

## 審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ルコナック爪外用液5%  
[一 般 名] ルリコナゾール  
[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 2 月 27 日

### [審議結果]

平成 27 年 11 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 4 年、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。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 11 月 11 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] ルコナック爪外用液 5%
- [一般名] ルリコナゾール
- [申請者名] 佐藤製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 2 月 27 日
- [剤形・含量] 1g 中にルリコナゾール 50mg を含有する外用液剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (5) 新剤形医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 11 月 11 日

[販 売 名] ルコナック爪外用液 5%

[一 般 名] ルリコナゾール

[申 請 者] 佐藤製薬株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 2 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、ルコナック爪外用液 5%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。

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、下記の承認条件を付した上で、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。

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

平成 27 年 9 月 9 日

### I. 申請品目

[販売名]	ルコナック爪外用液 5%
[一般名]	ルリコナゾール
[申請者名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 27 日
[剤形・含量]	1g 中にルリコナゾール 50mg を含有する外用液剤
[申請時効能・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 [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等に関する資料

ルリコナゾール（以下、「本薬」）は、日本農薬株式会社により創製されたイミダゾール系抗真菌薬である。本邦では、本薬 1%を含有する外用剤（クリーム剤、液剤及び軟膏剤）が、皮膚真菌症の治療〔白癬（足白癬、体部白癬、股部白癬）、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹）、癪風〕を効能・効果として承認されている。

爪白癬は、皮膚糸状菌のうち白癬菌に分類される *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* を主な原因菌とする爪真菌症である<sup>1)</sup>。爪白癬の主な発症機序は、足白癬患者において、角質に感染した白癬菌が爪床に侵入し、感染することで発症するとされており、爪白癬患者のうち約 70% は足白癬を合併していることが報告されている<sup>1)</sup>。爪白癬では、爪の白濁、肥厚等が認められ、病状が進行すると、爪の肥厚や変形により痛みや歩行困難等を生じる<sup>2)</sup>。本邦では、爪白癬の治療薬として、経口剤のイトラコナゾール製剤及びテルビナフィン塩酸塩製剤、外用剤のエフィナコナゾール製剤が承認されている。

本邦で承認されている本薬 1% 外用剤は、皮膚真菌症治療を目的としているため、爪に対する浸透性が低く、爪白癬に対する有効性が期待できないと考えられた。このことから、本薬 5% 液剤の開発が新たに進められ、爪白癬患者を対象とした国内臨床試験において、本薬 5% 液剤の有効性及び安全性が示されたとして、今般、製造販売承認申請がなされた。

なお、海外において、平成 27 年 8 月現在、本薬 5% 液剤が承認されている国及び地域はないが、本薬 1% 外用剤は、米国等の 5 カ国で承認されている。

<sup>1)</sup> 渡辺 晋一 編、爪真菌症診療マニュアル、1-21, 2005

<sup>2)</sup> 毛利 忍 他、日医真菌学誌、49: 1-3, 2008、Lubeck DP et al, Qual Life Res, 2: 341-348, 1993

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬のルリコナゾール（以下、「本薬」）は、[REDACTED]株式会社により、原薬等登録原簿（MF 登録番号：[REDACTED]）に登録されている。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1g 中に原薬 50mg を含有する液剤であり、容器に 3.5g (4.0mL) 又は 5.0g (5.7mL) の薬液が充てんされている。製剤には、N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸、ポビドン及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

##### 2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程が重要工程とされ、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程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（炎色反応及び薄層クロマトグラフィー）、純度試験（液体クロマトグラフィー）及び定量法（液体クロマトグラフィー）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 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	製剤容量	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	5.0g (5.7mL)	パイロット 3 ロット	25°C	60%RH	プラスチック製容器 (遮光)	36 カ月	
	3.5g (4.0mL)	実生産 3 ロット				6 カ月	
加速試験	5.0g (5.7mL)	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月	
	3.5g (4.0mL)	実生産 3 ロット				6 カ月	
相対比較試験	5.0g (5.7mL)	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		3 カ月	
	3.5g (4.0mL)	実生産 3 ロット				6 カ月	

以上より、製剤の有効期間は、5.0g (5.7mL) 製剤、3.5g (4.0mL) 製剤いずれも、遮光性のプラスチック製容器に充てんして室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、5.0g (5.7mL) 製剤の長期保存試験は 37 カ月まで、3.5g (4.0mL) 製剤の長期保存試験は 39 カ月まで継続予定である。

### <審査の概略>

#### 製剤の本薬濃度（5%）について

機構は、製剤の本薬濃度を 5% と設定した根拠について、品質の観点から申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

爪白癬治療を目的とした外用剤においては、爪に塗布した抗真菌薬が爪の深部まで達するために、[REDACTED]

[REDACTED] 高濃度製剤とする必要があると考えた。本薬 [REDACTED] % 製剤は、[REDACTED]  
[REDACTED] ができなかった。次に、[REDACTED]

検討するため、本薬 5%製剤及び [ ] %製剤を [ ] 又は [ ] ℃で [ ] 、 [ ] 及び [ ] カ月間保存し、保存容器の [ ] 確認した<sup>3)</sup>。その結果、本薬 5%製剤では、いずれの条件においても、[ ] は認められなかつた。一方、本薬 [ ] %製剤では、[ ] が認められた。以上の結果、品質の観点からは、製剤の本薬濃度は 5%以下することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

より高濃度の製剤化を目的としたこと、及びその検討結果から製剤の本薬濃度は5%以下とすることが適切であるとの申請者の説明は、品質の観点からは理解できる。なお、臨床の観点も踏まえた、製剤の本薬濃度及び用法・用量の適切性については、「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> (6) 用法・用量について」の項で議論する。

### 3. 非臨床に関する資料

### ( i ) 薬理試験成績の概要

### 〈施主された資料の概略〉

本申請において、効力を裏付ける試験として、ヒト爪を用いた *in vitro* 試験成績が提出された。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) *in vitro* ヒト爪自癢モデルにおける効果 (4.2.1.1.1)

摘出ヒト正常爪に *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) TIMM1189 株<sup>4)</sup> を接種して作成された *in vitro* ヒト爪白癬モデル<sup>5)</sup> の爪甲側〔直径 2mm (0.0314cm<sup>2</sup>)〕に、ルリコナゾール（以下、「本薬」）1、3 若しくは 5% 液剤、又は基剤<sup>6)</sup> 0.5µL が、1 日 1 回、7 日間反復塗布された。反復塗布期間中は 28°C で培養された。最終塗布翌日に、生菌数の指標として爪中のアデノシン三リン酸（以下、「ATP」）の量が測定され、結果は表 2 のとおりであった。

3) [ ]、[ ] 及び [ ] カ月間  
これらの製剤を 確認された。また、

本薬の MIC : 0.0020 $\mu$ g/mL (ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1% 及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料ホ-2)

<sup>5)</sup> ヒト爪遊離線の爪床側 [直徑 2mm (0.0314cm<sup>2</sup>) ] に *T. mentagrophytes* ( $1 \times 10^4$  conidia/mL) 10μL を接種し、フランツセルに固定後、28°Cで9日間培養された。

6) 市販用製剤の含有成分のうち、本薬が無水エタノールに置き換えられているが、その他の含有成分及びその含量は市販用製剤と同じである。

表2 *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果

試験群	爪サンプル数	ATP量 ( $\times 10^{-8}$ mol/L) <sup>a)</sup>	基剤に対する減少率 (%) <sup>a)</sup>
菌接種無し	6	0.0139	—
菌接種有り	塗布無し	4.01	—
	基剤	2.87	—
	本薬 1%	1.71	40.5
	本薬 3%	1.27	55.7
	本薬 5%	0.669	76.7

— : 未算出

a) 平均値

## 2) ヒト爪スライスを用いた発育阻止作用 (4.2.1.1.2)

摘出ヒト正常爪の遊離縁の爪甲側 [直径 2mm (0.0314cm<sup>2</sup>) ] に、本薬 5%液剤又は国内未承認の Ciclopirox 8%ネイルラッカーレ 0.5μL を、1日1回、14日間反復塗布し、その爪サンプルから作製された爪スライス<sup>7)</sup> を用いて、*Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) NBRC9185 株<sup>8)</sup> に対する抗真菌活性が、阻止円計測法<sup>9)</sup> により検討された。結果は表3のとおりであった<sup>10)</sup>。

本薬 5%液剤群 (8サンプル)において、1サンプルで爪甲部から最深部まで連続して阻止円が認められ、連続はしていないものの、3サンプルで最深部の爪スライスで阻止円が認められ、2サンプルで爪床側から2枚目の爪スライスで阻止円が認められたことから、本薬 5%液剤塗布により爪深部においても抗真菌活性が示されたと申請者は説明している。

表3 ヒト爪スライスを用いた発育阻止作用

試験群	爪サンプル番号	爪甲側より連続的に阻止円を形成した爪スライス枚数	連続的に阻止円を形成した最深部の爪甲表面からの厚さ (μm)
本薬 5%液剤	1	5	125
	2	11	275
	3	6	150
	4	3	75
	5	6	150
	6	7	175
	7	2	50
	8	4	100
	平均値	5.5	137.5
Ciclopirox 8%ネイルラッカーレ	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	1	25
	5	0	0
	6	1	25
	7	0	0
	8	2	50
	平均値	0.5	12.5

## (2) 副次的薬理試験及び安全性薬理試験

本申請において、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>7)</sup> 爪甲側から 25μm の厚さで薄切りし、各爪サンプル当たり 9~13 枚の連続爪スライスが作製された。

<sup>8)</sup> 本薬の MIC : 0.00050μg/mL (ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料ホ-2)

<sup>9)</sup> *T. rubrum* NBRC9185 株を被験菌とした含菌寒天平板培地に爪スライスを乗せ、低温で 3 日間静置した後、28°Cで 2 日間培養し、阻止円形成の有無が確認された。

<sup>10)</sup> 対照として設定された Ciclopirox 8%ネイルラッカーレ群で阻止円がほとんど確認されていないことについて、公表文献 (Traynor MJ et al, *J Pharm Pharmacol.*, 62: 730-737, 2010) でも同様に、Ciclopirox 8%ネイルラッカーレをヒト爪に単回塗布したとき、浸透促進処理を行わない無処理のヒト爪では阻止円が認められていないことから、Ciclopirox 8%ネイルラッカーレの爪透過性が低いため、阻止円がほとんど認められなかつたと考えられる、と申請者は説明している。

## <審査の概略>

申請者は、本薬の抗真菌活性について、以下のように説明している。

本申請において、効力を裏付ける試験として実施した、ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 試験において、ATP 量を指標にヒト爪遊離縁の *T. mentagrophytes* の菌量の変化を検討した結果から、本薬の *T. mentagrophytes* に対する抗真菌活性が確認された（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果」の項参照）。また、ヒト爪スライスを用いた阻止円計測法による *in vitro* 試験において、本薬を爪甲側に塗布後、爪深部においても *T. rubrum* に対する抗真菌活性が確認されたこと（<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) ヒト爪スライスを用いた発育阻止作用」の項参照）も踏まえると、爪白癬の主な原因菌である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する本薬の抗真菌活性は期待できると考える。

なお、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%の製造承認申請時の感受性データ（分離年：■年）では、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する本薬の MIC 範囲は、それぞれ 0.00012 – 0.0040 及び 0.00024 – 0.0020 μg/mL、MIC<sub>90</sub> はともに 0.0010 μg/mL であった<sup>11)</sup>。本申請において、本薬に対する *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の感受性試験は新たに実施しておらず、近年の国内臨床分離株の本薬に対する感受性に関する公表文献等はない。本邦において、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%の製造承認取得後約 10 年が経過しているが、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の本薬に対する耐性化は現時点で報告されていない<sup>12)</sup>。

機構は、以下のように考える。

本申請で提出された *in vitro* 試験成績を踏まえると、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する本薬の抗真菌活性は期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、近年の *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の本薬に対する感受性データは得られていないことから、本薬に対する感受性データ及び耐性に関する情報については、製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。なお、爪白癬患者における本薬塗布時の有効性については、「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」の項に記載する。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請において、ヒト生体試料、ラットに対し、本薬を適用又は投与した際の薬物動態試験成績等が提出された。

なお、申請者は、爪から体内への吸収後の薬物動態は、経皮投与時と同様と考え、本薬の経爪投与による代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用を検討する新たな非臨床試験は実施していない。

ヒト生体試料中及び血漿中の本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法（定量下限：レセプター液 1ng/mL、爪 0.05 μg/cm<sup>3</sup>、血漿 0.05 ng/mL）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。

<sup>11)</sup> ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料ホ-4

<sup>12)</sup> PubMed を用いて “Luliconazole” で検索した結果、耐性化に関する報告は認められなかった。

### (1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.3.4.1.1)

フランツ型水平静置セルを用いて、ヒト正常皮膚試料 ( $1.77\text{cm}^2$ ) に本薬 5%液剤及び本薬 1%クリーム剤各 17.7mg (本薬としてそれぞれ 885 及び 177 $\mu\text{g}$ ) を単回塗布したときの本薬の皮膚透過性が検討された。塗布 24 時間後における本薬の累積透過量は、本薬 5%液剤で  $2.49\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、本薬 1%クリーム剤で  $0.613\mu\text{g}/\text{cm}^2$  であった。塗布 8~24 時間後における本薬の透過速度及び透過係数<sup>13)</sup> は、本薬 5%液剤で  $0.126\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  及び  $2.92 \times 10^{-6}\text{cm}/\text{h}$ 、本薬 1%クリーム剤で  $0.0358\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  及び  $3.64 \times 10^{-6}\text{cm}/\text{h}$  であった。

ラット (雌雄各 5 例) に本薬 1mg/kg/日を 4 週間反復皮下投与したときの、最終投与時の本薬の最高血漿中濃度は雄で 32.9ng/mL、雌で 66.8ng/mL であり、投与開始から投与 24 時間後までの本薬の血漿中濃度一時間曲線下面積 (以下、「AUC<sub>0-24</sub>」) は雄で 503ng·h/mL、雌で 983ng·h/mL であった。

### (2) 分布 (4.2.2.3.1)

ヒト爪遊離縁試料 ( $0.0314\text{cm}^2$ ) の爪甲側に、本薬 0.2、1、3、5 及び 7.5%液剤  $0.5\mu\text{L}$  (本薬として 0.0009、0.0043、0.013、0.022 及び 0.032mg) を 1 日 1 回、14 日間反復塗布したときの爪中本薬濃度<sup>14)</sup> が検討された。

14 日間反復塗布後の爪中本薬濃度は表 4 のとおりであり、いずれの製剤濃度においても  $300\mu\text{m}$  までの爪層の全層に分布し、爪甲側より  $0\sim50\mu\text{m}$  の爪中本薬濃度が最も高く、爪深部側になるにつれて爪中本薬濃度は低くなった。爪甲側より  $0\sim50\mu\text{m}$  の爪中本薬濃度は、製剤濃度 3%以上ではほぼ同様であったが、爪深部側では製剤濃度依存的に爪中本薬濃度は増加した。

表 4 本薬液剤を 14 日間反復塗布後の爪中本薬濃度

爪甲側からの距離	検体数	本薬 0.2%	本薬 1%	本薬 3%	本薬 5%	本薬 7.5%
0~50 $\mu\text{m}$	10	474.7	2249.8	5037.9	5852.4	6037.1
50~100 $\mu\text{m}$	10	36.2	40.7	540.3	249.1	303.0
100~150 $\mu\text{m}$	10	1.48	2.74	67.3	24.8	60.8
150~200 $\mu\text{m}$	10	0.498	1.41	9.09	11.4	35.0
200~250 $\mu\text{m}$	10	0.227	1.01	5.30	9.26	20.1
250~300 $\mu\text{m}$	10	0.291	0.766 <sup>a)</sup>	3.19	5.77	9.73 <sup>a)</sup>
300~350 $\mu\text{m}$	8	BLQ	—	—	5.46	—

平均値 (単位 :  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )、BLQ : 定量下限未満、— : 未算出

a) 9 検体

### (3) 代謝及び排泄、並びに薬物動態学的薬物相互作用

本申請において、試験成績は提出されていない。

#### <審査の概略>

##### 本薬の爪透過性について

機構は、本薬の爪透過性について、以下のように考える。

爪白癬患者では、爪中や爪床に白癬菌が感染していることから、爪白癬の治療では、爪中や爪床まで薬剤を到達させることが重要である。ヒト爪試料を用いた *in vitro* 試験成績より爪深部 ( $300\sim350\mu\text{m}$ ) に本薬が分布していることが確認されているものの、ヒト爪試料を用いた *in vitro* 爪透過性試験は実施

<sup>13)</sup> 透過係数 ( $\text{cm}/\text{h}$ ) = 透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) / 被験物質濃度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )

なお、本薬 1%クリーム剤及び本薬 5%液剤の被験物質濃度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ) は、それぞれ  $9,850\mu\text{g}/\text{cm}^3$  [ $10,000\mu\text{g}/\text{g}$  (1%濃度)  $\times 0.985\mu\text{g}/\text{cm}^3$  (比重)] 及び  $42,950\mu\text{g}/\text{cm}^3$  [ $50,000\mu\text{g}/\text{g}$  (5%濃度)  $\times 0.859\mu\text{g}/\text{cm}^3$  (比重)] として、透過係数 ( $\text{cm}/\text{h}$ ) が算出された。

<sup>14)</sup> 塗布終了後の爪は連続的に薄切され、爪甲側から厚さ  $50\mu\text{m}$  の爪スライス片ごとに爪中本薬濃度が測定された。

されておらず、提出された非臨床薬物動態試験成績より、爪に塗布された本薬が爪を透過し、爪床に到達するかは不明である。爪白癬患者に本薬 5%液剤を塗布したときの臨床的有効性及び真菌学的效果については、「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」の項で議論する。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請において、本薬のがん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、皮膚感作性試験等）の成績が提出された。

#### (1) がん原性試験

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験及びマウス中期皮膚発がん性試験が実施された。いずれの試験でも腫瘍性病変は認められず、本薬は、全身諸臓器及び皮膚に対するがん原性を有する可能性は低いと判断された。ラットがん原性試験の無発がん量（1mg/kg/日）における本薬の血漿中暴露量 [AUC<sub>0-24</sub> : 503ng·h/mL (雄)、983ng·h/mL (雌)]<sup>15)</sup> は、臨床試験における本薬の血漿中暴露量 (AUC<sub>0-24</sub> : 2.69ng·h/mL)<sup>16)</sup> の 100 倍以上であった。

なお、ラット 4 週間反復皮下投与試験及びラット 2 年間皮下投与がん原性試験で認められたハーダー腺での所見については、本薬がラットのハーダー腺に蓄積することが確認されていること<sup>17)</sup> から、本薬投与に起因する所見と考えられるものの、所見の程度は軽度であり、ハーダー腺はラット特有の組織であること、同様の機能及び形態を示す皮脂腺には影響が認められていないこと等を踏まえると、ハーダー腺に認められた所見が、ヒトにおいて安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

##### 1) ラット 4 週間反復皮下投与試験（用量設定試験）(4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2)

SD ラット（各群雌雄各 7 例）に本薬 0 (溶媒<sup>18)</sup>)、0.3、1 及び 3mg/kg/日が 4 週間皮下投与された結果、体重、一般状態等への影響は認められなかった。1mg/kg/日以上の群ではハーダー腺への影響（褐色斑点、腺腔内の色素充満、軽度な上皮の再生等）が認められた。

##### 2) ラット 2 年間皮下投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.3)

SD ラット（各群雌雄各 60 例）に無処置又は本薬 0 (溶媒<sup>18)</sup>)、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日が 2 年間皮下投与された結果<sup>19)</sup>、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。腫瘍性病変は認められず、非腫瘍性病変として 0.3mg/kg/日群以上の群でハーダー腺への影響（腺腔内色素の増加等）が認められた。

<sup>15)</sup> ラットに、本薬 1mg/kg/日、4 週間反復皮下投与後の AUC<sub>0-24</sub> ((ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 吸収の項参照)。

<sup>16)</sup> 健康成人の全ての指爪及び趾爪（爪と皮膚との境界部を含む）に、本薬 5%液剤 1 日 1 回 7 日間反復塗布後の AUC<sub>0-24</sub>（「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> (1) 健康成人における検討、第 I 相試験」の項参照）。

<sup>17)</sup> ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコニン液 1% 製造承認申請添付資料～6 及び～15

<sup>18)</sup> 0.1% Tween80 及び 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有する生理食塩液。

<sup>19)</sup> 溶媒群及び本薬群では、投与部位に溶媒に起因すると考えられる腫瘍の増大が認められ、ストレスに伴う衰弱、死亡が認められた。雄では投与 78 週時に 0.1mg/kg/日群の生存率が 25.0%となったことから、投与 79 週時に雄全群の剖検が実施された。雌では 0.1mg/kg/日群の生存率が 25.0%になった投与 90 週時に 0.1mg/kg/日群のみ剖検が実施され、残りの群では投与 95 週時に生存率が 25%程度になったことから投与 96 週時に剖検が実施された。剖検時（雄：投与 79 週、雌：90 週又は 96 週）における生存率は、無処置群、溶媒群、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日群の雄でそれぞれ 76.7、31.7、23.3、28.3 及び 31.7%、雌で 51.7、38.3、25.0、26.7 及び 25.0%であった。

なお、本薬 0.1～1mg/kg/日群で、生存率の低下<sup>19)</sup>、投与部位への影響（潰瘍、腫瘍、肥厚等）及び諸臓器における空胞状マクロファージの集積が認められたが、溶媒群でも同様の影響が認められていることから、これらは溶媒による影響と考えられると申請者は説明している。

### 3) マウス中期皮膚発がん性試験（4.2.3.4.2.1）

CD-1 マウス（各群雌 20 例）に皮膚発がんイニシエーターである 7,12-dimethylbenz[a]anthracene 100μg が背部皮膚に単回塗布され、その 7 日後から本薬 0 [溶媒（アセトン）]、5 及び 12%が 1 日 1 回、19 週間閉塞塗布された<sup>20)</sup>。生存率、体重及び一般状態への影響は認められず、皮膚における腫瘍発生は認められなかつたことから、本薬は皮膚に対する発がん促進作用を有さないと判断された。

## （2）局所刺激性試験

市販用本薬 5%液剤（以下、「本剤」）の皮膚刺激性についてウサギ及びミニブタを用いた試験が実施された。その結果、本剤及び基剤の皮膚一次刺激性は同程度であると判断されている。また、累積皮膚刺激性についてはウサギで基剤に起因する軽度の累積刺激性を有すると判断されているものの、ミニブタで同様の変化は認められなかつた。

### 1) ウサギ皮膚一次刺激性試験（4.2.3.6.1）

NZW ウサギ（雄 6 例）の背部皮膚（正常皮膚又は損傷皮膚）に本剤又は基剤<sup>21)</sup>が単回（24 時間）閉塞塗布され、塗布 24、48 及び 72 時間後の皮膚反応が Draize *et al.* の基準<sup>22)</sup> を用いて評価された。その結果、本剤及び基剤ともに弱い刺激物<sup>23)</sup> と判定された。

### 2) ウサギ 28 日間累積皮膚刺激性試験（4.2.3.6.2、4.2.3.6.3）

NZW ウサギ（雄 6 例）の背部皮膚（正常皮膚又は損傷皮膚）に本剤又は基剤<sup>21)</sup> が 1 日 1 回（23 時間）、28 日間開放塗布され、各投与日の皮膚反応が Draize *et al.* の基準<sup>22)</sup> を用いて評価された。その結果、本剤群及び基剤群とともにごく軽度の紅斑が 7 日目以降に認められたが、塗布を継続しても、皮膚反応の増強は認めらず、損傷に伴う刺激性の増強も認められなかつた。本剤及び基剤は弱い刺激物に判定され、軽度の皮膚累積刺激性を有すると判断された。なお、28 日間塗布後における皮膚の病理組織学的検査では、本剤群及び基剤群とともに角化亢進、表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれも軽度であり、正常皮膚及び損傷皮膚で所見の程度に違いは認められなかつた。

### 3) ミニブタ 26 週間累積皮膚刺激性試験（参考 4.2.3.6.4）

ミニブタ（雌 6 例）の背部皮膚 8 力所のうち、2 力所は無処置、6 力所にそれぞれ本剤、基剤<sup>21)</sup>、本薬 0 [溶媒（アセトン）]、5、10 及び 12%溶液が 1 日 1 回（24 時間）、26 週間開放塗布され、各投与日の皮膚反応が Draize *et al.* の基準<sup>22)</sup> を用いて評価された。その結果、いずれの投与群でも、ほとんどの観察日において皮膚反応は認められず、累積刺激性はないと判断された。また、26 週間塗布後における皮膚の病理組織学的検査において、異常所見は認められず、増殖細胞核抗原（Proliferating

<sup>20)</sup> 陽性対照群として、7,12-dimethylbenz[a]anthracene 処置後に皮膚発がんプロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate 4μg を週 2 回、19 週間塗布する群も設定された。

<sup>21)</sup> 本剤の含有成分のうち、本薬が無水エタノールに置き換えられているが、その他の含有成分及びその含量は本剤と同じである。

<sup>22)</sup> Draize JH *et al.*, "Dermal toxicity", Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics, 46-59, 1959

<sup>23)</sup> 基剤は「弱い刺激物」に判定されたが、皮膚反応は認められておらず、刺激性はないと申請者は説明している。

cell nuclear antigen、PCNA) 免疫染色における表皮細胞の増殖活性は認められなかった。

### (3) その他の毒性試験

本剤の皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性に関する試験が実施された。その結果、本剤は光毒性を有さないと判断されている。皮膚感作性及び皮膚光感作性について、本剤はアジュvantを用いた試験では皮膚感作性及び皮膚光感作性を有すると判断されたが、臨床使用条件に近いアジュvantを用いない試験では皮膚感作性及び皮膚光感作性を示さなかつたことから、本剤の臨床使用時に、皮膚感作性及び皮膚光感作性が懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

#### 1) モルモット皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch test 法) (4.2.3.7.7.1)

Hartley モルモット（各群雄 10 例<sup>24)</sup>）の頸背部に本剤又は基剤<sup>21)</sup>が 1 日 1 回（24 時間）、3 日間閉塞塗布<sup>25)</sup>（一次感作）された。一次感作開始 7 日後、感作部位に 10% ラウリル硫酸ナトリウムが 24 時間開放塗布され、その後、各被験物質が 48 時間閉塞塗布（二次感作）された。さらに二次感作開始 14 日後、背部皮膚 2 カ所にそれぞれ本剤及び基剤が 24 時間開放塗布（惹起）され、惹起開始 24 及び 48 時間後の皮膚反応が Sato *et al.* の基準<sup>26)</sup>を用いて評価された。その結果、本剤感作群でごく軽度から明らかな紅斑が認められ、基剤感作群では皮膚反応は認められなかつたことから、本試験条件下において、本剤は皮膚感作性を有すると判断された。

#### 2) モルモット皮膚感作性試験 (Buehler test 法) (4.2.3.7.7.2)

Hartley モルモット（各群雄 10 例<sup>24)</sup>）の頸背部に本剤又は基剤<sup>21)</sup>が 1 回 6 時間閉塞塗布され、これが 7 日間隔で 3 回実施（感作）された。最終感作 14 日後に、背部皮膚 2 カ所にそれぞれ本剤及び基剤が 6 時間閉塞塗布（惹起）され、惹起処置終了 24 及び 48 時間後の皮膚反応が Magnusson and Kligman の基準<sup>27)</sup>を用いて評価された。その結果、本剤感作群及び基剤感作群のいずれも皮膚反応は認められなかつた。以上より、本試験条件下において、本剤は皮膚感作性を有さないと判断された。

#### 3) モルモット皮膚光毒性試験 (4.2.3.7.7.3)

Hartley モルモット（雄 10 例<sup>28)</sup>）の背部皮膚に本剤及び基剤<sup>21)</sup>が 2 カ所ずつ開放塗布され、塗布 30 分後に片側（本剤及び基剤の塗布部位それぞれ 1 カ所）の皮膚に 10J/cm<sup>2</sup> の UVA が照射され、照射終了後 24、48 及び 72 時間の皮膚反応が Draize *et al.* の基準<sup>22)</sup>を用いて評価された。本剤群及び基剤群では UVA 照射の有無にかかわらず皮膚反応は認められず、本剤は光毒性を有さないと判断された。

<sup>24)</sup> 陽性対照感作群（0.5% 2,4-ジニトロクロルベンゼン感作群）及び無感作群（各群雄 5 例）も設定された。

<sup>25)</sup> 初日の被験物質塗布前に感作部位の 4 隅にフロインド完全アジュvant乳化物 0.1mL が皮内投与され、角質層に井型損傷を施す処置（井型アブレイジョン）が実施された。井型アブレイジョンは 2 及び 3 日目の被験物質塗布前にも実施された。

<sup>26)</sup> Sato Y *et al.*, *Contact Dermatitis*, 7: 225-237, 1981

<sup>27)</sup> Magnusson B and Kligman AM, *J Invest Dermatol*, 52: 268-276, 1969

<sup>28)</sup> 別途、Hartley モルモット（雄 5 例）の陽性対照（8-メトキシソラレン）及び溶媒対照（アセトン）塗布群が設定された。

#### 4) モルモット皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip test 法) (4.2.3.7.7.4)

Hartley モルモット（各群雄 10 例<sup>29)</sup>）の頸背部に本剤又は基剤<sup>21)</sup>が開放塗布<sup>30)</sup>され、塗布 30 分後、塗布部位の皮膚に 10J/cm<sup>2</sup> の UVA が照射され、この操作が連続 5 日間繰り返された（光感作）。光感作開始 21 日後、背部皮膚に本剤及び基剤が 2 カ所ずつ開放塗布され、塗布 30 分後に片側（本剤及び基剤の塗布部位それぞれ 1 カ所）の皮膚に 10J/cm<sup>2</sup> の UVA が照射された（光惹起）。UVA 照射終了 24、48 及び 72 時間後の皮膚反応が Sato *et al.* の基準<sup>26)</sup> を用いて評価された。本剤感作群では本剤塗布による光惹起時において、UVA 非照射部位でごく軽度の紅斑、UVA 照射部位ではごく軽度から明らかな紅斑が認められ、基剤感作群では UVA 照射の有無にかかわらず光惹起による皮膚反応は認められなかった。以上より、本試験条件下において、本剤は皮膚光感作性を有すると判断された。

#### 5) モルモット皮膚光感作性試験 (Harber test 法) (4.2.3.7.7.5)

Hartley モルモット（各群雄 10 例<sup>31)</sup>）の頸背部に本剤又は基剤<sup>21)</sup>が開放塗布され、塗布 30 分後に塗布部位の皮膚に、1J/cm<sup>2</sup> の UVB、30J/cm<sup>2</sup> の UVA の順に照射され、この操作が 3 日ごとに計 3 回実施された（光感作）。光感作開始 21 日後、背部皮膚に本剤及び基剤が 2 カ所ずつ開放塗布され、塗布 30 分後に片側（本剤及び基剤の塗布部位それぞれ 1 カ所）の皮膚に 10J/cm<sup>2</sup> の UVA が照射された（光惹起）。UVA 照射終了 24 及び 48 時間後の皮膚反応が Sato *et al.* の基準<sup>26)</sup> を用いて評価された。本剤感作群及び基剤感作群ともに、UVA 照射の有無にかかわらず光惹起による皮膚反応は認められなかつた。以上より、本試験条件下において本剤は皮膚光感作性を有さないと判断された。

### <審査の概略>

機構は、提出された毒性試験成績等を踏まえ、本剤の臨床使用に際してヒトにおける安全性上の懸念は低いとする申請者の説明について、毒性学的観点からは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

本申請において、新たな試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中、尿中及び爪中のルリコナゾール（以下、「本薬」）の濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法〔定量下限：血漿中 0.01ng/mL、尿中 0.01ng/mL 並びに爪中 1μg/mL (PR2699NL-P1-02 試験) 及び 50μg/g (SKN-08-03 試験)〕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>

本申請において、市販用本薬 5%液剤（以下、「本剤」）を爪に塗布した際の本薬の薬物動態を検討した試験として、健康成人又は爪白癬患者を対象とした試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「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) 吸収及び (2) 分布」の項に記載した。

<sup>29)</sup> 陽性対照感作群（1% 6-メチルクマリン感作群）及び無感作群（各群雄 5 例）も設定された。

<sup>30)</sup> 初日の被験物質塗布前に感作部位の 4 隅にフロイント完全アジュバント乳化物 0.1mL が皮内投与され、感作部位に対してテープストリッピングが実施された。テープストリッピングは 2~5 日目の被験物質塗布前にも実施された。

<sup>31)</sup> 陽性対照感作群（6% 3,3,4,5-テトラクロロサリチルアニリド感作群：雄 10 例）及び無感作群（雄 5 例）も設定された。

## (1) 健康成人における検討

### 第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2：PR2699NL-P1-02 試験<■年■月～■年■月>）

健康成人男性〔薬物動態評価例数 12 例（単回及び反復塗布：各 6 例）〕の指爪及び趾爪（爪と皮膚との境界部を含む）計 20 本に本剤〔総量 140 $\mu$ L（指爪：40 $\mu$ L/片手、趾爪：30 $\mu$ L/片足）〕を単回塗布又は 1 日 1 回、7 日間反復塗布<sup>32)</sup> したときの本薬の血漿中及び尿中薬物動態が検討された。反復塗布のみ第 1 指爪及び第 1 趾爪中の本薬濃度も検討された。

単回又は反復塗布後の血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。血漿中本薬濃度は、5 日目にほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性が認められた。

表 5 本剤を単回又は反復塗布後の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

	例数	AUC (ng·h/mL) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>b)</sup>
単回塗布	6 例	2.83 [1.07–5.03]	0.10 [0.03–0.22]	24 [12–36]
反復塗布（7 日目）	6 例	2.69 [1.60–5.03]	0.14 [0.09–0.31]	3 [0–12]

平均値〔範囲〕、AUC：血漿中濃度一時間曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a) 単回塗布：塗布開始から塗布 48 時間後までの AUC、反復塗布：塗布開始から塗布 24 時間後までの AUC

b) 中央値〔範囲〕

塗布 7 日目の塗布 24 時間後における爪中本薬濃度の平均値〔範囲〕は、指爪で 529 [181–950]  $\mu$ g/g、趾爪で 3,610 [2,245–5,492]  $\mu$ g/g であった。

尿中本薬濃度は、単回及び反復塗布の全ての被験者の全測定時点での定量下限未満であった。

## (2) 爪白癬患者における検討

### 1) 爪中移行性の検討（5.3.3.2.1：SKN-08-03 試験<■年■月～■年■月>）

爪白癬患者（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（適量）を片足の第 1 趾爪（罹患爪）及びその周辺部に 1 日 1 回、5 週間反復塗布<sup>33)</sup> したときの第 1 趾爪中の本薬濃度が検討された。塗布 1 及び 5 週後、並びに塗布終了 4 週後の爪中本薬濃度の平均値〔範囲〕は、それぞれ 12,231 [2,948–37,730]、16,439 [6,353–38,990] 及び 2,248 [238–6,401]  $\mu$ g/g であった。

### 2) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：SKN-08-01 試験<■年■月～■年■月>）

爪白癬患者（薬物動態評価例数 194 例）を対象に、本剤（適量）を第 1 趾爪（罹患爪）<sup>34)</sup> 及びその周辺部に 1 日 1 回、48 週間反復塗布<sup>33)</sup> したときの血漿中本薬濃度が検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 本剤反復塗布後の血漿中本薬濃度

	同意取得時	12 週後	48 週後	52 週後（塗布終了 4 週後）
例数	194 例	190 例	173 例	29 例
本薬 (ng/mL)	0.002 [BLQ – 0.224]	0.161 [BLQ – 0.886]	0.171 [BLQ – 3.980]	0.002 [BLQ – 0.020]

平均値〔範囲〕、BLQ：定量下限未満

<sup>32)</sup> 治験責任又は分担医師によりマイクロビッペッターを用いて塗布、その後、塗布部位を約 15 分露出させ、乾燥。単回塗布においては塗布 24 時間後に、反復塗布においては最終塗布 24 時間後に、治験薬が清拭除去された。

<sup>33)</sup> 治験薬の塗布は、入浴後、就寝前等に行われた。

<sup>34)</sup> 第 1 趾爪以外の爪白癬罹患趾爪については、必要に応じ、治験薬を塗布可能とされた。

## <審査の概略>

### 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、全身及び局所における薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、爪白癬の効能・効果を有する経口抗真菌薬、及び足白癬の効能・効果を有する外用抗真菌薬は本剤との併用が想定されるとして、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・効果を有する経口抗真菌薬との併用について

本薬の代謝には、主に CYP2D6 及び CYP3A4 が関与していることが示されているが<sup>35)</sup>、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）において認められた血漿中本薬濃度（最大値）は 3.98ng/mL であり、血漿中への移行性は低く<sup>36)</sup>、また、本薬が主に阻害を示す CYP2C19 及び CYP3A4<sup>37)</sup> を介した薬物相互作用が生じる可能性があると推定される血漿中本薬濃度（7.71 及び 55.3ng/mL<sup>38)</sup>）と比較して低値であったことから、薬物相互作用が生じる可能性は低く、安全性に懸念が生じる可能性は低いと考える。

#### 2) 足白癬の効能・効果を有する外用抗真菌薬との併用について

臨床使用において足白癬の外用剤（外用抗真菌薬）と併用投与される可能性はあるものの、本剤と外用抗真菌薬の併用投与時<sup>39)</sup> 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ことから、製造販売後も引き続き情報収集に努める。なお、本剤が爪以外へ塗布されることを避けるため、本剤は爪（皮膚との境界部を含む）に使用し、周囲の皮膚に付着した場合は拭き取るよう注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点までに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、本剤は爪に塗布する外用剤であり、塗布後における本薬の血漿中への移行性は低いこと、及び本薬の CYP 分子種に対する阻害作用の検討結果を踏まえると、他の薬剤の薬物動態に臨床的影響を及ぼすような相互作用を生じる可能性は低い。また、他の薬剤の CYP 阻害作用等により、本薬の代謝が阻害された場合でも、本薬の血漿中濃度の増加により安全性に懸念が生じる可能性は低いことから、本剤と経口抗真菌薬との全身性の薬物相互作用における懸念は低い。しかしながら、本剤と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、併用薬の情報（局所での併用薬も含む）及び併用投与時の安全性についても情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

<sup>35)</sup> ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料へ-18

<sup>36)</sup> ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験の無毒性量（250mg/kg/日）における  $C_{max}$  及び AUC は、雄で 18.19 ng/mL 及び 204.72 ng·h/mL、雌で 48.75 ng/mL 及び 661.71 ng·h/mL であった [ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料ニ-2 (1)]。

<sup>37)</sup> ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料へ-31

<sup>38)</sup> 薬物相互作用が生じる可能性があると推定される血漿中本薬濃度は、 $CuH_{max}$ （肝臓内の最高非結合型本薬濃度）/ $K_i$ （阻害定数）が 0.3～1.0 を超える場合に、代謝酵素阻害を介する薬物相互作用が生じる可能性があるとの報告（杉山 雄一 他、*薬物動態*, 15: 235-243, 2000）に基づき、算出された。なお、本薬の CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害定数は 0.029 及び 0.13μmol/L、本薬のタンパク結合率は 99.8% [ルリコナゾール、ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1% 製造承認申請添付資料へ-31] を用いて算出された。また、本薬の肝臓への能動的な取り込みが明らかではないため、10 倍の安全係数が設定された。

<sup>39)</sup> 第Ⅲ相試験において、外用抗真菌薬（本薬及びラノコナゾールは除く）の足白癬（第 1 趾爪及びその周辺部以外）への塗布は可能と規定されている。

## (ii) 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>

本申請において、評価資料として提出された臨床試験の概要は、表7のとおりである。

表7 臨床試験の概要（評価資料）

相	試験番号	対象	例数	用法・用量		目的
I	PR2699NL-P1-01	健康成人	24	本剤、本薬■%液剤、基剤	単回塗布（24時間）	安全性
I	PR2699NL-P1-02	健康成人	単回：6 反復：6	本剤	単回又は 1日1回反復塗布（7日間）	安全性 薬物動態
I	SKN-08-03	爪白癬患者	12	本剤	1日1回反復塗布（5週間）	安全性 薬物動態
III	SKN-08-01	爪白癬患者	293	本剤、基剤	1日1回反復塗布（48週間）	有効性 安全性

### (1) 第I相試験

#### 1) 皮膚安全性試験（5.3.3.1.1：PR2699NL-P1-01 試験<■年■月>）

健康成人男性（目標例数24例）を対象に、本剤の皮膚安全性を検討することを目的として、24時間オーブンパッチテスト及び光パッチテストが国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤、本薬■%液剤及び基剤<sup>40)</sup>各20μLを、被験者の上背部2列（左側：オーブンパッチテスト用、右側：光パッチテスト用）に左右1カ所ずつ24時間塗布することと設定された<sup>41)</sup>。左側（オーブンパッチテスト用）は、治験薬塗布後30分に蕁麻疹の有無を判定し、治験薬除去30分後及び24時間後に皮膚刺激性が、本邦パッチテスト研究班の判定基準<sup>42)</sup>を用いて判定された。右側（光パッチテスト用）は、治験薬除去40分後にUVAを30分及び24時間照射後の皮膚反応について、光パッチテスト判定基準<sup>43)</sup>を用いて判定された。

治験薬が塗布された24例全例が安全性解析対象集団であった。

オーブンパッチテストでは、全例に皮膚反応は認められず、皮膚刺激指数<sup>44)</sup>は0であり、本剤、本薬■%液剤及び基剤はいずれも「安全品」と判定された。光パッチテストでは、全例に皮膚反応は認められず、本剤、本薬■%液剤及び基剤はいずれも光毒性は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は認められなかった。

#### 2) 爪への単回及び反復塗布試験（5.3.3.1.2：PR2699NL-P1-02 試験<■年■月～■年■月>）

健康成人男性〔目標例数12例（単回塗布及び反復塗布各6例）〕を対象に、本剤の単回又は反復塗布時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が国内1施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討、第I相試験」の項参照）。

用法・用量は、本剤〔総量140μL（指爪：40μL/片手、趾爪：30μL/片足）〕を指爪及び趾爪（爪と皮膚との境界部を含む）計20本に、単回塗布、又は1日1回7日間反復塗布することと設定された。

<sup>40)</sup> 本剤の含有成分のうち、本薬が無水エタノールに置き換えられたが、その他の含有成分及びその含量は本剤と同じである。

<sup>41)</sup> 塗布5分後に塗布部位をガーゼで覆い、塗布24時間後に治験薬が除去された。なお、左右1カ所ずつ無処置対照が設定された。

<sup>42)</sup> 皮膚所見は、「反応なし」、「かるい紅斑」、「紅斑」、「紅斑及び浮腫」、「紅斑、浮腫及び丘疹・小水疱」又は「大水疱」のいずれかで判定された（須貝 哲郎、*皮膚*、19: 210-222, 1977）。

<sup>43)</sup> UVA照射後の皮膚反応について、パッチテスト部位の皮膚反応と比較して、判定された（早川 律子、*日皮会誌*、108: 1817-1819, 1998）。

<sup>44)</sup> 反応なし：0点、かるい紅斑：0.5点、紅斑：1点、紅斑及び浮腫：2点、紅斑、浮腫及び丘疹・小水疱：3点、大水疱：4点とし、皮膚刺激指数が次式（治験薬除去後30分及び24時間の反応の強い方の点数の合計／被験者数×100）により算出された。また、皮膚刺激指数が、5点以下は「安全品」、5点超15点以下は「許容品」、15点超30点以下は「要改良品」、30点超は「危険品」と判定された。

治験薬が塗布された 12 例（単回塗布及び反復塗布各 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、単回塗布例において、33.3%（2/6 例：泥状便 2 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。反復塗布例において、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は認められなかった。

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。

### 3) 爪白癬患者を対象とした反復塗布試験（5.3.3.2.1 : SKN-08-03 試験<■年■月～■年■月>）

爪白癬患者<sup>45)</sup>（目標例数 12 例）を対象に、本剤の反復塗布時の安全性及び爪中薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>（2）爪白癬患者における検討、1) 爪中移行性の検討」の項参照）。

用法・用量は、本剤（適量）を 1 日 1 回、第 1 趾爪（罹患爪）とその周辺部に 5 週間塗布<sup>46)</sup>することと設定された。

治験薬が塗布された 12 例全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は認められなかった。

### （2）第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1 : SKN-08-01 試験<■年■月～■年■月>）

軽度から中等度までの爪白癬患者<sup>47)</sup>〔目標例数 300 例（本剤群：200 例、基剤群：100 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、基剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 27 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は基剤（適量）を 1 日 1 回、第 1 趾爪（罹患爪）<sup>48)</sup>とその周辺部に 48 週間塗布<sup>46)</sup>することと設定された。

無作為化され治験薬が塗布された 293 例（本剤群：194 例、基剤群：99 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS（Full Analysis Set）であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である塗布開始 48 週後の治癒率<sup>49)</sup>は、本剤群 14.9%（29/194 例）、基剤群 5.1%（5/99 例）であり、本剤群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ（p=0.012、Fisher の直接確率法）、基剤に対する本剤の優越性が検証された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 78.4%（152/194 例）、基剤群 76.8%（76/99 例）に認められ、副作用<sup>50)</sup>は、本剤群 22.7%（44/194 例）、基剤群 4.0%（4/99 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 8 のとおりであった。

<sup>45)</sup> 次の①～③の全てを満たす患者。①第 1 趾爪に遠位側縁爪甲下真菌症を有する、②直接鏡検により罹患爪（第 1 趾爪）に皮膚糸状菌要素を認める、③遺伝子增幅法の一種である Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法により罹患爪（第 1 趾爪）に白癬菌 (*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*) を認める。

<sup>46)</sup> 治験薬の塗布は、入浴後、就寝前等に行われた。

<sup>47)</sup> 次の①～④の全てを満たす患者。①第 1 趾爪に遠位側縁爪甲下真菌症を有する、②直接鏡検により罹患爪（第 1 趾爪）に皮膚糸状菌要素を認める、③LAMP 法により罹患爪（第 1 趾爪）に白癬菌 (*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*) を認める、④爪白癬による爪甲混濁部が遊離縁側に存在し、罹患爪（第 1 趾爪）の爪甲混濁面積比が 20%以上 50%以下である。

<sup>48)</sup> 第 1 趾爪以外の爪白癬罹患趾爪については、必要に応じ、治験薬を塗布可能とされた。

<sup>49)</sup> 爪白癬による爪甲混濁部が消失し、かつ直接鏡検により皮膚糸状菌要素が陰性であった場合に「治癒」と判定された。

<sup>50)</sup> 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象。

表8 いざれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	基剤群	本剤群	基剤群
例数	194	99	194	99
全体	152 (78.4)	76 (76.8)	44 (22.7)	4 (4.0)
鼻咽頭炎	43 (22.2)	24 (24.2)	0	0
湿疹	26 (13.4)	13 (13.1)	6 (3.1)	0
接触性皮膚炎	15 (7.7)	5 (5.1)	10 (5.2)	1 (1.0)
皮膚乾燥	14 (7.2)	2 (2.0)	13 (6.7)	2 (2.0)
過角化	14 (7.2)	5 (5.1)	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	13 (6.7)	4 (4.0)	0	0
外傷性血腫	10 (5.2)	8 (8.1)	0	0
爪園炎	9 (4.6)	1 (1.0)	8 (4.1)	0
インフルエンザ	7 (3.6)	2 (2.0)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	7 (3.6)	2 (2.0)	0	0
爪破損	7 (3.6)	2 (2.0)	0	0
節足動物刺傷	6 (3.1)	3 (3.0)	0	0
爪裂離	6 (3.1)	3 (3.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
皮膚炎	6 (3.1)	0	3 (1.5)	0
爪床出血	5 (2.6)	3 (3.0)	0	0
背部痛	5 (2.6)	2 (2.0)	0	0
脂漏性角化症	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
嵌入爪	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
創傷	5 (2.6)	0	0	0
擦過傷	4 (2.1)	2 (2.0)	0	0
掌蹠角皮症	4 (2.1)	2 (2.0)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
異汗性湿疹	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
蕁麻疹	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
皮脂欠乏症	3 (1.5)	3 (3.0)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.0)	3 (3.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
高血圧	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
帯状疱疹	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
足部白癬	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
便秘	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
腸炎	0	2 (2.0)	0	0
気管支炎	0	2 (2.0)	0	0
単純ヘルペス	0	2 (2.0)	0	0
例数 (%)				

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群7例（白内障2例、脳梗塞、憩室炎、潰瘍性大腸炎、半月板損傷及び血尿各1例）、基剤群8例（出血性胃潰瘍、痔瘻、脳梗塞、腓骨骨折、白内障、腰部脊柱管狭窄症、膵癌及び胆石症各1例）であり、いざれも治験薬との因果関係は否定された。転帰は本剤群の脳梗塞及び基剤群の膵癌の未回復を除き、回復又は軽快であった。中止に至った有害事象は本剤群12例（接触性皮膚炎3例、爪裂離2例、爪甲脱落症、爪園炎、皮膚炎、湿疹、関節痛、脳梗塞及び潰瘍性大腸炎各1例）、基剤群2例〔心肥大、不整脈、肝機能障害及び膵癌各1例（重複含む）〕であり、治験薬との因果関係は、本剤群の接触性皮膚炎3例、爪裂離2例、爪園炎、皮膚炎及び湿疹各1例では否定されなかった。中止に至った有害事象の転帰は、本剤群における脳梗塞、基剤群における不整脈、心肥大及び膵癌の未回復を除き、回復又は軽快であった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床試験で用いた真菌学的検査法について

申請者は、臨床試験で用いた Loop-Mediated Isothermal Amplification (以下、「LAMP」) 法<sup>51)</sup> について、以下のように説明している。

真菌感染症における原因菌の同定には真菌培養法が一般的に実施されているが、特に爪白癬由来検体では検体採取部位により真菌の生存性 (viability) が異なり、真菌培養成功率に影響していると考える。また、爪白癬は、爪床が病巣となることも多く、そのような場合には爪床や爪基部に近い部位を真菌培養の検体とする必要があり<sup>52)</sup>、適切に検体を採取できない場合もある。真菌培養検体に対する本邦の医療現場における真菌培養成功率は、検体採取部位、手技等に影響されるが、20~40%程度との報告もあり<sup>53)</sup>、この真菌培養成功率の低さが真菌培養法の感度に影響していると考える。一方、分子生物学的手法を用いることで真菌培養法と比較して高感度の結果が得られ<sup>54)</sup>、中でも LAMP 法は、一般的な遺伝子增幅法である PCR (polymerase chain reaction) 法に比べて多くのプライマーを使用することで、菌種同定の際に標的となる特異領域数が増え、高い特異度が期待できることから<sup>55)</sup>、本剤の臨床試験においては、組み入れ時の原因菌の同定に用いる真菌学的検査法として選択した。

LAMP 法による原因菌の同定の適切性を検討するために、爪白癬患者<sup>56)</sup> (90 例) の罹患爪<sup>57)</sup> から採取された真菌学的検査用検体を用いて、LAMP 法及び真菌培養法を実施し、これらの結果を比較した<sup>58)</sup>。LAMP 法と真菌培養法の陽性／陰性結果及び菌種同定結果は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。LAMP 法及び真菌培養法を実施した 90 検体のうち、真菌培養法において陽性であった 59 植体全てが、LAMP 法においても陽性であり、真菌培養法で *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* のいずれかの菌種が同定された検体では、LAMP 法における菌種同定結果と一致していたこと、及び LAMP 法で陽性と判定された 86 植体全てで *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* の同定が可能であったことから、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) において、LAMP 法により真菌を同定することは適切と考える。

表 9 直接鏡検陽性例に対する LAMP 法と真菌培養法の陽性／陰性結果

		LAMP 法		
		陽性	陰性	計
真菌培養法	陽性	59	0	59
	陰性	27	4	31
	計	86	4	90

検体数

表 10 直接鏡検陽性例に対する LAMP 法と真菌培養法の菌種同定結果

		LAMP 法			
		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	陰性	計
真菌培養法	<i>T. rubrum</i>	55	0	0	55
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	4	0	4
	<i>Trichophyton sp</i>	1	1	0	2
	目的菌の発育を認めず	22	3	4	29
	計	78	8	4	90

検体数

<sup>51)</sup> 遺伝子増幅法の一種。

<sup>52)</sup> 渡辺 晋一 他, 日皮会誌, 119: 851-862, 2009

<sup>53)</sup> 望月 隆 他, 1 冊でわかる皮膚真菌症, 36, 2008

<sup>54)</sup> 吉村 理江子, 日医真菌学誌, 47: 11-14, 2006

<sup>55)</sup> 横村 浩一 他, 最新医学, 58: 69-73, 2003

<sup>56)</sup> 趾爪に爪白癬症状（爪甲部混濁・肥厚）を有し、直接鏡検により罹患爪に皮膚糸状菌要素が認められた患者。

<sup>57)</sup> 罹患爪の爪甲混濁部のうち、直接鏡検により皮膚糸状菌要素が確認された部位から、真菌学的検査用検体が採取された。

<sup>58)</sup> SKN-08-02 試験 (CTD5.3.5.4.1)

なお、LAMP 法では、真菌培養法と異なり、死菌であっても標的となる遺伝子の配列が保持されていれば、陽性と判定されることから、臨床試験の選択基準として LAMP 法で陽性であった患者と設定した場合、採取された検体が死菌であった被験者も組み入れられる可能性は否定できない。しかしながら、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）では、LAMP 法に加えて、爪の肥厚、爪甲混濁面積比（20～50%）等の複数の臨床所見を選択基準に設定していることから、LAMP 法で同定された菌種による爪白癬ではない被験者が登録された可能性は低く、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）の成績より、本剤の有効性及び安全性を評価することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

LAMP 法と真菌培養法の陽性／陰性結果において、真菌培養法で陰性、LAMP 法で陽性と判定される例が 30%（27/90 検体）に認められており、LAMP 法では死菌であっても陽性と判定されることから、これらの検体では、死菌が検出された可能性が考えられる。第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）の選択基準として、真菌学的検査として直接鏡検法及び LAMP 法の結果が選択され、真菌培養法は実施されなかつたことから、採取された検体が死菌であった被験者が登録された可能性は否定できない。治験薬塗布前後における真菌の消失の有無を評価するという観点からは、真菌培養法により陽性が確認された患者を対象と設定することが望ましかったと考える。しかしながら、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）の選択基準として、直接鏡検法及び LAMP 法に加えて、複数の臨床所見が設定されていることから、爪白癬ではない被験者が登録された可能性は低く、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）の成績より、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。

また、LAMP 法及び真菌培養法の結果の比較により、真菌培養法で *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* のいづれかの菌種が同定された検体では、LAMP 法における菌種同定結果と一致していたことから、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）において、LAMP 法により菌種を同定されたことについては問題ない。

## （2）有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）における主要評価項目である治験薬塗布開始 48 週後の治癒率<sup>49)</sup>は、本剤群 14.9%（29/194 例）、基剤群 5.1%（5/99 例）であり、基剤に対する本剤の優越性が検証された（p=0.012、Fisher の直接確率法）。また、塗布開始 48 週後の直接鏡検陰性率（割合）は、本剤群 45.4%（79/174 例）、基剤群 31.2%（29/93 例）であり、本剤の白癬菌に対する真菌学的效果も確認された。

以上より、本剤の爪白癬に対する有効性は示されたと考える。

機構は、爪白癬の主な原因菌である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の菌種別の本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）における主要評価及び副次評価とは別に実施した追加解析の結果として、原因菌種別（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*）の治験薬塗布開始 48 週後の有効性及びその他の主要な臨床所見は表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 原因菌種別の治験薬塗布開始 48 週後の有効性 (FAS)

原因菌種 <sup>a)</sup>	投与群	治癒率 <sup>b)</sup>	直接鏡検陰性率 <sup>c)</sup>	爪甲混濁部消失率 <sup>d)</sup>
<i>T. rubrum</i>	本剤群	4.7 (7/148)	34.8 (46/132)	5.4 (8/148)
	基剤群	1.3 (1/76)	19.4 (14/72)	1.3 (1/76)
<i>T. mentagrophytes</i>	本剤群	47.8 (22/46)	78.6 (33/42)	47.8 (22/46)
	基剤群	17.4 (4/23)	71.4 (15/21)	17.4 (4/23)

% (例数)

a) 同意取得時に LAMP 法で同定された原因菌種、b) 治癒と判定された被験者の割合

c) 塗布開始 48 週時点において、直接鏡検で皮膚糸状菌要素が陰性であった被験者の割合 [治験薬塗布後の中止により、48 週後の直接鏡検を実施されなかった 26 例 (本剤群 20 例、基剤群 6 例) を除く]、d) 爪甲混濁部が消失した被験者の割合

表 12 原因菌種別の治験薬塗布開始 48 週後の主な副次評価項目の結果

原因菌種	投与群	例数	爪甲健常部面積比 増加率 <sup>a)</sup> (%)	爪甲健常部面積の 変化量 <sup>b)</sup> (mm <sup>2</sup> )
			6.46 ± 33.42	2.72 ± 60.36
<i>T. rubrum</i>	本剤群	132	6.46 ± 33.42	2.72 ± 60.36
	基剤群	72	-3.89 ± 29.52	-10.54 ± 56.97
<i>T. mentagrophytes</i>	本剤群	42	38.01 ± 31.15	50.70 ± 62.88
	基剤群	21	16.75 ± 35.00	21.48 ± 77.91

平均値 ± 標準偏差

a) (塗布開始 48 週時点の爪甲健常部面積比 - 同意取得時の爪甲健常部面積比) / 同意取得時の爪甲健常部面積比 × 100、b) 塗布開始 48 週時点の爪甲健常部面積 - 同意取得時の爪甲健常部面積

原因菌種	投与群	例数	爪甲混濁部面積比減少率 <sup>a)</sup> のカテゴリごとの被験者の割合				
			0%未満 (悪化)	0%以上 25%未満 (不变)	25%以上 50%未満 (中等度改善)	50%以上 75%未満 (有効)	75%以上 (著効)
<i>T. rubrum</i>	本剤群	132	50 (37.9)	28 (21.2)	29 (22.0)	13 (9.8)	12 (9.1)
	基剤群	72	41 (56.9)	13 (18.1)	7 (9.7)	6 (8.3)	5 (6.9)
<i>T. mentagrophytes</i>	本剤群	42	5 (11.9)	3 (7.1)	2 (4.8)	9 (21.4)	23 (54.8)
	基剤群	21	5 (23.8)	2 (9.5)	7 (33.3)	1 (4.8)	6 (28.6)

例数 (%)

a) (同意取得時の爪甲混濁部面積比 - 塗布開始 48 週時点の爪甲混濁部面積比) / 同意取得時の爪甲混濁部面積比 × 100

同意取得時に *T. rubrum* が同定された被験者において、直接鏡検陰性率は、基剤群と比較して、本剤群で高かったが、治癒率及び爪甲混濁部消失率は本剤群と基剤群で明らかな差は認められていない。この要因について、爪白癬は、原因菌が死滅した上で爪が生え替わることで治癒に至るが、爪の生え替わりに要する期間には個人差があり、一部の被験者では、臨床試験で設定された塗布開始 48 週<sup>59)</sup> の時点では、爪白癬の治癒までの期間として十分ではなかった可能性は否定できない。実際に、他の抗真菌剤外用療法では、48 週間の塗布終了後の時点から 4 週後の評価において、爪白癬治癒率が上昇することが報告されている<sup>60)</sup>。第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) において、塗布開始 48 週時点における直接鏡検陰性率は、基剤群と比較して、本剤群で高く、爪甲混濁部面積比の減少率が、著効、有効及び中等度改善であった被験者の割合、爪甲健常部面積比増加率及び爪甲健常部面積の変化量は、本剤群で基剤群よりも高く（表 12）、塗布開始 48 週以降の治癒率の上昇は期待でき、*T. rubrum* を原因菌とする爪白癬患者において、本剤の有効性は期待できると考える。

また、同意取得時に *T. mentagrophytes* が同定された被験者において、直接鏡検陰性率は本剤群及び基剤群でそれぞれ 78.6% (33/42 例) 及び 71.4% (15/21 例) と明確な差が認められていないが、この要因として、直接鏡検は生菌だけでなく死菌も検出しうることから、結果的に陰性率に差が認められなかつ

<sup>59)</sup> 塗布期間を 48 週間と設定した理由について、申請者は次のように説明している。爪甲が混濁すると、治療しても混濁部は回復しないことから、爪甲混濁部の消失の程度により、治験薬の有効性を評価するためには爪の生え替わりが必要である。第 1 趾爪甲の長さ及び伸長速度 (東禹彦, 爪基礎から臨床まで (第 5 版), p.14-29, 2009) を考慮し、第 1 趾の爪甲全体が生え替わり、治癒の観察が可能な期間として、本剤の塗布期間を 48 週間と設定した。

<sup>60)</sup> Elewski BE et al, J Am Acad Dermatol, 68: 600-608, 2013

た可能性が考えられる。しかしながら、爪白癬の臨床所見である爪甲混濁部の消失の有無の評価も含めた治癒率は、本剤群 47.8% (22/46 例)、基剤群 17.4% (4/23 例) であり、基剤群に比べて本剤群で高かったこと、爪甲健常部面積比増加率等も基剤群に比べて本剤群で高かったこと（表 12）から、*T. mentagrophytes* を原因菌とする爪白癬患者において、本剤の有効性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) において、爪白癬患者における治癒率について、基剤に対する本剤の優越性が検証されたこと、白癬菌に対する本剤の真菌学的効果が確認されたことから、本剤の爪白癬に対する有効性は示されたと考える。なお、原因菌種別の有効性について、*T. rubrum* を原因菌とする爪白癬に対して、本剤群と基剤群の治癒率に明らかな差は認められていないが、真菌学的効果、爪甲混濁部の減少等は確認されたこと、*T. mentagrophytes* を原因菌とする爪白癬に対しては、直接鏡検陰性率では本剤群と基剤群で明確な差が認められていないものの、*in vitro* 試験において *T. mentagrophytes* に対する本薬の抗真菌活性が確認されており（「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* ヒト爪白癬モデルにおける効果」の項参照）、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) において、本剤群で基剤群よりも高い治癒率が認められたことから、いずれの原因菌種においても本剤の有効性は期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能である。ただし、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) の原因菌種別の有効性成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) の成績を中心に、以下の検討を行ったところ、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤塗布時の安全性に関する情報は現時点では限られていることから、本剤の安全性については、製造販売後においても引き続き情報を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、専門協議で議論したい。

#### 塗布部位における安全性について

申請者は、塗布部位の安全性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) において、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 78.4% (152/194 例)、基剤群 76.8% (76/99 例) に認められ、そのうち、塗布部位に発現した有害事象<sup>61)</sup> は本剤群 33.0% (64/194 例)、基剤群 20.2% (20/99 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた塗布部位の有害事象及び副作用は表 13 のとおりであった。本剤群における塗布部位の有害事象発現割合は、基剤群と比較して高く、多くの事象で本剤との因果関係は否定されなかった。しかしながら

<sup>61)</sup> 治験薬の塗布部位又は治験薬の付着が認められた部位と、有害事象の発現部位の情報が一致したものが、塗布部位に発現した有害事象とされた。

ら、これらの副作用が認められた 44 例中 38 例<sup>62)</sup> の重症度は軽度又は中等度であり、転帰は、皮膚乾燥 1 例（未回復）を除き、回復又は軽快であった。中止に至った有害事象は、本剤群 9 例（接触性皮膚炎 3 例、爪裂離 2 例、爪閉炎、皮膚炎、湿疹及び爪甲脱落症各 1 例）に認められ、本剤との因果関係は、爪甲脱落症以外は否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 13 いざれかの群で 2%以上に認められた塗布部位に発現した有害事象及び副作用（SKN-08-01 試験）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	基剤群	本剤群	基剤群
例数	194 例	99 例	194 例	99 例
全体	64 (33.0)	20 (20.2)	44 (22.7)	4 (4.0)
皮膚乾燥	13 (6.7)	2 (2.0)	13 (6.7)	2 (2.0)
接触性皮膚炎	11 (5.7)	1 (1.0)	10 (5.2)	1 (1.0)
爪閉炎	9 (4.6)	0	8 (4.1)	0
湿疹	8 (4.1)	1 (1.0)	6 (3.1)	0
外傷性血腫	8 (4.1)	6 (6.1)	0	0
爪破損	6 (3.1)	2 (2.0)	0	0
爪裂離	5 (2.6)	3 (3.0)	2 (1.0)	1 (1.0)
皮膚炎	4 (2.1)	0	3 (1.5)	0
嵌入爪	4 (2.1)	0	0	0
過角化	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (0.5)	0
爪床出血	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
例数 (%)				

以上より、爪白癬罹患爪に対する本剤塗布により、塗布部位での反応は一定の割合で認められるものの、その多くは軽度又は中等度であり、中止等の適切な対応により、ほとんどの事象は回復又は軽快していることから、本剤塗布時の安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

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、その多くは軽度又は中等度であり、中止等の対応により、ほとんどの事象は回復又は軽快していることから、本剤塗布時の安全性は許容可能と判断した。しかしながら、非臨床試験では、本剤は軽度の皮膚刺激性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＞（2）局所刺激性試験」の項参照）、及び本剤は既承認の外用皮膚真菌症治療薬である本薬 1%含有製剤より高濃度の爪局所への塗布を目的とした製剤であることを踏まえると、本剤の投与に際しては、爪及び皮膚との境界部のみに塗布し、周囲の皮膚に付着した場合には、速やかに拭き取る等の対応を実施することについて、医療関係者や患者に注意喚起する必要がある。また、本剤塗布時の安全性に関する情報は現時点で限られていることから、塗布部位での反応の発現状況も含め、本剤の安全性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

#### (4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における爪白癬に対する治療薬として、経口抗真菌薬としてテルビナフィン塩酸塩製剤及びイトラコナゾール製剤、外用抗真菌薬としてエフィナコナゾール製剤が承認されている。国内外の治療ガ

<sup>62)</sup> 重症度が高度と判定された 6 例（爪裂離及び接触性皮膚炎各 2 例、皮膚炎及び湿疹各 1 例）の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。

イドライン<sup>52, 63, 64, 65)</sup>では、外用抗真菌薬単独での治療は、初期の遠位側縁爪甲下爪真菌症 (Distal and lateral subungual onychomycosis。以下、「DLSO」)<sup>66)</sup> (爪甲混濁部が爪基部に及んでいない) 及び表在性白色爪真菌症に限定されると記載されており、その他の爪白癬に対しては、原則、経口抗真菌薬による治療が推奨されている。しかしながら、経口抗真菌薬は全身性の副作用が認められる場合があることや、他の疾患の治療薬との薬物相互作用により併用禁忌と設定されていることなどを理由に、経口抗真菌薬を投与できない患者も多く<sup>67)</sup>、これらの患者に対しては、外用抗真菌薬が治療選択肢となる。また、海外治療ガイドラインでは、経口抗真菌薬と外用抗真菌薬の併用により、抗真菌活性の相乗効果、治癒率の増加等が期待できるとされている<sup>65)</sup>。海外では爪白癬の適応を有する外用抗真菌薬として、複数の薬剤が承認されている一方で、本邦では既承認の外用抗真菌薬はエフィナコナゾール製剤のみであり、治療選択肢が限られていると考える。

本剤は、爪中への浸透性が高く、爪中及び爪床で高い抗真菌活性を発揮すると考えられ（「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）、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験)において爪白癬に対する有効性が確認された。安全性について、塗布部位の反応が認められるものの、他の経口抗真菌薬で認められる全身性の副作用は認められておらず、また、他の経口薬との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えることから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>他剤との薬物相互作用について」の項参照）、爪白癬に対する新たな治療選択肢の一つとなり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討を踏まえると、爪白癬に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考えることから、本剤は爪白癬に対する治療選択肢の一つとなり得る。

なお、本剤の臨床試験で組み入れられた被験者は、爪甲混濁面積比が 20%以上 50%以下の、爪基部側への感染がない患者であったこと、及び国内外のガイドラインにおいて、爪白癬に対する治療は一部の病型を除き、原則、経口抗真菌薬による治療が推奨されていることから<sup>52, 65)</sup>、爪甲混濁面積比が 50%を超える重症の爪白癬患者に対する本剤の有効性は不明である。したがって、爪甲混濁面積比が 50%を超える重症例における本剤の有効性及び安全性は確立していないこと、本剤を長期間使用しても改善が認められない場合には使用の中止を考慮すること等について、注意喚起する必要がある。

また、本剤は製造販売後において、白癬症の治療を目的として使用される経口抗真菌薬との併用が想定されるが、併用時の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、製造販売後に情報収集する必要がある。

## (5) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果における適応菌種及び適応症は、申請のとおり、それぞ

<sup>63)</sup> Seebacher C et al, *Mycoses*, 50: 321-327, 2007

<sup>64)</sup> *J Am Acad Dermatol*, 34: 116-121, 1996

<sup>65)</sup> Ameen M et al, *Br J Dermatol*, 171: 937-958, 2014

<sup>66)</sup> DLSO、表在性白色爪真菌症、近位爪甲下真菌症、カンジダ性爪真菌症、及び全異栄養性爪真菌症の 5 種類に分類されている (Ameen M et al, *Br J Dermatol*, 171: 937-958, 2014)。

<sup>67)</sup> 渡辺 晋一 編, *爪真菌症診療マニュアル*, 109-120, 2005

れ「皮膚糸状菌（トリコフィトン属）」及び「爪白癬」と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### (6) 用法・用量について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討、並びに以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり「1日1回罹患爪に塗布する。」とすることは可能と判断した。ただし、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）において、本剤の塗布期間は48週間と設定されており、48週間を超えて塗布したときの有効性及び安全性情報は得られていないことから、48週間を超えて投与された場合の本剤の安全性及び有効性については、製造販売後に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、専門協議で議論したい。

#### 本薬濃度（5%）及び本剤の塗布回数の設定根拠について

申請者は、本剤の本薬含有濃度を5%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、以下のように説明している。

- 製剤開発において、良好な爪への浸透性を得るために、[REDACTED]高濃度製剤とする必要があると考え、検討した結果、[REDACTED]5%以下であった（「2. 品質に関する資料、<審査の概略>製剤の本薬濃度（5%）について」の項参照）。
- *in vitro*ヒト爪白癬モデルを用いた検討において、本薬0～5%の濃度範囲で、生菌量の指標であるATP量の濃度依存的な減少が確認された（「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>（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro*ヒト爪白癬モデルにおける効果」の項参照）。
- ヒト爪に本薬塗布後の爪中本薬濃度を検討した*in vitro*試験において、爪甲側の爪中本薬濃度は、本薬3%以上でほぼ一定となり、爪深部側の爪中本薬濃度は、本薬0.2～7.5%の濃度範囲で、濃度依存的な增加が確認された（「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>（2）分布」の項参照）。
- 健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（PR2699NL-P1-02 試験）において、本薬5%製剤（本剤）1日1回7日間反復塗布時の安全性が確認された。
- 1日の塗布回数の増加により、患者のコンプライアンスの低下が想定されることから、1日1回塗布の用法が望ましいと考えた。

以上より、本剤の本薬含有濃度を5%、用法を1日1回塗布することと設定し、爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）を実施し、基剤に対する本剤の優越性が検証されたこと、及び本剤塗布時の安全性に特段の懸念はないと考えられたことから、本剤の申請用法・用量を「1日1回罹患爪全体に塗布する」と設定した。

機構は、本剤の本薬含有濃度（5%）の設定根拠及び塗布回数を1日1回塗布とした設定根拠について、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
- 調査例数：1,000 例
  - 【設定根拠】0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の検出力で評価可能な症例数として、安全性解析対象例数 1,000 例を設定した。
- 観察期間：本剤塗布開始後最長 78 週間まで
- 調査期間：2 年 9 カ月

機構は、製造販売後において、以下の点についても情報収集を行う必要があると考える。

- 塗布部位における安全性について
- 経口抗真菌薬との併用投与時の安全性及び有効性について
- 48 週間を超えて投与された時の安全性及び有効性について

また、本薬に対する感受性データ及び耐性に関する情報は、製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に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、専門協議で議論したい。

### 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

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 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。

機構は、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 27 年 11 月 11 日

### I. 申請品目

[販売名] ルコナック爪外用液 5%  
[一般名] ルリコナゾール  
[申請者] 佐藤製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 27 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。なお、安全性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

#### （1）有効性について

有効性に関する機構の判断（「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）は、専門委員より支持するとする意見に加えて、以下の意見も出された。

- 第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）における塗布開始 48 週間後の治癒率について、基剤に対するルコナック爪外用液 5%（以下、「本剤」）の優越性が検証されており、本剤の有効性を否定するものではない。しかしながら、本剤群の治癒率は 14.9%（29/194 例）であり、さらに 31.6%（55/174 例）の被験者では、爪甲混濁部面積比減少率が 0%未満（悪化）と判定されていることを踏まえると、有効性は臨床的に十分とは言えない。また、同試験の菌種別の有効性について、*T. mentagrophytes* を原因菌とする爪白癬に対する治癒率は 47.8%（22/46 例）であったのに対し、*T. rubrum* を原因菌とする爪白癬に対する治癒率は 4.7%（7/148 例）と低い。医療現場における爪白癬の原因菌は、70～80%が *T. rubrum* であるとされているため、医療現場では、爪白癬に対して本剤を使用しても、ほとんどの患者で臨床医の期待するような有効性は得られず、本剤は経口抗真菌薬の代替にはなり得ないと考える。医療現場にはこのような情報が適切に伝達されず、経口抗真菌薬に替わる薬剤として認識され、重症例にも処方される可能性がある。また、一旦使用が開始されると、その後は有効性が認められない場合でも、長期に漫然と投与されるおそれがある。このため、第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）成績については、原因菌種別の有効性も含め、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

第Ⅲ相試験（SKN-08-01 試験）において、爪白癬患者における塗布開始 48 週後の治癒率について、

専門委員からの指摘のとおり、本剤群では 14.9% (29/194 例) にとどまり、菌種別の有効性に差が認められているものの、基剤に対する本剤の優越性が検証されていること、及び塗布開始 48 週後の直接鏡検陰性率は本剤群 45.4% (79/174 例)、基剤群 31.2% (29/93 例) であり、白癬菌に対する本剤の真菌学的効果も確認されたことから、本剤の爪白癬に対する有効性は示されたと考える。ただし、第Ⅲ相試験 (SKN-08-01 試験) の有効性成績については、菌種別の成績も含め、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、重症患者における本剤の有効性は確認されていないこと、本剤を長期間使用しても改善が認められない場合には使用の中止を考慮すること、漫然と長期にわたって使用しないことについて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上について、本剤の添付文書において適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

## (2) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断（「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」の項参照）は、専門委員から支持された。

機構は、専門委員からの意見も踏まえ、製造販売後調査において、以下の点について情報収集することが適切であり、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

- 塗布部位における安全性について
- 経口抗真菌薬との併用投与時の安全性及び有効性について
- 48 週間を超えて投与された時の安全性及び有効性について

また、ルリコナゾールに対する感受性及び耐性に関する情報は、製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査計画の骨子（案）は表 16 のとおり提出された。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表 16 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	爪白癬患者
調査期間（観察期間）	2年9カ月間（本剤塗布開始後最長78週間まで）
予定症例数	1,000例（安全性解析対象症例数として）
主な調査項目	塗布部位における安全性、経口抗真菌薬との併用投与時の安全性及び有効性、48週間を超えて投与された時の安全性及び有効性等

### 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「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

法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）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

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本剤は新効能医薬品及び新剤形医薬品であることから、再審査期間は4年、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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。