白色種ウサギ（6 例）の背部（正常皮膚及び損傷皮膚）に 3 及び 10%本薬液剤³¹⁾ 並びにその媒体 0.1mL を開放塗布し、翌日投与部位を清拭する操作を 14 日間繰り返したところ、媒体、3 及び 10%本薬液剤³¹⁾ を塗布した正常皮膚及び損傷皮膚において、初回投与後から紅斑及び浮腫が認められ、いずれの群でも反復投与により皮膚反応の亢進が認められたことから、3 及び 10%本薬液剤³¹⁾ は、媒体に起因すると考えられる累積刺激反応を示したと判断されている。

3) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (4.2.3.6-2)

雄 NZW ウサギ（3 例）の右眼の結膜嚢に 10%本薬液剤¹⁴⁾ を 0.1mL 点眼し、左眼は無処置対照とした。点眼 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩及び結膜について観察し、Draize 法に準じて眼粘膜の刺激性を評価したところ、点眼 1 時間後に虹彩炎、結膜の浮腫及び発赤並びに眼分泌液の増加が認められたが、いずれも点眼 72 時間後に消失したことから、10%本薬液剤¹⁴⁾ は軽度の刺激性（クラス 4）に分類されている。

³¹⁾ 本薬の液剤であり、無水クエン酸を含まない以外は本剤と同一の処方である。

(7) その他の毒性試験

1) 皮膚感作性試験

① モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization Test 法) (参考 4.2.3.6-3)

雄 Hartley 系モルモット (各群 4 例) の頸背部にフロイント完全アジュバント (Freund's complete adjuvant : 以下、「FCA」) と等量混合した蒸留水、FCA と等量混合した本薬 0 (媒体²³⁾)、1、5 及び 20%を皮内投与して一次感作し、一次感作後 7 日目に本薬を 48 時間閉塞塗布して二次感作が行われ、二次感作後 14 日目に本薬 20%を両腹側部に 24 時間閉塞塗布して、24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の皮膚反応を評価した。その結果、5%以上の濃度で皮膚感作性が認められ、本薬は弱い皮膚感作性を有すると判断されている。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test 法) (4.2.3.6-4)

雌 Hartley 系モルモット (各群 10 例) の頸背部に FCA と等量混合した蒸留水を皮内投与し、本薬 0 (媒体)、3 及び 5%を 72 時間閉塞塗布して一次感作し、一次感作後 7 日目に本薬を 48 時間閉塞塗布して二次感作が行われた。さらに一次感作 21 日後に本薬を開放塗布して、24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の皮膚反応を評価した。その結果、本薬 3 及び 5%の皮膚感作性は陰性と判断されている。

2) モルモットを用いた皮膚光毒性試験 (4.2.3.6-5)

雌Hartley系モルモット (各群 7 例) の背部に 3 及び 10%本薬液剤³¹⁾並びにその媒体を左右各 1 箇所開放塗布し、30 分後に右側を被覆して紫外線 (UVBの後にUVA) を照射³²⁾し、光照射終了 24、48 及び 72 時間後に観察し、紅斑及び痂皮並びに浮腫がDraize法により評価された。その結果、本薬 0 (媒体)、3 及び 10%群では光照射の有無にかかわらず紅斑及び浮腫は認められず、光毒性は陰性と判断されている。

3) モルモットを用いた皮膚光感作性試験 (Harber 法) (4.2.3.6-6)

雌Hartley系モルモット (各群 10 例) の頸背部に 3 及び 10%本薬液剤³¹⁾並びにその媒体を開放塗布し、30 分後に紫外線 (UVBの後にUVA) を照射³³⁾し、この光感作誘導操作が 2 日間間隔で 3 回実施された。光感作開始 21 日後に各動物の左右 1 箇所に本薬が開放塗布され、30 分後に右側を被覆して紫外線 (UVA) を照射³⁴⁾し、光照射終了 24 及び 48 時間後に観察し、紅斑及び痂皮並びに浮腫がDraize法により評価された。その結果、本薬 0 (媒体)、3 及び 10%群では光照射の有無にかかわらず紅斑及び浮腫は認められず、光感作性は陰性と判断されている。

4) ホルモンへの影響に関する検討

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2) で認められた着床後死亡率の増加及び胎盤重量の増加について、アゾール系抗真菌薬で報告されているエストロゲン合成阻害作用³⁵⁾による

³²⁾ UVB は 0.25J/cm²、UVA は 10J/cm²で照射された。

³³⁾ UVB は 1J/cm²、UVA は 30J/cm²で照射された。

³⁴⁾ UVA を 9J/cm²で照射された。

³⁵⁾ Kumar PR et al, *Research opinions in Animal&Veterinary Sciences*, 1: 74-77, 2011、Latrille F et al, *Biochem Pharmacol*, 36: 1863-1866, 1987、Latrille F et al, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 64: 173-176, 1989、Machera K et al, *Bull Environ Contam Toxicol*, 54: 363-369, 1995、谷口英巳他, *応用薬理*, 53: 469-481, 1977

可能性が考えられたため、本薬の雌ラットにおけるホルモンへの影響を検討する試験が実施された。

① 妊娠ラットを用いたホルモンへの影響に関する試験（参考 4.2.3.7.3-1）

妊娠 SD ラット（11 週齢）に妊娠 7 日から 17 日まで、本薬 0（媒体²⁶⁾）、2、10 及び 50mg/kg/日の用量で 1 日 1 回皮下投与、比較対照群にはケトコナゾール 50mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与され、妊娠 17 日の投与後に採血し、血漿中エストロゲン（エストラジオール及びエストロン）濃度が測定され、妊娠 20 日に帝王切開された。その結果、本薬 10mg/kg/日以上群で胎盤重量の増加、50mg/kg/日群で浸軟胎児数、胎盤直径の増加及び血漿中エストロン濃度の低下が認められたが、血漿中エストラジオール濃度については変化が認められなかった。一方、ケトコナゾール群では、胚胎児死亡率の増加、胎盤重量及び直径の増加並びに血漿中エストロン濃度の低下が認められたが、血漿中エストラジオール濃度については変化が認められなかった。

② ラット卵巢ミクロソームを用いた *in vitro* アロマターゼ活性に及ぼす影響（参考 4.2.3.7.3-2）

雌 SD ラット（11 週齢）の卵巢ミクロソームを用いて、本薬、代謝物 H3 及び対照物質（ケトコナゾール、ミコナゾール硝酸塩及びフアドロゾール塩酸塩）のアロマターゼ活性に及ぼす影響が検討された。被験物質は 0～50μmol/L（公比 10 で 6 濃度）の濃度で検討された。酵素基質である 4-androstene-3,17-dione をミクロソーム及び被験物質とともに NADPH 存在下で 37℃30 分間反応させ、反応液中のエストロン生成量が EIA により測定された。

本薬は濃度依存的にアロマターゼ活性を阻害し、その IC₅₀ 値は 134～177nmol/L であった。代謝物 H3 の IC₅₀ 値は 50000nmol/L であった。ケトコナゾール、ミコナゾール硝酸塩及びフアドロゾール塩酸塩は濃度依存的にアロマターゼ活性を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 465、47 及び 3nmol/L であった。

<審査の概略>

(1) ホルモンへの影響について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた着床後死亡率及び胎盤の変化について、エストロゲン合成阻害作用によると判断されているが、本薬が臨床においてエストロゲン合成阻害作用を示す可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬のエストロゲン合成阻害作用を検討するため、以下の 2 つの追加試験（「3.非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（7）その他の毒性試験、4）ホルモンへの影響に関する検討」の項参照）を実施したことを説明した。

- 1) ラット胚・胎児発生に関する試験と同条件で妊娠ラットに本薬を皮下投与し、妊娠 17 日目に血漿中エストラジオール及びエストロン濃度を測定したところ、50mg/kg/日群で血漿中エストロン濃度の低下が認められた（参考 4.2.3.7.3-1）。
- 2) ラット卵巢のミクロソームを用いて、エストロゲン合成酵素であるアロマターゼ活性に対する影響を検討したところ、本薬の阻害活性の IC₅₀ 値は 134～177nmol/L であり、胚・胎児発生に関する試験で生殖発生毒性が認められた 10mg/kg/日群における最高血漿中濃度（92.8ng/mL=266nmol/L）より低値であった。一方、代謝物 H3 の IC₅₀ 値は 50000nmol/L であったことからアロマターゼ活性にはほとんど影響を及ぼさないと考えられた（参考 4.2.3.7.3-2）。以上の試験結果から、ラットで認められた生殖発生毒性は、本薬のアロマターゼ阻害作用に基づく

エストロゲン合成阻害に起因したものと考える。しかしながら、本薬による雄への生殖毒性及び雌雄の生殖機能（受胎能）への影響は認められておらず、反復投与毒性試験においても本薬投与に関連する雌雄生殖器の変化は認められていないことから、本薬のホルモンバランスに対する影響は弱いと考える。また、胚・胎児発生に関する試験において、本所見が認められた投与量（10mg/kg/日）における本薬及び代謝物 H3 の暴露量は、それぞれ 1104ng・h/mL 及び 3204ng・h/mL であり、臨床での最大暴露量²⁰⁾ [DPSI-IDP-108-P1-03 試験（5.3.3.2-2）] のそれぞれ 44 倍及び 23 倍に相当することから、これらの変化がヒトで発現するリスクは低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

（2）がん原性について

機構は、[REDACTED] 相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）においてラット及びマウスを用いたがん原性試験の実施が予定されていたものの、申請時には、マウスがん原性試験成績のみが添付されていたことから、ラットを用いたがん原性試験の実施意義及びヒトにおけるがん原性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本薬のがん原性試験について、マウスでは臨床用法から経皮投与を選択し、ラットでは高い全身暴露量が得られる経口投与及び皮下投与での実施を検討したが、本薬の経口投与は経皮投与と比較して生物学的利用率が低く、代謝物のプロファイルが大きく異なることから、経口投与による試験の実施意義は低いと判断したこと、皮下投与による試験については、本薬は難溶性であり、用量設定試験の結果から最大耐量での実施は困難と考えられたこと及び溶媒のプロピレングリコールに局所刺激性が認められたことから、これらの投与経路では適切にがん原性を評価できないと判断した。

次に、ラット 6 カ月反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2-3）における低用量投与において、臨床暴露量と比較して本薬で 78 倍及び代謝物 H3 で 81 倍の暴露量が確保できていることを踏まえ、経皮投与によるラットがん原性試験の実施を検討したが、共同開発者である米国 Dow Pharmaceutical Sciences 社は、投与局所でのがん原性評価はマウスがん原性試験で十分であり、皮膚感受性の低いラットでは経皮投与による局所でのがん原性評価は適切でなく、全身暴露によるがん原性試験としては、最大耐量の投与量設定が困難であることから、ラットがん原性試験を実施する意義はないと考え、ラットがん原性試験を実施しなかった。米国における動向、マウスがん原性試験成績を含む毒性試験成績及びトリアゾール系抗真菌薬の情報を踏まえ、本薬のヒトにおけるがん原性リスクは低いと推察したことから、本邦での申請に際し、ラットがん原性試験を実施しなかった。

しかしながら、申請時に提出した毒性試験成績及び他の抗真菌薬の情報は、本薬の全身暴露によるがん原性を評価する情報としては十分とはいえず、ラットに本薬を経皮投与した場合には、臨床暴露量の 25 倍以上の全身暴露量が確保可能であることを踏まえると、経皮投与によるラットがん原性試験を実施することは、ヒトにおける本薬のがん原性リスクを評価するのに有用と考えたことから、申請後にラット多臓器発がんモデルを用いた中期がん原性試験を実施し、当該試験成績を提出した〔「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（4）がん原性試験、2）ラット多臓器発がんモデルを用いた中期がん原性試験」の項参照〕。その結果、甲状腺及び大腸において良性腫瘍の発現頻度の増加が認められたが、いずれも背景データとの比較及び用量相関性を踏まえると、本薬の影響ではないと判断された。また、本試験で認められた食道の扁平上皮乳頭腫の発現

頻度の増加についても、DMBDD 処置によりイニシエーションされた食道上皮に対して、毛繕い時に間接的に経口摂取された本薬の刺激性が影響した変化と判断され、本薬は臨床使用において経口摂取による暴露はほとんどないと考えられることから、ヒトにおける食道へのリスクは極めて低いと判断された。なお、本試験における最低用量群の最終投与週での暴露量 (AUC_{0-24h}) は、DPSI-IDP-108-P1-03 試験(5.3.3.2-2)における臨床最大暴露量²⁰⁾と比較して本薬で 23 倍以上(雌雄それぞれ 638 及び 597ng・h/mL) 及び代謝物 H3 で 9 倍以上(雌雄それぞれ 2841 及び 1391ng・h/mL) であった。

以上より、マウスがん原性試験及びラットがん原性試験成績から、本薬のヒトにおけるがん原性のリスクはないと考える。

機構は、以上の申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。

なお、ヒト血漿中及び爪中の本薬、並びにヒト血漿中の代謝物 H3 及び H4 濃度は LC-MS/MS 法(定量下限：血漿中 0.1ng/mL 及び爪中 10µg/g)により測定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、国内第 I 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 2 試験、海外第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿及び血清を用いたタンパク結合、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた本薬の代謝に関する検討及びヒト爪を用いた爪透過性に関する検討が行われた(詳細は、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収、(2) 分布、(3) 代謝及び(5) 薬物動態学的相互作用」の項参照)。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : KP-103-02 試験<■年■月～■年■月>)

日本人健康成人男性(薬物動態解析対象 28 例)を対象に、本薬液剤³¹⁾を背部に単回貼付(総貼付量 56.9mg)³⁶⁾した際の本薬及び代謝物 H3 の薬物動態が検討された。

本薬単回貼付時の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、 C_{max} 比及び AUC_{0-t} 比(いずれも代謝物 H3/本薬)はそれぞれ 1.43 及び 1.72 であった。

³⁶⁾ 本試験はパッチテストとして、1、5 及び 10%本薬液剤を含む各種薬剤がそれぞれ BRADY® (Skin Irritation Test Strips) に滴下され、背部に 48 時間貼付された(「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 臨床薬理試験、1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験」の項参照)。なお、本薬の総貼付量は、比重 0.889 として算出された。

表 16 本薬単回貼付時の血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度の薬物動態パラメータ

	本薬	代謝物 H3
AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	27.3 ± 8.4	46.1 ± 14.5
C _{max} (ng/mL)	0.68 ± 0.20	0.96 ± 0.30
T _{max} (h) ^{a)}	24 (6-24)	48 (24-60)
T _{1/2} (h)	— ^{b)}	38.8 ± 14.2

AUC₀₋₄：投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}：消失半減期

a) 中央値 (範囲)

b) 28 例中 23 例において貼付後 60 時間又は 72 時間の測定ポイントで本薬血漿中濃度が定量下限未満であったため、本薬の T_{1/2} は算出不能。

2) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-4 : DPSI-IDP-108-P1-02 試験< 年 月～ 年 月 >)

外国人健康成人男女 (薬物動態解析対象 10 例) を対象に、本剤をすべての趾爪 (1 日あたり本薬最大 40mg) 及び背部 (1 日あたり本薬最大 200mg) に単回又は 7 日間反復塗布した際の本薬及び代謝物 H3 の薬物動態が検討された。

本薬単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは表 17 及び表 18 のとおりであり、趾爪反復塗布後の本薬及び代謝物 H3 並びに背部反復塗布後の本薬はいずれも投与 5 日目に、背部反復塗布後の代謝物 H3 は投与 7 日目に定常状態に達したと考えられている。また、用量補正された AUC 及び C_{max} はほぼ同様であり、本薬の吸収は塗布部位により大きく異ならないと考えられている。

表 17 本薬単回塗布時の血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度の薬物動態パラメータ

	本薬		代謝物 H3	
	趾爪	背部	趾爪	背部
AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	10.19 ± 7.79 (5)	37.73 ± 23.07 (10)	21.31 ± 17.67 (9)	73.43 ± 33.13 (10)
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	2.64 ± 2.85 (7)	23.56 ± 14.30 (10)	5.65 ± 5.30 (8)	18.86 ± 8.37 (10)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	— (0)	47.92 ± 26.28 (7)	— (0)	101.83 ± 50.86 (8)
C _{max} (ng/mL)	0.38 ± 0.39 (8)	1.91 ± 1.76 (10)	0.44 ± 0.36 (9)	1.61 ± 0.77 (10)
T _{max} (h) ^{a)}	24 (6-28) (8)	12 (8-24) (10)	48 (2-72) (9)	26 (24-32) (10)
C _{min} (ng/mL)	0.048 ± 0.066 (8)	— (10)	0.17 ± 0.23 (9)	0.04 ± 0.08 (10)
λ _z (Kel)	— (0)	0.038 ± 0.017 (7)	— (0)	0.022 ± 0.003 (8)
T _{1/2} (h)	— (0)	20.62 ± 6.79 (7)	— (0)	31.48 ± 3.97 (8)

AUC₀₋₂₄：投与後 24 時間までの AUC、AUC_{0-∞}：投与後 ∞ 時間までの AUC、C_{min}：最低血漿中濃度、λ_z：終末相の消失速度定数

—：算出不能、括弧内は評価例数

a) 中央値 (範囲)

表 18 本薬 7 日間反復塗布時の血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度の薬物動態パラメータ

	本薬		代謝物 H3	
	趾爪	背部	趾爪	背部
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	9.48 ± 3.86 (9)	54.45 ± 36.99 (10)	32.52 ± 14.70 (9)	117.22 ± 57.96 (10)
C _{max} (ng/mL)	0.54 ± 0.22 (9)	3.53 ± 3.06 (10)	1.63 ± 0.80 (9)	5.46 ± 2.81 (10)
T _{max} (h) ^{a)}	10 (0-24) (9)	11 (0-24) (10)	1 (0-28) (9)	10 (1-24) (10)
C _{min} (ng/mL)	0.47 ± 0.18 (9)	1.60 ± 0.85 (10)	1.54 ± 0.77 (9)	4.78 ± 2.40 (10)
λ _z (Kel)	0.023 (1)	0.029 ± 0.007 (7)	0.010 ± 0.004 (7)	0.019 ± 0.005 (10)
T _{1/2} (h)	29.91 (1)	25.07 ± 6.12 (7)	82.42 ± 31.52 (7)	38.14 ± 9.58 (10)

括弧内は評価例数

a) 中央値 (範囲)

反復塗布時の本薬の蓄積率³⁷⁾ は、趾爪塗布 3.59 倍及び背部塗布 2.31 倍であり、代謝物 H3 の蓄積率は、趾爪塗布 5.75 倍及び背部塗布 6.21 倍であった。

³⁷⁾ 7 日目の AUC₀₋₂₄ / 1 日目の AUC₀₋₂₄

(3) 患者における検討

1) 日本人爪真菌症患者を対象とした国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.2-1 : KP-103-03 試験< 年 月~ 年 月>)

日本人爪真菌症成人患者 [薬物動態解析対象 40 例 (本薬 5%群 17 例及び本薬 10%群 23 例)] を対象に、5%本薬製剤¹²⁾ (1 日あたり本薬 16.0mg) 又は本剤 (1 日あたり本薬 32.0mg) をすべての趾爪に 28 日間反復滴下したときの罹患爪及び健康爪並びに爪の厚さが異なる第 1 趾爪及び第 2 趾爪の爪中及び血漿中の本薬及び代謝物 H3 濃度が検討された。

第 1 趾爪及び第 2 趾爪の爪中本薬濃度及び血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度は表 19 のとおりであった。

表 19 爪中本薬濃度及び血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度

投与群	滴下後週数	例数 (爪数)	第 1 趾爪の本薬 爪中濃度 (µg/g)	第 2 趾爪の本薬 爪中濃度 (µg/g)	本薬血漿中 濃度 (ng/mL)	代謝物 H3 血漿中 濃度 (ng/mL)
5%	2 週	17 (34)	3907.97 ± 2434.59	—	0.70 ± 0.66	1.67 ± 1.06
	4 週		5640.38 ± 3172.86	5627.65 ± 2999.97	0.76 ± 0.72	1.91 ± 1.39
	6 週 (事後)		3041.60 ± 2576.70	—	0.02 ± 0.05	0.17 ± 0.24
10%	2 週	23 (46)	5866.78 ± 5123.06	—	0.88 ± 0.50	1.95 ± 1.08
	4 週		5960.98 ± 3894.98	7187.74 ± 3956.34	1.35 ± 1.23	2.34 ± 1.23
	6 週 (事後)		3141.29 ± 3156.72	—	0.03 ± 0.08	0.20 ± 0.21

健康爪及び罹患爪の第 1 趾爪における爪中本薬濃度は、表 20 のとおりであり、健康爪と罹患爪で爪中本薬濃度は同程度であった。

表 20 第 1 趾爪 (健康爪及び罹患爪) における爪中本薬濃度 (µg/g)

投与群	滴下後週数	健康爪 (爪数 5% 18、10% 20)	罹患爪 (爪数 5% 16、10% 26)
5%	2 週	3753.44 ± 2567.27	4081.81 ± 2347.20
	4 週	5681.00 ± 3469.76	5594.69 ± 2915.27
	6 週 (事後)	2800.17 ± 2571.00	3313.22 ± 2639.43
10%	2 週	6588.15 ± 6324.53	5311.88 ± 4013.24
	4 週	6191.75 ± 3189.39	5783.46 ± 4416.04
	6 週 (事後)	3113.80 ± 2892.60	3162.43 ± 3402.46

2) 外国人爪真菌症患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.2-2 : DPSI-IDP-108-P1-03 試験< 年 月~ 年 月>)

重度の爪真菌症患者 (薬物動態解析対象 19 例) を対象に、本剤 (1 日あたり本薬 37.3mg) をすべての趾爪に 28 日間塗布した際の血漿中本薬、代謝物 H3 及び H4 濃度が検討された。

本薬、代謝物 H3 及び H4 の薬物動態パラメータは表 21 のとおりである。

表 21 血漿中本薬、代謝物 H3 及び H4 濃度の薬物動態パラメータ

	本薬			代謝物 H3			代謝物 H4 ^{a)}	
	1~2 日目	14~15 日目	28~29 日目	1~2 日目	14~15 日目	28~29 日目	14~15 日目	28~29 日目
AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL)	1.79 ± 2.04 (15)	10.29 ± 5.90 (18)	12.15 ± 6.91 (18)	1.50 ± 1.13 (6)	40.03 ± 34.02 (18)	45.80 ± 31.85 (18)	1.41 ± 1.34 (4)	2.30 ± 0.11 (4)
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	6.07 (2)	14.25 (1)	12.15 ± 6.91 (18)	2.74 (2)	52.10 (1)	45.80 ± 31.85 (18)	—	1.85 ± 1.01 (5)
C _{max} (ng/mL)	0.23 ± 0.18 (18)	0.61 ± 0.30 (18)	0.67 ± 0.37 (18)	0.09 ± 0.14 (18)	2.20 ± 1.72 (18)	2.36 ± 1.64 (18)	0.03 ± 0.06 (18)	0.05 ± 0.08 (18)
T _{max} (hr)	21.01 ± 6.39 (15)	8.93 ± 9.44 (18)	11.45 ± 8.56 (18)	23.95 ± 0.04 (6)	1.72 ± 3.83 (18)	2.78 ± 6.02 (18)	4.25 ± 7.85 (4)	3.20 ± 7.16 (5)
C _{min} (ng/mL)	—	0.33 ± 0.17 (18)	0.36 ± 0.20 (18)	—	1.47 ± 1.27 (18)	1.67 ± 1.17 (18)	0.02 ± 0.05 (18)	0.03 ± 0.05 (18)

— : 算出不能、括弧内は評価例数

a) 1~2 日目も測定されたが、算出不能であった。

3) 外国人爪真菌症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : DPSI-IDP-108-P2-01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

軽度～中等度の外国人爪真菌症患者〔薬物動態解析対象 39 例（本薬 10%半閉塞群 9 例、本薬 10%群 11 例、本薬 5%群 9 例及び基剤群 10 例）〕を対象に、10%本薬液剤²⁴⁾ 半閉塞（1 日あたり最大 26.7mg）、10%本薬液剤²⁴⁾（1 日あたり最大 26.7mg）、5%本薬液剤²⁴⁾（1 日あたり最大 13.3mg）及び基剤を感染している各趾爪に 36 週間塗布したときの血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度が検討された。

各評価時点における血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度は表 22 のとおりであった。また、本薬群の半数以上の被験者において、血漿中本薬及び代謝物 H3 濃度は、追跡調査時（塗布終了 30 日後）までに定量限界未満となった。

表 22 本薬及び代謝物 H3 血漿中濃度

	本薬血漿中濃度 (ng/mL)				代謝物 H3 血漿中濃度 (ng/mL)			
	10%半閉塞	10%	5%	基剤	10%半閉塞	10%	5%	基剤
4 週	0.484 ± 0.354 (9)	0.683 ± 0.748 (9)	0.401 ± 0.189 (7)	0.029 (2)	1.179 ± 0.602 (9)	1.528 ± 0.992 (9)	1.083 ± 0.600 (8)	— (0)
8 週	1.163 ± 2.384 (8)	0.736 ± 0.648 (10)	0.500 ± 0.560 (7)	— (0)	0.836 ± 0.436 (8)	1.571 ± 1.666 (9)	1.417 ± 1.326 (8)	— (0)
12 週	0.619 ± 0.488 (9)	0.629 ± 0.500 (7)	0.536 ± 0.779 (7)	0.020 (1)	1.700 ± 1.575 (9)	1.665 ± 0.834 (8)	1.203 ± 1.064 (8)	— (0)
24 週	0.700 ± 0.701 (9)	0.704 ± 0.508 (8)	0.893 ± 0.756 (8)	— (0)	1.913 ± 1.683 (9)	1.802 ± 1.297 (8)	1.596 ± 0.945 (8)	0.028 (1)
36 週	0.734 ± 0.491 (9)	0.749 ± 0.674 (9)	0.411 ± 0.441 (7)	— (0)	1.773 ± 1.315 (9)	1.290 ± 0.897 (9)	0.880 ± 0.643 (9)	— (0)
追跡調査時	0.016 (1)	— (0)	0.120 (2)	— (0)	0.214 ± 0.123 (7)	0.109 ± 0.138 (3)	0.253 ± 0.520 (3)	— (0)

—：算出不能、括弧内は評価例数

<審査の概略>

(1) 他剤との薬物相互作用について

機構は、臨床において本剤との併用が想定される薬剤との薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床上本剤と併用が想定される薬剤として、爪白癬の効能・効果を有する経口抗真菌薬及び外用抗真菌薬が考えられることから、これらの薬剤と本剤の薬物相互作用について、以下のとおり説明した。

1) 爪白癬の効能・効果を有する既承認の経口抗真菌薬との併用について

本剤は血漿中への移行性が低く、DPSI-IDP-108-P1-03 試験 (5.3.3.2-2) 及びDPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1) で趾爪塗布時に得られた最も高い血漿中濃度（本薬：7.05ng/mL及び代謝物H3：7.45ng/mL）であっても、*in vitro*試験で本薬及び代謝物H3 が最も強い酵素活性阻害作用を示したCYP2C9 及びCYP2B6 を介した薬物相互作用が生じる可能性があるとして推定される血漿中濃度³⁸⁾（本薬：45.3ng/mL 及び代謝物H3：96.8ng/mL）と比較して低値である。したがって、CYP2C9 及びCYP2B6 以外の分子種も含め酵素活性阻害作用を示すほど本薬及び代謝物H3 の血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考えられるため、本剤と経口抗真菌薬が併用投与された場合であっても、CYP阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

³⁸⁾ 「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照。

2) 外用抗真菌薬との併用

本邦においては爪真菌症又は爪白癬の効能・効果を有する外用剤は承認されていないが、臨床現場では足白癬の外用剤が爪真菌症に使用されており、本剤と併用投与される可能性は否定できない。しかしながら、併用投与時の有効性及び安全性を評価できる十分な臨床データは得られていないため、製造販売後も引き続き情報収集に努める。

また、本剤が足白癬に使用された場合、本剤は軽度から中等度の皮膚刺激性を有することから、塗布部位に皮膚炎や小水疱等の皮膚症状を発現する可能性があるが、添付文書において、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること及び罹患部位以外には使用しないことを注意喚起する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

現時点で得られている薬物相互作用に関するデータは十分ではないものの、本剤は爪上に塗布する薬剤であり、血漿中への移行性も低いことから、本剤の代謝が他の薬剤により阻害される可能性は低いと考える。また、併用される可能性の高い経口抗真菌薬であるITCZ及びTBFの代謝は、ITCZでCYP3A4、TBFでCYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8 及びCYP2C19 が主に関与していること³⁹⁾、本剤が最も強く酵素活性阻害作用を示すCYP2C9 及びCYP2B6 であっても、本薬及び代謝物H3の血漿中濃度は薬物相互作用を示すほど上昇するとは考えにくいことを踏まえると、本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害する可能性は低いと考える。しかしながら、本剤は長期にわたり投与され、併用投与される薬剤は多種多様になるものと考えられることから、製造販売後には併用薬剤との安全性に関しても情報収集を行い、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効性及び安全性に係る資料として、海外第Ⅱ相試験 1 試験（DPSI-IDP-108-P2-01 試験）、国際共同第Ⅲ相臨床試験 2 試験（DPSI-IDP-108-P3-01 試験及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験）の成績が評価資料として提出された。また、安全性に係る資料として健康成人を対象とした臨床薬理試験 4 試験（国内 1 試験、海外 3 試験）及び爪真菌症患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験（国内 1 試験、海外 1 試験）の成績が評価資料として提出された。提出された試験は表 23 のとおりである。

表 23 提出された臨床試験

国内/海外	試験番号	試験区分	対象	投与部位/投与方法	治験薬/例数	試験の目的
国内	KP-103-02	第Ⅰ相	健康成人男性	背部（皮膚）/ Step1 単回貼付 Step2 1 日 1 回、7 日間貼付	本薬 1,5,10%及び基剤、 脱イオン水、 0.2%ラウリル硫酸ナトリウム/ Step1 28 例 Step2 28 例	皮膚刺激性、 光感作性、 薬物動態
	KP-103-03	第Ⅰ相	爪真菌症患者	趾爪/ 1 日 1 回、28 日間塗布	本薬 5% / 17 例 本薬 10% / 24 例	薬物動態、 安全性
国内外	DPSI-IDP-108-P3-01	第Ⅲ相	爪真菌症患者	趾爪/ 1 日 1 回、48 週間塗布	本薬 10% / 656 例 基剤 / 214 例	有効性、 安全性

³⁹⁾ イトリゾール®カプセル 50 添付文書、ラミシール®錠 125mg 添付文書

国内/海外	試験番号	試験区分	対象	投与部位/投与方法	治験薬/例数	試験の目的
海外	DPSI-IDP-108-P1-01	第 I 相	健康成人	背部（皮膚）/ 1 日 1 回、21 日間貼付	本薬（爪白癬用製剤） 1,5,10% 及び基剤、 本薬（ 白癬用製剤） 1,5% 及び基剤、 脱イオン水、 0.2%ラウリル硫酸ナトリウム/ 55 例	皮膚刺激性
	DPSI-IDP-108-P1-02	第 I 相	健康成人	趾爪及び背部（皮膚）/ 1 日目 単回塗布 4～10 日目 1 日 1 回、反復塗布	本薬 10%/ 10 例	薬物動態、 安全性
	DPSI-IDP-108-P1-04	第 I 相	健康成人	背部及び肘前窩部（皮膚）/ 誘導期 21 日間貼付 負荷期 2 日間貼付 再負荷期 4 日間	本薬 10%及び基剤/ 239 例	皮膚刺激性
	DPSI-IDP-108-P1-03	第 I 相	爪真菌症患者	趾爪/ 1 日 1 回、28 日間塗布	本薬 10%/ 20 例	薬物動態、 安全性
	DPSI-IDP-108-P2-01	第 II 相	爪真菌症患者	趾爪 1 日 1 回、36 週間塗布	本薬 5% / 38 例 本薬 10% / 39 例 本薬 10%（半閉塞） / 36 例 基剤 / 22 例	薬物動態、 有効性、 安全性
	DPSI-IDP-108-P3-02	第 III 相	爪真菌症患者	趾爪/ 1 日 1 回、48 週間塗布	本薬 10% / 583 例 基剤 / 202 例	有効性、 安全性

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（5.3.3.1-1：KP-103-02 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

日本人健康成人男性〔目標例数 56 例（Step1：28 例、Step2：28 例）〕を対象に、本薬の単回又は反復貼付時の皮膚刺激性及び光感作性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化比較試験⁴⁰⁾が国内 1 施設で実施された（薬物動態については、「4.臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、（2）健康成人における検討、1）日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ（基剤）、1、5 及び 10%本薬液剤、0.2%ラウリル硫酸ナトリウム（陽性対照）並びに脱イオン水（陰性対照）各 0.2mLをそれぞれBRADY[®]（Skin Irritation Test Strips）に滴下し、BRADY[®]をStep1（パッチテスト及び光パッチテスト⁴¹⁾）では 48 時間⁴²⁾、Step2（パッチテスト）では 7 日間（24 時間ごとに交換）貼付することと設定された。

治験薬が貼付された 56 例全例が安全性解析対象集団とされた。

皮膚刺激性⁴³⁾について、Step1 ではグレード 2（中等度の紅斑）の皮膚刺激性が、パッチテストでは陽性対照群で 26 例、本薬群では 1% 1 例、5% 2 例及び 10% 2 例認められたものの、プラセボ群及び陰性対照群では認められなかった。また、光パッチテストでは陽性対照群で 26 例認められたのに対して、本薬群では 1% 0 例、5% 1 例及び 10% 1 例、プラセボ群及び陰性対照群ではいずれも 0 例であった。Step2 では、グレード 2（中等度の紅斑）の皮膚刺激性が陽性対照群 7 例に対して、本薬群では 1% 0 例、5% 2 例、10% 2 例、プラセボ群及び陰性対照群ではいずれも 0 例であり、グレード 3（重度の紅斑又は浮腫を伴う紅斑）の皮膚刺激性が陽性対照群 21 例に認められたが、その他の群ではいずれも

⁴⁰⁾ 本試験はパッチテストとして実施され、Step1 において、各被験者間でのパッチテスト及び光パッチテストを実施する部位の偏りを排除するため、被験者毎にパッチテスト実施側と光パッチテスト実施側を、脊椎を中心に左右どちらかに割付け、さらに、Step1 及び Step2 ともに、治験薬貼付部位の偏りを排除するため、治験薬貼付部位を 7 つに区切り、ブロック数を被験者 7 例毎、7 部位として 7 処置を割り付けるラテン方格法が用いられた。ラテン方格法による割付け内容は、バイアスを最小にするように、評価者及び被験者には、事後検査が終了するまで開示しないこととされた。

⁴¹⁾ 光パッチテストでは貼付 1 日後に UVA が 5 分間照射された。

⁴²⁾ 各治験薬はパッチテスト及び光パッチテスト用に両側に貼付された。

⁴³⁾ 皮膚刺激性は以下のとおり判定された。グレード 0（反応なし）、グレード 1（軽度の紅斑）、グレード 2（中等度の紅斑）、グレード 3（重度の紅斑あるいは浮腫を伴う紅斑）、グレード 4（小水疱、びらん、大水疱を伴う紅斑）。

0 例であった。

光感作性⁴⁴⁾について、Step1 のいずれの治験薬もPh±(パッチテスト実施側よりわずかに強い反応)以下であった。

有害事象⁴⁵⁾(臨床検査値異常変動を含む)は、Step1 で7.1%(2/28 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、挫傷、擦過傷及び失神寸前の状態各1 例(重複含む))、Step2 で10.7%(3/28 例、血中ビリルビン増加2 例及び血中トリグリセリド増加1 例)に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されており、軽度で回復している。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : DPSI-IDP-108-P1-01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

外国人健康成人(目標例数 35 例)を対象に、本薬の反復貼付時の皮膚刺激性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化比較試験⁴⁶⁾が海外 1 施設(米国)で実施された。

用法・用量は、1、5 及び 10%本薬液剤²⁴⁾並びにその基剤、1 及び 5%本薬 白癬用製剤並びにその基剤、0.2%ラウリル硫酸ナトリウム(陽性対照)又は脱イオン水(陰性対照)約 0.2mL を閉塞パッチ(Parke-Davis Rendi Bandages)に 1 日 1 回塗布し、21 日間反復貼付することと設定された。

試験に組み入れられた 55 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 18 例(ノンコンプライアンス 11 例、テープ皮膚炎 5 例、重篤な有害事象及び追跡不能各 1 例)を除く 37 例が皮膚反応の解析対象集団とされた。

皮膚反応の評価について、各治験薬の平均累積皮膚刺激性スコア(以下、「MCII」)⁴⁷⁾が算出された。結果は表 24 のとおりであった。

表 24 各治験薬を 21 日間反復貼付したときの MCII

	MCII (標準偏差)	MCII 分類 ^{a)}
1%本薬液剤	1.12 (0.64)	中等度の刺激性
5%本薬液剤	1.26 (0.70)	中等度の刺激性
10%本薬液剤	1.18 (0.57)	中等度の刺激性
本薬液剤基剤	1.04 (0.65)	中等度の刺激性
1%本薬 白癬用製剤	0.62 (0.44)	軽度の刺激性
5%本薬 白癬用製剤	1.03 (0.57)	中等度の刺激性
白癬用製剤基剤	0.37 (0.33)	軽度の刺激性
0.2%ラウリル硫酸ナトリウム	2.77 (0.46)	重度の刺激性
脱イオン水	0.30 (0.31)	軽度の刺激性

a) 軽度の刺激性 (0≤MCII<1)、中等度の刺激性 (1≤MCII<2)、重度の刺激性 (MCII>2)

有害事象⁴⁸⁾(臨床検査値異常変動を含む)は 52.7%(29/55 名)に認められ、治験薬との因果関係

⁴⁴⁾ 光感作性は以下のとおり判定された。Ph- (光アレルギーなし)、Ph± (パッチテスト実施側よりわずかに強い反応)、Ph+ (パッチテスト実施側よりかなり強い反応)、Ph++ (パッチテスト実施側より明らかに強い反応)、Ph+++ (パッチテスト実施側より極端に強い反応)、PhT (光毒性反応)。

⁴⁵⁾ 本試験における評価項目である皮膚刺激性、光感作性、光蕁麻疹の発現、テープによる皮膚刺激性、そう痒感及び灼熱感/刺痛感については、有害事象として取り扱われなかった。

⁴⁶⁾ 本試験はパッチテストとして実施され、治験薬 1 種につき左右肩甲骨間の背部(脊柱正中線を避ける)1 部位を割り当ててパッチを貼付し、24 時間後(金曜日に貼付した治験薬に関しては、72 時間後)に除去し、前回と同じ場所に同じ種類の治験薬を貼付することと設定され、治験薬貼付部位の偏りを排除するため、治験薬貼付部位を 9 つに区切り、ブロック数を被験者 12 例毎、9 部位として 9 処置を割り付けるラテン方格法が用いられた。ラテン方格法による割付け内容は、評価者及び被験者には、事後検査が終了するまで開示しないこととされた。

⁴⁷⁾ 21 日間の皮膚刺激性の反応スコア(脚注 43)の合計を貼付日数及び被験者数で除した値。

⁴⁸⁾ 貼付部位の反応は、貼付の中止につながる皮膚症状が有害事象とされた。

が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は 50.9%（28/55 名）に認められており、副作用は皮膚症状のみであった。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は 1 例（浮動性めまい及び副鼻腔障害）に認められ、中止されたが、転帰は回復であった。

3) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験試験（5.3.3.1-3 : DPSI-IDP-108-P1-04 試験< 年 月～ 年 月>）

外国人健康成人（目標例数 200 例）を対象に、本剤を反復貼付した時の接触感作性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化比較試験が海外 1 施設（米国）で実施された。

用法・用量は、誘導期には本剤又はプラセボ（基剤）約 0.2mL を閉塞パッチにて週 3 回、計 9 回左側背部に貼付、負荷期には本剤又は基剤約 0.2mL を閉塞パッチにて 48 時間右側背部に貼付することと設定された⁴⁹⁾。

試験に組み入れられた 239 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 32 例（ノンコンプライアンス 16 例、追跡不能 8 例、重篤な有害事象 3 例、選択基準違反 3 例等）を除く 207 例が負荷期における皮膚反応解析対象集団とされた。

負荷期における各被験者の皮膚反応⁵⁰⁾については、表 25 のとおりであった。

皮膚刺激性 スコア	本剤群（例）			基剤群（例）		
	48 時間後	72 時間後	96 時間後	48 時間後	72 時間後	96 時間後
0	78	105	168	126	120	162
0.5	96	88	36	76	59	40
1	33	14	3	5	28	5
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

例数

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 8.8%（21/239 例）に認められ、副作用は 0.8%（2/239 例、不快感及び灼熱感各 1 例）に認められた。

死亡例は認められなかった。その他重篤な有害事象が 5 例（冠動脈疾患、痙攣、消化管感染、肺炎及び感覚鈍麻各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、3 例（冠動脈疾患、痙攣及び肺炎）は中止された。転帰は感覚鈍麻が不明とされた以外は回復した。

4) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-4 : DPSI-IDP-108-P1-02 試験< 年 月～ 年 月>）

外国人健康成人（目標例数 10 例）を対象に、本剤の単回塗布時及び 7 日間反復塗布時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設（米国）で実施された。（薬物動態は、「4.臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>（2）健康成人における検討、2）外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験」の項参照）

用法・用量は、10 本の趾爪すべてに本剤計 0.420mL 又は背部皮膚に本剤 2.5mL を 1 日 1 回、1 日目及び 4～10 日目（7 日間）に塗布することと設定された。

⁴⁹⁾ 負荷期に治験薬によるアレルギー性接触皮膚炎が示唆された被験者 3 例には、再負荷期が実施され、背部に貼付（閉塞パッチ及び半閉塞パッチ）並びに肘前窩部に開放塗布された。

⁵⁰⁾ 皮膚反応は以下のとおり判定された。グレード 0（反応なし）、グレード 0.5（わずかに知覚可能な紅斑）、グレード 1（軽度の紅斑）、グレード 2（中等度の紅斑）、グレード 3（著しい紅斑）、グレード 4（重度の紅斑）。

試験に組み入れられた 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 60.0%（6/10 例）に認められ、副作用は 10.0%（1/10 例、発疹 1 例）に認められた。

死亡例、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 日本人爪真菌症患者を対象とした国内第 I 相反復投与試験（5.3.3.2-1：KP-103-03 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

日本人爪真菌症⁵¹⁾ 患者（目標例数 40 例）を対象に、5%本薬製剤¹²⁾ 又は本剤を反復塗布したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された（薬物動態は、「4.臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）患者における検討、1) 日本人爪真菌症患者を対象とした第 I 相反復投与試験」の項参照）。

用法・用量は、5%本薬製剤¹²⁾ 又は本剤を 1 日 1 回就寝前、左右の第 1 趾爪にそれぞれ 2 滴ずつ、その他の趾爪にそれぞれ 1 滴ずつ塗布することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。

本剤が投与された 41 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬 5%群 23.5%（4/17 例、節足動物刺傷 2 例、皮膚損傷及び四肢痛各 1 例）及び本薬 10%群 12.5%（3/24 例、節足動物刺傷、擦過傷及び鼻咽頭炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

6) 外国人爪真菌症患者を対象とした第 I 相反復投与試験（5.3.3.2-2：DPSI-IDP-108-P1-03 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

外国人爪真菌症⁵²⁾ 患者（目標例数 20 例）を対象に、本剤を反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 1 施設（米国）で実施された（薬物動態は、「4.臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）患者における検討、2) 外国人爪真菌症患者を対象とした第 I 相反復投与試験」の項参照）。

用法・用量は、10 本の趾爪すべての趾爪郭、趾爪床、趾爪下皮及び趾爪の周囲約 0.5cm までを完全に覆うように本剤を 1 日 1 回朝に塗布することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。

試験に組み入れられた被験者 20 例のうち、最初の本剤塗布前の中止例 1 例を除いた 19 例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、21.1%（4/19 例、上気道感染、皮膚裂傷、関節痛及び背部痛各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

また、局所皮膚反応⁵³⁾ について、発赤は 7 日目に軽度の発赤が報告された 1 例のみであり、腫脹又は小水疱形成が報告された被験者は認められず、治験薬塗布後に灼熱感及びそう痒感が報告された被験者は各評価時点で最大 2 例に認められた。

⁵¹⁾ 真菌学的検査（KOH 直接鏡検）及び臨床症状により、左右の第 1 趾爪の少なくともどちらか一方に爪真菌症を有する患者。

⁵²⁾ 重度の趾爪の爪真菌症（左右両方の第 1 趾爪の感染面積が 80%以上）かつ、第 1 趾爪以外の少なくとも 4 本の趾爪が爪真菌症、片方の第 1 趾爪が KOH 直接鏡検で陽性である被験者。

⁵³⁾ ベースライン時及び各来院時 [DPSI-IDP-108-P1-03 試験（5.3.3.2-2）：2 日目～追跡調査時、DPSI-IDP-108-P2-01 試験（5.3.5.1-1）：4～36 週目、DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）：4～48 週目] に、発赤及び腫脹は 4 段階のスコア（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で、灼熱感、そう痒感及び小水疱形成は「あり」又は「なし」で評価された。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 外国人爪真菌症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : DPSI-IDP-108-P2-01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

軽度～中等度の爪真菌症⁵⁴⁾ 患者 (目標例数 140 例 : 本薬群各 40 例、プラセボ群 20 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がメキシコの 11 施設で実施された (薬物動態については「4.臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 患者における検討、3) 外国人爪真菌症患者を対象とした第Ⅱ相試験」の項参照)。

用法・用量は、本薬 5、10%及びプラセボ群では、5、10%本薬液剤²⁴⁾ 又はプラセボ (基剤) を 1 日 1 回就寝前に趾爪郭、趾爪床、趾爪下皮、趾爪甲の下面 (爪甲離床症が存在する場合) を完全に覆うように各趾爪に治験薬を塗布することと設定された。また、本薬 10%半閉塞群では、10%本薬液剤²⁴⁾ を 1 日 1 回同様に塗布した後、塗布後約 10 分間乾燥させ、半閉塞ドレッシング (Bioclusive™ Transparent Film) を一晚 (約 6～10 時間) 使用することと設定された。いずれの投与群も投与期間は 36 週間とされた。

無作為化された 135 例 (本薬 10%半閉塞群 36 例、本薬 10%群 39 例、本薬 5%群 38 例及びプラセボ群 22 例) が intent to treat (以下、「ITT」) 集団とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 24、36 週目及び塗布終了 30 日後 (以下、「追跡調査時」) の完全治癒率⁵⁵⁾ は、表 26 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった ($p>0.05$ 、解析センター⁵⁶⁾ 及び塗布群を説明変数としたロジスティック回帰モデル)。

表 26 完全治癒率 (ITT 集団)

	完全治癒率 (%) (達成例数/評価例数)		
	24 週目	36 週目/早期中止	追跡調査
本薬 10%半閉塞群	0% (0/36 例)	22.2% (8/36 例)	22.2% (8/36 例)
本薬 10%群	2.6% (1/39 例)	12.8% (5/39 例)	25.6% (10/39 例)
本薬 5%群	2.6% (1/38 例)	10.5% (4/38 例)	15.8% (6/38 例)
プラセボ群	0% (0/22 例)	9.1% (2/22 例)	9.1% (2/22 例)

有害事象⁵⁷⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は、本薬 10%半閉塞群 69.4% (25/36 例)、本薬 10%群 76.9% (30/39 例)、本薬 5%群 65.8% (25/38 例) 及びプラセボ群 63.6% (14/22 例) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであった。副作用は、本薬 10%群 1 例 (嵌入爪) 及び本薬 5%群 2 例 (水疱、紅斑及び接触性皮膚炎各 1 例 (重複含む)) に認められた。

⁵⁴⁾ 軽度～中等度の爪真菌症 (爪の 20-50%が感染)、かつ、左右の第 1 趾爪の少なくとも一方 (対象爪) が遠位・側縁部爪甲下爪真菌症 (Distal and Lateral Subungual Onychomycosis : 以下、「DLSO」) と診断を受け、その状態が安定している又は悪化している被験者。

⁵⁵⁾ 対象爪の感染面積が 0% (目視) かつ対象爪から採取した検体の真菌学的検査が陰性 (KOH 直接鏡検陰性かつ真菌培養陰性) の場合に、「完全治癒」と判定された。

⁵⁶⁾ 「解析センター」は、DPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1) においては、単一医療機関の塗布群において治験実施計画書適合集団の被験者が少ない場合、各本薬群 4 例、プラセボ群 2 例になるように、登録数が最も少ない医療機関と最も多い医療機関を統合し、その統合したグループと定義された。また、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) においては、単一医療機関の塗布群において本剤群 9 名以上、プラセボ群に 3 名以上組み入れられていない場合、組み入れ数が最も少ない医療機関と最も多い医療機関を統合し、さらに統合が必要な場合、2 番目に少ない医療機関と 2 番目に多い医療機関を統合し、以下同様に行われ、その統合したグループと定義された。

⁵⁷⁾ 本試験では、局所刺激性は別途項目を設けて調査されており、局所刺激性に関連する事象は有害事象に含まれていない。

表 27 治験薬塗布後に発現したいずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本薬 10%半閉塞群	本薬 10%群	本薬 5%群	プラセボ群
評価例数	36 例	39 例	38 例	22 例
有害事象発現率	25 (69.4)	30 (76.9)	25 (65.8)	14 (63.6)
下痢	0 (0)	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (4.5)
インフルエンザ	5 (13.9)	6 (15.4)	8 (21.1)	3 (13.6)
尿路感染	2 (5.6)	3 (7.7)	0 (0)	1 (4.5)
背部痛	3 (8.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0)
頭痛	3 (8.3)	4 (10.3)	2 (5.3)	4 (18.2)

例数 (%)

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本薬 10%半閉塞群 3 例（裂孔ヘルニア、子宮ポリープ、背部痛/くも膜炎/神経根病変各 1 例）、本薬 10%群 1 例（乳頭腫ウイルス感染 1 例）、本薬 5%群 2 例（単径ヘルニア及び胃腸感染各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は 1 例（背部痛/くも膜炎/神経根病変）を除き回復している。中止に至った有害事象は、本薬 5%群 1 例（爪裂離 1 例）、本薬 10%群 1 例（四肢損傷 1 例）及びプラセボ群 1 例（味覚異常 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

各来院時において認められた局所皮膚反応⁵³⁾は、いずれの投与群においても 2 例以下であり、小水疱形成は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 日本人及び外国人爪真菌症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : DPSI-IDP-108-P3-01 試験<■年■月～■年■月>)

軽度～中等度の爪真菌症⁵⁸⁾患者（目標例数 800 例：本剤群 600 例及びプラセボ群 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国及びカナダの 74 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ（基剤）をすべての感染趾爪（趾爪廓、趾爪床、趾爪下皮及び爪甲離床症がある場合は趾爪甲下を治験薬で完全に覆うように）に、第 1 趾爪には 2 滴、その他の趾爪には 1 滴を 1 日 1 回夜就寝前に塗布することと設定され、投与期間は 48 週間と設定された。

無作為化された 870 例（本剤群 656 例及びプラセボ群 214 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。また、ベースライン後の評価を受けていない 4 例（本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例）を除く 866 例（本剤群 653 例及びプラセボ群 213 例）が安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与 52 週目の完全治癒率⁵⁵⁾は、本剤群 17.8% (117/656 例) 及びプラセボ群 3.3% (7/214 例) であり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた [$p < 0.001$ (解析センターを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、欠測値は LOCF 法により補完⁵⁹⁾)]。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 66.0% (431/653 例) 及びプラセボ群 61.0% (130/213 例) に認められ、副作用は本剤群 7.5% (49/653 例) 及びプラセボ群 2.3% (5/213 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 のとおりである。

⁵⁸⁾ 軽度～中等度の爪真菌症（爪の 20-50%が感染）かつ、左右の第 I 趾爪の少なくとも一方（対象爪）が DLSO と診断を受け、罹患趾爪が 6 個以下であり、かつ手指爪は罹患していない患者

⁵⁹⁾ 2 種の感度解析が実施され、投与 52 週目の完全治癒率は、欠測値を「治療不成功」とした感度解析においては本剤群 17.5% (115/656 例) 及びプラセボ群 3.3% (7/214 例)、欠測値を「完全治癒」とした感度解析においては本剤群 30.3% (199/656 例) 及びプラセボ群 16.8% (36/214 例) であり、いずれの感度解析においても統計学的に有意な差が認められた [$p < 0.001$ (解析センターを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)]。

表 28 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	653 例	213 例	653 例	213 例
発現例数	431 (66.0)	130 (61.0)	49 (7.5)	5 (2.3)
適用部位皮膚炎	23 (3.5)	0 (0)	22 (3.4)	0 (0)
適用部位小水疱	13 (2.0)	0 (0)	12 (1.8)	0 (0)
毛包炎	5 (0.8)	5 (2.3)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	16 (2.5)	8 (3.8)	0 (0)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	78 (11.9)	25 (11.7)	1 (0.2)	0 (0)
副鼻腔炎	30 (4.6)	4 (1.9)	0 (0)	0 (0)
足部白癬	7 (1.1)	6 (2.8)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	38 (5.8)	13 (6.1)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	12 (1.8)	8 (3.8)	0 (0)	0 (0)
処置による疼痛	10 (1.5)	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)
関節痛	13 (2.0)	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)
背部痛	16 (2.5)	6 (2.8)	0 (0)	0 (0)
頭痛	15 (2.3)	5 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.9)
接触性皮膚炎	19 (2.9)	4 (1.9)	0 (0)	0 (0)
湿疹	22 (3.4)	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)
嵌入爪	17 (2.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
高血圧	17 (2.6)	10 (4.7)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

死亡は本剤群 1 例（自殺既遂 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本剤群 24 例（骨関節炎、心筋梗塞及び頭蓋内動脈瘤各 2 例、横紋筋融解、狭心症、片頭痛/肺炎、多発性骨髄腫/アミロイドーシス、悪性黒色腫、膵炎、兎径ヘルニア/過敏性腸症候群、脳血管発作、手首関節骨折、子宮平滑筋腫、頻脈、冠動脈疾患/前立腺腫大、腸間膜線維症、基底細胞癌、出血性胃潰瘍、足関節部骨折、急性精神病、良性前立腺肥大症各 1 例）及びプラセボ群 6 例（関節炎、多発骨折、前立腺癌、非心臓性胸痛、ブドウ球菌感染及び膀胱移行上皮癌各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。転帰は、本剤群の片頭痛、多発性骨髄腫/アミロイドーシス、頭蓋内動脈瘤、急性精神病及び膵炎各 1 例を除き回復した。中止に至った有害事象は、本剤群 3.2% (21/653 例) 及びプラセボ群 0.5% (1/213 例) に認められた。

2) 外国人爪真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : DPSI-IDP-108-P3-02 試験 : < 年 月～年 月>)

軽度～中等度の爪真菌症患者⁵⁴⁾（目標例数 800 例：本剤群 600 例及びプラセボ群 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダの 44 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボ（基剤）をすべての感染趾爪（趾爪廓、趾爪床、趾爪下皮及び爪甲離床症がある場合は趾爪甲下を治験薬で完全に覆うように）に、第 1 趾爪には 2 滴、その他の趾爪には 1 滴を 1 日 1 回夜就寝前に塗布することと設定された。投与期間は 48 週間と設定された。

無作為化された 785 例のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例）を除く 781 例（本剤群 580 例及びプラセボ群 201 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。ITT 集団からベースライン後の評価を受けていない 7 例（本剤群 6 例及びプラセボ群 1 例）を除く 774 例（本剤群 574 例及びプラセボ群 200 例）が安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である投与 52 週目の完全治癒率⁵⁵⁾は、本剤群 15.2% (88/580 例) 及びプラセボ群 5.5% (11/201 例) であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ

た ($p<0.001$:解析センターを層としたCochran-Mantel-Haenszel検定、欠測値はLOCF法により補完)⁶⁰⁾。

有害事象は、本剤群 64.5% (370/574 例) 及びプラセボ群 58.5% (117/200 例) に認められ、副作用は、本剤群 5.1% (29/574 例) 及びプラセボ群 4.5% (9/200 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 29 のとおりである。

表 29 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	574 例	200 例	574 例	200 例
発現例数	370 (64.5)	117 (58.5)	29 (5.1)	9 (4.5)
気管支炎	14 (2.4)	3 (1.5)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	63 (11.0)	15 (7.5)	1 (0.2)	1 (0.5)
副鼻腔炎	17 (3.0)	5 (2.5)	0 (0)	0 (0)
足部白癬	4 (0.7)	6 (3.0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	35 (6.1)	11 (5.5)	1 (0.2)	0 (0)
尿路感染	12 (2.1)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (1.9)	5 (2.5)	0 (0)	0 (0)
関節痛	18 (3.1)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	19 (3.3)	7 (3.5)	0 (0)	0 (0)
頭痛	25 (4.4)	7 (3.5)	1 (0.2)	0 (0)
高血圧	11 (1.9)	5 (2.5)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

死亡は本剤群に 1 例 [肺扁平上皮癌 (病期不明) 1 例] に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は本剤群 20 例 (骨関節炎、低血糖症、糖尿病/貧血、滑液嚢腫、低ナトリウム血症、四肢膿瘍/癰疽、関節痛/肺塞栓症、心房細動、前立腺炎、腸閉塞、胆石症、心筋症、失神、網膜剥離、腸重積症/十二指腸閉塞、前立腺癌、肺の悪性新生物、肺塞栓症/肺梗塞、肺塞栓症/不安定狭心症/冠動脈疾患、胆嚢炎各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (自然流産 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。転帰は、本剤群の低ナトリウム血症、関節痛、前立腺癌、肺の悪性新生物及び肺塞栓症各 1 例で未回復であり、それ以外は回復であった。

中止に至った有害事象は本剤群 1.9% (11/574 例) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (DPSI-IDP-108-P3-01 試験) による評価について

機構は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) は日本を含む国際共同治験として実施されていることについて、以下の点について検討した結果、実施された国際共同第Ⅲ相試験 (DPSI-IDP-108-P3-01 試験) の試験成績をもとに、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

- ① 本剤は外用剤であり、内因性の民族的要因の影響を受けにくいと考えられること
- ② 国内外における爪白癬の診断法及び治療法に大きな差異は認められないこと⁶¹⁾
- ③ 爪白癬の原因菌について、国内外ともに 70～85%が *T. rubrum*、15～25%が *T. mentagrophytes* であると報告されており⁶²⁾、第Ⅲ相試験 (DPSI-IDP-108-P3-01 試験及びDPSI-IDP-108-P3-02 試験)

⁶⁰⁾ 2 種の感度解析が実施され、投与 52 週目の完全治癒率は、欠測値を「治療不成功」とした感度解析においては本剤群 14.0% (81/580 例) 及びプラセボ群 4.5% (9/201 例) であり、欠測値を「完全治癒」とした感度解析においては本剤群 29.5% (171/580 例) 及びプラセボ群 25.9% (52/201 例) であり、欠測値を「治療不成功」とした感度解析において統計学的に有意な差が認められ ($p<0.001$)、欠測値を「完全治癒」とした感度解析における p 値は 0.319 であった (解析センターを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

⁶¹⁾ 渡辺晋一他, *日皮会誌*, 119(5): 851-862, 2009, Roberts DT et al, *Br J Dermatol*, 148(3): 402-410, 2003

⁶²⁾ 日本医真菌学会疫学調査委員会, *真菌誌*, 47(2): 103-111, 2006, Ghannoum MA et al, *J Am Acad Dermatol*, 43(4): 641-648, 2000, Roberts DT et al, *Br J Dermatol*, 148(3): 402-410

における国内外における臨床分離株のMIC₉₀⁶³⁾ は、国内及び海外いずれも、*T. rubrum*及び*T. mentagrophytes*でそれぞれ 0.008 及び 0.015µg/mLであり、国内外で大きな差異は認められなかったこと（「3.非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro*抗真菌活性、③ 臨床分離株に対する抗真菌活性」の項参照）

④ 国内外で爪中本薬濃度及び血中本薬濃度に大きな差異は認められず、KP-103-03 試験（5.3.3.2-1）において、日本人爪真菌症患者において、本薬 10%液剤投与時の爪中濃度が原因菌（*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes*）の MIC₉₀ を大きく上回っていたこと（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）患者における検討、1）日本人爪真菌症患者を対象とした第 I 相反復投与試験」の項参照）

（2）有効性について

機構は、以下の検討項目の議論を踏まえ、本剤の爪真菌症に対する有効性は示されたと判断した。なお、提出された臨床試験成績では、白癬菌以外の真菌に対する有効性は十分に検討されていないことから、本剤の効能・効果を「爪真菌症」とすることの適切性については、「（5）効能・効果について」の項で議論する。

有効性に関する機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1）日本人における臨床的有效性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（DPSI-IDP-108-P3-01 試験）における有効性について、主要評価項目である投与 52 週目の完全治癒率⁵⁵⁾ は、表 30 のとおりであることを確認した。

表 30 DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）における投与 52 週目の完全治癒率（ITT 集団）

	完全治癒率（%）（達成例数/評価例数）		p 値 ^{a)}
	本剤群	プラセボ群	
主解析 ^{b)}	17.8%（117/656 例）	3.3%（7/214 例）	p<0.001
欠測値を「治療不成功」とした感度解析	17.5%（115/656 例）	3.3%（7/214 例）	p<0.001
欠測値を「完全治癒」とした感度解析	30.3%（199/656 例）	16.8%（36/214 例）	p<0.001

a) 解析センターを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 欠測値は LOCF 法により補完

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（DPSI-IDP-108-P3-01 試験）における日本人と外国人の有効性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）における日本人及び外国人での投与 52 週目の完全治癒率は、表 31 のとおりであり、日本人での本剤群及びプラセボ群で完全治癒率が高い傾向が認められたものの、日本人部分集団と外国人部分集団における本剤群とプラセボ群の完全治癒率の群間差は同程度であったことから、日本人患者と外国人患者における本剤の有効性に大きな差異はないと考える。また、米国及びカナダで実施した DPSI-IDP-108-P3-02 試験（5.3.5.1-3）における投与 52 週目の完全治癒率⁵⁵⁾ も DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）と同様であった。

⁶³⁾ MIC：当該菌株において 80%以上の発育阻止が認められる濃度と定義、MIC₉₀：測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

表 31 DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) における 52 週目の完全治癒率の部分集団解析

試験番号	DPSI-IDP-108-P3-01 試験				DPSI-IDP-108-P3-02 試験	
地域	日本		米国・カナダ		米国・カナダ	
塗布群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	184	59	472	155	580	201
52 週目の完全治癒率 (%)	28.8 (53/184 例)	11.9 (7/59 例)	13.6 (64/472 例)	0.0 (0/155 例)	15.2 (88/580 例)	5.5 (11/201 例)
群間差 [95%信頼区間] (%)	16.9 [6.41, 27.47]		13.6 [10.47, 16.65]		9.7 [5.41, 13.99]	

機構は、以下のとおり考える。

DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) において、主要評価項目である投与 52 週目の完全治癒率について、プラセボ (基剤) に対する本剤の優越性が検証されたと判断できることから、本剤の有効性は示されたと考える。

また、日本人を含む DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) において、日本人部分集団と外国人部分集団を比較したところ、日本人部分集団における本剤群及びプラセボ群の完全治癒率について、外国人部分集団よりも高い傾向が認められているが、いずれの部分集団においても、本剤群とプラセボ群との群間差は同様であり、日本人における臨床的な有効性は示されていると考える。

2) 本剤の真菌学的効果について

申請者は、本剤の真菌学的効果について、以下のとおり説明している。

第Ⅲ相試験 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3)] における原因菌別の真菌学的治癒率⁶⁴⁾は表 32 のとおりであり、いずれの試験においても真菌学的治癒率は本剤群でプラセボ群より高かった。なお、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) における真菌学的治癒率は、日本人部分集団で本剤群 57.1% (105/184 例) 及びプラセボ群 30.5% (18/59 例)、外国人部分集団で本剤群 54.4% (257/472 例) 及びプラセボ群 11.6% (18/155 例) であり、国内外ともに本剤群で高い傾向が認められた。

表 32 DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) における原因菌別の真菌学的治癒率

試験番号		DPSI-IDP-108-P3-01		DPSI-IDP-108-P3-02	
塗布群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数		656	214	580	201
真菌学的治癒率		55.2 (362/656)	16.8 (36/214)	53.4 (310/580)	16.9 (34/201)
原因菌種	<i>T. rubrum</i>	52.3 (316/604)	13.1 (25/191)	51.6 (279/541)	14.5 (28/193)
	<i>T. mentagrophytes</i>	87.2 (41/47)	50.0 (11/22)	87.9 (29/33)	— (6/8) ^{b)}
	<i>E. floccosum</i>	— (5/5) ^{b)}	(0/0)	— (1/4) ^{b)}	(0/0)
	その他の皮膚糸状菌	(0/0)	(0/0)	— (2/2) ^{b)}	(0/0)
	皮膚糸状菌以外の真菌 ^{a)}	(0/0)	— (0/1) ^{b)}	— (1/2) ^{b)}	(0/0)

真菌学的治癒率 (%) (真菌学的治癒の認められた例数/被験者数)

a) 真菌培養において、皮膚糸状菌陽性であることが組み入れ基準とされたが、組み入れられた被験者。

b) 被験者数が 10 未満の場合、真菌学的治癒率は算出しない。

機構は、以下のとおり考える。

第Ⅲ相試験 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3)] において、白癬菌 [*Trichophyton* 属 (*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes*)] が原因菌とされた被験者における真菌学的治癒率は、プラセボと比較して本剤で高い傾向が認められており、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) における真菌学的治癒率は、日本人部分集団でも外国人部分集団と同様に高い傾向が認められていることから、本剤の白癬菌に対する有効性は確認できたと考える。

⁶⁴⁾ 真菌学的検査が陰性 (KOH 直接鏡検陰性かつ真菌培養検査陰性) の場合に、真菌学的治癒と判断した。

3) 重症患者における本剤の有効性について

機構は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) において組み入れられた被験者は、対象爪の感染面積の最大値が 50%の軽症～中等症までの被験者であったことから、重症患者における本剤の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) では、趾爪の感染面積が 50%を超える場合を重症、50%以下を軽症～中等症と考え、爪の生え変わり時間 (12 カ月以上) を勘案し、48 週間の塗布期間で完全治癒が見込める感染面積が 20～50%の軽症～中等症の爪真菌症患者を組み入れ対象として設定した。したがって、重症爪真菌症患者における本剤の有効性は検討されていない。しかしながら、組み入れ時に感染面積が 50%であった被験者における本剤の完全治癒率は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) で 11.3% (17/151 例)、DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) で 12.7% (17/134 例) であり、全集団の完全治癒率 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) : 17.8% (117/656 例) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) : 15.2% (88/580 例)] と比較してやや低いものの、本剤による治療効果は認められた。また、KP-103-03 試験 (5.3.3.2-1) では、有効性は検討されていなかったものの、感染面積を問わず爪真菌症患者が組み入れられており、感染面積が 50%を超える被験者であっても爪中本薬濃度は主要な原因菌である白癬菌の MIC を超えていた。以上を踏まえると、重症爪真菌症患者についても本剤の効果は期待できると考える。さらに、DPSI-IDP-108-P1-03 試験 (5.3.3.2-2) では感染面積 80%以上の重症爪真菌症患者における薬物動態が検討されているが、本剤の血中移行性は健康爪に塗布した場合と大きな差異はなく、全身的な安全性にも問題はないものと考ええる。

以上より、本剤は重症爪真菌症患者に対しても有効性が期待できると考えることから、投与対象患者を重症度により限定する必要はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内外のガイドライン⁶¹⁾において、爪白癬に対する治療は原則、内服療法が推奨されていること、本剤の臨床試験で組み入れられた被験者は、爪の混濁率が 50%までの軽症～中等症の被験者であり、爪半月 (爪母基) への感染のない被験者であったこと、海外成書においても爪母基への感染が認められた場合には内服治療が推奨されていることから⁶⁵⁾、重症例について、本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 投与部位反応について

申請者は、本剤の投与により多く認められた投与部位反応について、以下のとおり説明している。

第Ⅲ相試験 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3)] において、塗布部位に発現した有害事象⁶⁶⁾は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で多

⁶⁵⁾ Goldsmith L et al, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th ed*, 2295-2296, 2012

⁶⁶⁾ 有害事象の発現を治験責任 (分担) 医師が確認した際、発現部位が「塗布部位」(治験薬を塗布した趾爪及びその周囲と定義された) に該当すると判断された有害事象が「塗布部位に発現した有害事象」として集計された。

く認められたが、認められた事象のほとんどが軽度～中等度であり、ほとんどの転帰は回復であった。

表 33 塗布部位に発現した有害事象（いずれかの群で3例以上認められた事象）

塗布群	DPSI-IDP-108-P3-01 試験		DPSI-IDP-108-P3-02 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	653 例	213 例	574 例	200 例
有害事象発現率	66 (10.1)	6 (2.8)	30 (5.2)	6 (3.0)
適用部位皮膚炎	23 (3.5)	0 (0)	4 (0.7)	1 (0.5)
適用部位紅斑	5 (0.8)	0 (0)	6 (1.0)	0 (0)
適用部位刺激感	3 (0.5)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
適用部位疼痛	7 (1.1)	0 (0)	6 (1.0)	1 (0.5)
適用部位そう痒感	4 (0.6)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)
適用部位小水疱	13 (2.0)	0 (0)	7 (1.2)	0 (0)
適用部位湿疹	3 (0.5)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
適用部位腫脹	3 (0.5)	0 (0)	5 (0.9)	0 (0)
適用部位皮膚剥脱	3 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.7)	0 (0)
嵌入爪	9 (1.4)	0 (0)	5 (0.9)	0 (0)
爪甲脱落症	1 (0.2)	0 (0)	3 (0.5)	0 (0)
爪囲炎	3 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

第Ⅲ相試験 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3)] において、中止に至った塗布部位の有害事象発現例は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 19 例及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) 7 例に認められ、いずれも本剤群で発現し、治験薬との因果関係は否定されていないが、1 例を除き回復した。

機構は、以下のとおり考える。

本剤塗布により、塗布部位での反応は一定の割合で認められるものの、その多くは軽度～中等度であり、ほとんどの被験者で回復していることから、臨床特段の問題はないと考える。しかしながら、非臨床試験では、本剤は皮膚刺激作用を有すると判断されていること（「3.非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (6) 局所刺激性試験、1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び 2) ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験」の項参照）を踏まえると、本剤の投与に際しては、爪局所だけに塗布することが重要であり、皮膚に付着した場合には、速やかに拭き取る等の対応が必要と考える。なお、投与部位での反応の発現状況等については、製造販売後にも引き続き情報を収集すべきと考える。

2) 日本人における安全性について

申請者は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) における日本人の安全性について以下のとおり説明している。

DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) において、日本人部分集団と外国人部分集団における有害事象及び副作用の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 DPSI-IDP-108-P3-01 試験の日本人部分集団と外国人部分集団の有害事象発現率

地域	日本		米国・カナダ	
塗布群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	184 例	59 例	469 例	154 例
有害事象	124 (67.4)	42 (71.2)	307 (65.5)	88 (57.1)
副作用	17 (9.2)	0 (0)	32 (6.8)	5 (3.2)
重篤な有害事象	7 (3.8)	0 (0)	18 (3.8)	6 (3.9)
中止に至った有害事象	11 (6.0)	0 (0)	10 (2.1)	1 (0.6)
塗布部位に発現した有害事象 ⁶⁶⁾	34 (18.5)	6 (10.2)	32 (6.8)	0 (0)

例数 (%)

日本人部分集団と外国人部分集団の有害事象の発現率はほぼ同程度であり、日本人部分集団の本剤群で発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎 17.9% (33/184 例)、湿疹 9.8% (18/184 例)、適用部位皮膚炎 8.7% (16/184 例) 及び接触性皮膚炎 7.1% (13/184 例) 等であった。

また、塗布部位に発現した有害事象⁶⁶⁾の発現率は、外国人部分集団と比較して日本人部分集団でやや高い傾向が認められ、個別の事象としては、適用部位皮膚炎の発現率が外国人部分集団 [本剤群 1.5% (7/469 例) 及びプラセボ群 0% (0/154 例)] と比較して、日本人部分集団 [本剤群 8.7% (16/184 例) 及びプラセボ群 0% (0/59 例)] で比較的高い傾向が認められた。日本人部分集団で適用部位皮膚炎が多く認められた要因として、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) では、局所の皮膚反応に関して、治療を要した場合は有害事象として取り扱うことと規定しており、本邦では皮膚反応に対し、積極的に治療が行われたことによると考えられている。また、塗布部位の局所皮膚反応⁵³⁾には、日本人部分集団と外国人部分集団で大きな差異は認められなかったことから、本剤による皮膚刺激性は民族間で大きな差異はないと考えられた。

また、中止に至った有害事象の多くは塗布部位の皮膚症状であり、副作用と判断された。中止に至った有害事象の重症度に日本人と外国人で大きな違いは認められず、皮膚反応に民族間差はないものと考えられるが、治験薬の副作用とみられる症状が発現した際に、日本の医療環境ではより慎重に治験の中止が選択されたものと推測した。

機構は、日本人で投与部位反応が多く認められているが、塗布部位の局所皮膚反応は日本人と外国人で大きな差異は認められていないことから、本剤の安全性について、日本人に特有な懸念点はないと考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、本剤の濃度を 10%とし、用法を 1 日 1 回罹患爪全体に塗布することと設定した根拠について、以下のとおり説明した。

- ・ *in vitro* ヒト爪白癬モデルを用いた非臨床試験において、2.5 及び 5%本薬製剤¹²⁾並びに本剤における爪内菌数減少効果を検討した結果、本薬 10%群で最も高い効果が認められたこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗真菌活性、⑥*in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果」の項参照)
- ・ モルモット爪白癬モデルを用いた非臨床試験において、本剤を 1 日 1 回、4 週間反復爪塗布した結果、無処置対照群と比較して爪内菌数を有意に減少させたこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 効力を裏付ける試験、2) *in vivo* 抗真菌活性、①モルモット爪白癬モデルにおける治療効果」の項参照)
- ・ 爪真菌症の代表的な原因菌種である *Trichophyton* 属 (*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes*) の MIC (最大値) は、標準株 0.13µg/mL 及び臨床分離株 0.03µg/mL であり (「3. 非臨床に関する資料、

(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗真菌活性」の項参照)、罹患の有無や厚さの異なる爪を用いて検討された KP-103-03 試験 (5.3.3.2-1) で得られた爪中本薬濃度の最低値である 590.0µg/mL (5%滴下群、健康爪の第 1 趾爪、滴下開始後 2 週) であっても MIC 値の 200～800 倍以上の濃度であったこと

- ・ DPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1) において投与 4 週から 36 週まで血漿中本薬濃度に大きな変化は認められておらず、KP-103-03 試験 (5.3.3.2-1) において血漿中本薬濃度は爪中濃度と比較して低い推移を示したこと (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 患者における検討」の項参照)
- ・ DPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1) において、5 及び 10%本薬液剤²⁴⁾ を 1 日 1 回 36 週間塗布した結果、追跡調査時 (塗布終了 30 日後) の完全治癒率は、本薬 10%群で本薬 5%群よりも高く、安全性についても、本薬 10%群で臨床的に問題となる事象は認められなかったこと
- ・ 1 日の塗布回数が増加することにより、患者のコンプライアンスは低下することが想定され、コンプライアンスの観点から 1 日 1 回塗布の用法が望ましいと考えられること

以上より、本剤の濃度を 10%、用法・用量を 1 日 1 回塗布することと設定し、第Ⅲ相試験 [DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3)] が実施され、プラセボ (基剤) に対する本剤の優越性が検証されたこと及び本剤 10%群で臨床的に問題となる有害事象は認められなかったことから、申請用法・用量を「1 日 1 回就寝前に投与すること」と設定した。

機構は、DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (5.3.5.1-2) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (5.3.5.1-3) において本剤の有効性が示され、安全性に特段の問題は認められなかったことから、本剤の濃度を 10%とし、用法・用量を 1 日 1 回塗布とすることに問題はないと判断した。

(5) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果が「爪真菌症」とされているが、白癬菌 (*Trichophyton* 属) 以外の真菌に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の *in vitro* 抗真菌活性について、本剤は爪真菌症の代表的な原因菌種である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* 以外に、表在性真菌症の原因となる各種菌種に対しても、広い抗真菌スペクトラムを有するとともに、総じて、その活性は国内既承認の経口抗真菌薬と同等以上であったことから、有効性は期待できると考える (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗真菌活性」の項参照)。

また、KP-103-03 試験 (5.3.3.2-1) において、本剤を 4 週間滴下した際の爪中本薬濃度は、いずれの菌種における MIC₉₀ (最小値～最大値は ≤0.0020～2.0µg/mL) も十分に超えており、有効性が期待できる濃度であったこと (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 患者における検討、1) 日本人爪真菌症患者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験」の項参照)、ケラチンに吸着した本薬は、他剤と比較して遊離しやすく、爪への透過性が良好であることから (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 抗真菌活性、④ケラチンに対する親和性及び⑤ヒト爪透過性」の項参照)、本剤は爪真菌症における原因菌が存在する爪甲下に到達しやすく、爪甲下で高い活性を発揮すると考えられる。

臨床試験における有効性については、DPSI-IDP-108-P2-01 試験 (5.3.5.1-1)、DPSI-IDP-108-P3-01

試験（5.3.5.1-2）及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験（5.3.5.1-3）において、白癬菌以外が原因菌であった被験者は 12 例に認められ、内訳は、*E. floccosum* が 9 例（*T. rubrum*/*E. floccosum* 混在の 1 例を含む）、*T. rubrum*/*Candida* 混在、*C. glabrata* 及び *C. krusei* 各 1 例であった。

E. floccosum が原因菌であった被験者は、全例で本剤が塗布され、完全治癒に至った被験者は認められなかったが、7/9 例で感染面積が減少した。また、カンジダ属が原因菌であった被験者 3 例では、*T. rubrum*/*Candida* 混在例で本剤が塗布され、48 週で完全治癒に至っており、*C. glabrata* 及び *C. krusei* の各 1 例は、いずれも治験開始後 53 日目及び 31 日目に中止していた。

以上より、本剤は爪真菌症の原因菌に対しても、有効性が得られると考えられたことから、本剤の効能・効果として「爪真菌症」を設定することが適切と判断した。

機構は、以下のとおり考える。

DPSI-IDP-108-P2-01 試験（5.3.5.1-1）、DPSI-IDP-108-P3-01 試験（5.3.5.1-2）及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験（5.3.5.1-3）において、白癬菌 [*Trichophyton* 属（*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes*）] 以外が原因菌であった被験者は 12 例であり、白癬菌以外の真菌による爪真菌症への投与例は極めて限られており、本剤の有効性及び安全性の評価は十分に行われていないことを踏まえ、本剤の効能・効果は「爪白癬」とすることが適切であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

（6）本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的な位置付けについて、以下のとおり説明している。

現在、本邦において、爪真菌症に対して経口抗真菌薬（ITCZ 及び TBF）の内服療法のみが承認されており、「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」⁶⁷⁾においても、爪白癬に関する治療法は内服療法を原則としているが、これらの経口抗真菌薬には肝障害の副作用や薬物相互作用に関する懸念があり、特に高齢者や合併症を多く抱える患者では使用が敬遠されており、爪白癬患者の約 63%では、有用な外用薬がないにもかかわらず、外用薬単独での治療が試みられているとの報告がある¹⁾。したがって、安全性に対する懸念が高くなく、爪真菌症に対して外用で使用する新たな治療薬が望まれている。また、爪真菌症の治療に関する海外ガイドライン⁶⁸⁾ 及び成書⁶⁵⁾ において、経口抗真菌薬及び外用剤の併用投与が有用な場合もあるとされており、本邦においても、このような患者においては、本剤と ITCZ 又は TBF が併用投与されることも想定されるが、これらの経口抗真菌薬との間に CYP 阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）他剤との薬物相互作用について」の項参照）。

本剤は、爪への浸透性が高く、爪中及び爪床で高い抗真菌活性を発揮すると考えられること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験」の項参照）から、爪真菌症に対して外用で治療効果を得ることが期待でき、経口抗真菌薬で認められている肝障害等の全身性の副作用を回避でき、血漿中への移行も低いことから、薬物相互作用を回避できる可能性が高いと考えられ、爪真菌症における新たな治療選択肢となり得ると考える。

⁶⁷⁾ 渡辺晋一他、*日皮会誌*, 119(5): 851-862, 2009

⁶⁸⁾ Roberts DT et al, *Br J Dermatol*, 148(3): 402-410, 2003

機構は、本剤は爪白癬に対し有効性が示された初めての外用剤であり、爪白癬に対する新たな治療の選択肢となり得ると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用成績調査について、以下のとおり説明した。

＜使用成績調査＞

目的：使用実態下における爪真菌症患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性を患者背景要因別の検討により確認

対象：本剤の投与を受けた爪真菌症患者

調査方法：中央登録方式

観察期間：本剤投与開始後 52 週間まで

目標例数：1,000 例以上の登録により、安全性解析対象例として少なくとも 600 例を収集

主な調査項目：患者背景因子、本剤による治療経過、併用薬剤・併用療法、対象爪（有効性観察部位）の選定、観察項目（使用実態下の観察・検査）、臨床検査、安全性〔本剤投与中に発現した有害事象（臨床症状、投与局所の異常所見及び臨床検査値異常）〕並びに有効性〔対象爪に対する投与終了の判断材料と判断（観察・検査）結果〕

機構は、申請者の提示した調査内容に加えて、経口抗真菌薬との併用投与時の安全性、本剤に対する感受性の推移等についても情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の爪白癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本剤は 1 日 1 回投与の外用剤であり、爪白癬における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

また機構は、本剤の効能・効果については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 4 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名] クレナフィン爪外用液 10%
[一 般 名] エフィナコナゾール
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 23 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）有効性及び重症患者への投与について

有効性に対する機構の判断について（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）有効性について」の項参照）、同意が得られたが、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 本邦において経口抗真菌薬が漫然と長期間投与される使用実態を踏まえ、治癒が見込める適切な患者に本剤を投与することとし、改善が認められない患者に対して本剤が漫然と投与されないよう、使用に制約を設ける必要があると考える。
- 本剤の国際共同第Ⅲ相試験は軽症～中等症患者を対象に実施されており、重症例が対象に含まれていない旨を注意喚起する必要がある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、「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」及び「重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（臨床成績の項参照）」旨を添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で、「本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（48 週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない）」旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起するとともに、本剤の投与対象となる患者及び使用方法が医師等の医療従事者に適切に伝わるように情報提供資料を作成するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

（2）効能・効果について

申請効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）効能・効果について」の項参照）、専門委員

の同意が得られたことから、効能・効果における適応症を「爪白癬」、適応菌種を「皮膚糸状菌（トリコフィトン属）」とするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(3) 製造販売後調査について

機構は、「審査報告（1）、Ⅱ．4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査において、以下の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

- 経口抗真菌薬との併用投与時の有効性及び安全性
- 爪真菌症のタイプ別の有効性について
- 本薬に対する皮膚糸状菌の臨床分離株の感受性の推移について

また、以下の点についても製造販売後調査で情報収集し、考察するよう申請者に求めた。

- 既存の抗真菌外用薬との奏効率の差異について
- 本剤が無効と判断された時期について
- 本剤が用いられた症例の再発率及び経口抗真菌薬との比較について
- 皮膚感作性の推移について
- 本剤のコンプライアンス（遵守率）について
- 48 週を超える投与がなされた場合、当該患者における本剤の有効性及び安全性について
- 経口抗真菌薬治療後の再発例における本剤の有効性及び安全性について

申請者は、以上について了解し、製造販売後調査を表 35 のとおり実施する旨を説明した。なお、使用成績調査における目標症例数については、国際共同第Ⅲ相試験（DPSI-IDP-108-P3-01 試験）及び海外第Ⅲ相試験（DPSI-IDP-108-P3-02 試験）において、本剤との関連性が否定できない全身的な副作用は認められず、発現した副作用の多くは皮膚関連の事象であり、両試験で本剤群に比較的良好に認められた副作用は適用部位皮膚炎 [3.4% (22/653 例) 及び 0.7% (4/574 例)] であったことから、本剤の安全性を検討する上で皮膚炎を含む適用部位の事象に注目すべきと考え、適用部位の副作用の最小発現頻度が 0.2%（副作用発現例数 1 例、適用部位湿疹等）であることから、発現率 0.2%の副作用を 95%の確率で検出可能な調査症例数を 1500 例と算出し、上記検討事項についても情報収集し、検討を行う旨を説明した。

表 35 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	使用実態下における爪白癬患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性を（患者背景要因別の検討により）確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与を受けた爪白癬患者
調査期間（観察期間）	5 年間（投与期間を含めた観察期間として、最長 78 週間まで）
予定症例数	1500 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	患者背景因子、本剤による治療経過、併用薬剤・併用療法、対象爪（有効性観察部位）の選定、観察項目（使用実態下の観察・検査）、臨床検査、安全性 [本剤投与中に発現した有害事象（臨床症状、投与局所の異常所見及び臨床検査値異常）] 並びに有効性 [対象爪に対する投与終了の判断材料と判断（観察・検査）結果]
特定使用成績調査	
目的	本剤に対する皮膚糸状菌（トリコフィトン属）臨床分離株の感受性の経年変化について検討する。
収集菌種・目標菌株数	爪白癬患者より分離された皮膚糸状菌（ <i>T. rubrum</i> 及び <i>T. mentagrophytes</i> ）臨床分離株 50 株
調査予定期間	発売開始後 3 年目及び 6 年目に各 1 年間

機構は、以上の製造販売後調査計画の骨子（案）について特段の問題はないと判断した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・用量] 1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。