ルリコナゾール
ルコナック爪外用液５％

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C. albicans	*Candida albicans*	－
DMBA	7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene	－
FCA	Freund's complete adjuvant	フロインド完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration	90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗原
Penlac®	Penlac® Nail Lacquer（ciclopirox）Topical Solution, 8%	－
T. mentagrophytes	*Trichophyton mentagrophytes*	－
T. rubrum	*Trichophyton rubrum*	－
Z 体	(*R*)-(*Z*)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolyl-acetonitrile	ルリコナゾール Z 体、副生成物、分解生成物
本剤	－	SKN-08 外用液剤
ルリコナゾール製剤	－	SKN-08 外用液剤の基剤成分に任意濃度（w/w%）でルリコナゾールを溶解した製剤

目　　次

2.4.1 非臨床試験計画概略 1
2.4.2 薬理試験 3
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 3
2.4.2.2 副次的薬理試験 3
2.4.2.3 安全性薬理試験 3
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.3.1 分析法 4
2.4.3.2 吸収 4
2.4.3.3 分布 4
2.4.3.4 代謝 4
2.4.3.5 排泄 4
2.4.3.6 薬物動態学的相互作用 4
2.4.3.7 その他の薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性試験 6
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 遺伝毒性試験 6
2.4.4.4 がん原性試験 6
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 7
2.4.4.6 局所刺激性試験 7
2.4.4.6.1 皮膚刺激性試験 7
2.4.4.7 その他の毒性試験 7
2.4.4.7.1 皮膚感作性試験 7
2.4.4.7.2 光毒性試験 8
2.4.4.7.3 皮膚光感作性試験 8
2.4.5 総括及び結論 9
2.4.6 参考文献 12

2.4.1 非臨床試験計画概略

爪真菌症とは、爪を感染の場とする真菌症の一種であり、その原因菌は *T. rubrum* や *T. mentagrophytes* 等の皮膚糸状菌が 90%を占め、他にカンジダ属真菌（特に *C. albicans*）やアスペルギルス属真菌、フザリウム属真菌なども挙げられる [1)]。皮膚糸状菌による爪真菌症は爪白癬といわれ、爪の白濁、肥厚などが所見としてみられる [2)]。

爪白癬の治療について、2015 年 8 月現在本邦で認可されている薬剤は、経口抗真菌剤としてイトラコナゾール及びテルビナフィン塩酸塩、外用抗真菌剤としてエフィナコナゾールがある。経口抗真菌剤は、爪白癬に対して高い有効率を示すことが報告されているが、薬剤の全身曝露を余儀なくされ、爪真菌症が爪局所の疾患であるにもかかわらず、副作用や薬物相互作用に注意が必要となる。外用抗真菌剤として爪白癬に対してわが国で使用できる薬剤はなかったが、2014 年 7 月にエフィナコナゾールが初めて承認された。海外では、Penlac®（8%シクロピロックス製剤）等のネイルラッカータイプの外用抗真菌剤が承認されている。

本剤の有効成分であるルリコナゾールは、イミダゾール系の抗真菌薬であり、エルゴステロール生合成阻害作用により広い抗真菌スペクトルを持ち、特に白癬菌をはじめとする皮膚糸状菌に対し強い抗真菌活性を示す。本邦では、「皮膚真菌症（白癬：足白癬、体部白癬及び股部白癬、カンジダ症：指間びらん症及び間擦疹、癜風）」の効能・効果でルリコン®クリーム 1%、ルリコン®液 1%及びルリコン®軟膏 1%が承認されている。

ルリコナゾールは、爪真菌症原因菌に対して強い抗真菌活性を示すが、既承認の 1%製剤は、皮膚真菌症治療を目的としており、爪真菌症治療に最適化された製剤とは言い難かった。そこで、爪中で抗真菌作用を発現させるために十分な薬物量を分布させることを目的として、高濃度の 5%ルリコナゾールを配合した本剤を開発した。

ルリコナゾールの非臨床的特性は、ルリコン®クリーム 1%及びルリコン®液 1%承認（初回承認）時に幅広く検討されていることから、本申請においては、爪白癬治療薬として新たに実施した薬理、薬物動態及び毒性試験成績について記述する。

薬理試験：ヒト爪白癬モデルによる *in vitro* 薬効試験及びヒト爪スライスを用いた阻止円法による *in vitro* 薬効試験を実施し、本剤の薬効を評価した。

薬物動態試験：ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験を実施し、本剤及びルリコン®クリーム 1%の皮膚透過性を比較した。また、ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験を実施し、爪中のルリコナゾール分布を検討した。

毒性試験：初回承認時に実施した毒性試験成績を基に、ヒトの反復投与時の安全性を再評価した。また、新たにがん原性試験（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）、局所刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施し、本剤の安全性を評価した。

なお、非げっ歯類を用いた 9 ヶ月間反復投与毒性試験は、これまでの知見により新たな毒性がみられる可能性は非常に低いと考えられることから省略した。すなわち、初回承認時に実施したイヌを用いた 4 週間反復経皮投与試験（**表 2.6.6-2、4.2.3.2.3**）の無毒性量 25 mg/kg/日における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄で 231 ng·h/mL、雌で 407 ng·h/mL であり、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（**2.7.6.2.2**）における 7 日間反復塗布後の血漿中ルリコ

ナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ 2.69 ng·h/mL と比較して明らかに高く、本剤のヒト反復投与においても十分な安全域を有している。また、イヌを用いた 26 週間反復経皮投与試験（**表 2.6.6-2、4.2.3.2.6**）の血漿中ルリコナゾール濃度は、投与初日と比較して反復投与により増加するものの、投与後 13 週と 26 週ではさらなる継時的な増加は認められず、投与期間延長に伴う新たな毒性発現の可能性は非常に低いことが示されている。さらに、ルリコナゾールはルリコン®クリーム、液及び軟膏として十分な使用実績があり、重篤な副作用は認められていないこと、爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（**2.7.6.2.4**）においても、主な副作用は投与部位局所の接触性皮膚炎など非重篤なものであることから、ルリコナゾールの長期投与による安全性に問題ないと考えられた。

GLP 基準の順守について：新たに実施した重要な毒性試験のうち、ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験を除き、全て GLP に準拠して実施した。ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験は、非 GLP 試験として実施したが、GLP 適合施設において信頼性の基準に従って実施したものである。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

本剤の適用部位が爪であることから、ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験及びヒト爪スライスを用いた阻止円法による *in vitro* 薬効試験を実施した。

ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験において、切り取ったヒト爪遊離縁に *T. mentagrophytes* を接種し、9 日間静置して感染させた後、0%（本剤プラセボ）、1%、3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 1 日 1 回、7 日間反復塗布し、ATP 量を指標に菌量の変化を確認した。その結果、ルリコナゾール濃度依存的に ATP 量が減少し、3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤において本剤プラセボに対し有意な減少が確認された。

また、ヒト爪スライスを用いた阻止円法による *in vitro* 薬効試験において、切り取ったヒト爪遊離縁に本剤及び Penlac®を 1 日 1 回、14 日間塗布した後、爪甲側から 25 μm の厚さで連続して薄切し、得られた爪スライス中に貯留したルリコナゾールの抗真菌活性を *T. rubrum* を被験菌とした阻止円法により評価した。その結果、本剤の抗真菌活性は爪甲側から爪深部にかけて確認されたが、Penlac®の抗真菌活性は爪甲側のみで確認された。

2.4.2.2　副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.2.3　安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験において、本剤及びルリコン®クリーム 1%の皮膚透過性を比較した。また、ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験において、爪中のルリコナゾール分布及びルリコナゾール量の推移を検討した。

2.4.3.1　分析法

薬物動態試験におけるレセプター液中ルリコナゾール濃度及び爪中ルリコナゾール濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法を用いて測定した。

毒性試験における血漿中ルリコナゾール並びに Z 体濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法を用いて測定した。

毒性試験における皮膚中ルリコナゾール並びに Z 体濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/紫外線吸光度法を用いて測定した。

2.4.3.2　吸収

ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験において、本剤及びルリコン®クリーム 1%の皮膚透過性を比較した。

本剤を単回塗布した時の 24 時間までの累積透過量、塗布後 8～24 時間の透過速度及び透過係数は、ルリコン®クリーム 1%のそれぞれ 4.2、3.6 及び 0.8 倍であった。

2.4.3.3　分布

ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験において、種々の濃度のルリコナゾール製剤を反復塗布した時の爪中のルリコナゾール分布及びルリコナゾール量の推移を検討した。

切り取ったヒト爪遊離縁に、0.2%、1%、3%、5%（本剤）及び 7.5%ルリコナゾール製剤 0.5 μL を 1 日 1 回、14 日間反復塗布した時の爪中ルリコナゾールは、いずれの製剤濃度においても爪甲側から爪深部にかけて濃度勾配を伴いながら全層に分布した。爪甲側のルリコナゾールは、製剤濃度 3%以上でほぼ一定となったが、爪深部では製剤濃度 7.5%まで増加する傾向がみられた。また、本剤を 14 日間反復塗布した時の爪最深部のルリコナゾール濃度は 5.462 μg/cm^3 であった。3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 1 日 1 回、1、7、14 及び 21 日間反復塗布した時の爪中ルリコナゾール量は、塗布期間に伴って増加し、7 日間の反復塗布でほぼ一定となった。

2.4.3.4　代謝

新たな試験は実施していない。

2.4.3.5　排泄

新たな試験は実施していない。

2.4.3.6　薬物動態学的相互作用

新たな試験は実施していない。

2.4.3.7　その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.4 がん原性試験

がん原性試験を実施するにあたり、臨床適用経路と同様の経皮投与によるマウス中期皮膚発がん性試験及びラット長期がん原性試験を計画した。マウスの開放塗布による用量設定試験（4.2.3.4.2.2）を実施したところ、塗布部位に残存するルリコナゾールを経口摂取したと推測される肝毒性が生じたことから、開放塗布による試験を断念した。マウス中期皮膚発がん性試験は、投与期間が比較的短期であることから閉塞塗布を選択し、皮膚局所に対する発がん性を評価した。ラット長期がん原性試験においてもマウスと同様に経口摂取が危惧されたことから、閉塞塗布による試験を検討したが、閉塞措置による傷やストレス等により長期間投与を継続することが困難と判断されたため、経皮投与の代替投与経路として皮下投与を選択し、全身に対する発がん性を評価した。

ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、用量設定根拠をヒト AUC の 25 倍以上とし、ルリコナゾールを 1 日 1 回、0（媒体対照）、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の用量で皮下投与した。媒体の皮下投与によると考えられる投与部位の腫瘤がみられ、1 年経過時には腫瘤の増大による過剰なストレスで衰弱、死亡する個体が多数みられた。初期計画通りの投与期間を確保するため投与容量を減じて試験を継続したが、生存率の低下に改善がみられず、生存率が 25%に達した時点（雄：投与 79 週、雌：投与 90 週及び 96 週）で計画解剖を実施した。その結果、全身の器官及び組織における剖検所見並びに病理組織学的検査のいずれにおいても、雌雄ともにルリコナゾール投与に起因すると考えられる腫瘍発生数の増加は認められなかった。非腫瘍性病変では、ルリコナゾール投与に起因すると考えられるハーダー腺の腺腔内色素増加、上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が認められたが、ハーダー腺はラット特有の組織であることから、ヒトへ外挿した場合毒性学的に問題にならないと考えられた。媒体の皮下投与による影響として、一般状態において背部の潰瘍、痂皮及び外傷、剖検において皮下投与部位の肥厚及び腫瘤が媒体対照群と被験物質投与群ともに観察された。病理組織学的検査においては、媒体対照群と被験物質投与群ともに投与部位に異物肉芽腫及び異物肉腫が観察された。異物性肉芽腫は投与液の貯留と空胞状マクロファージの集積から構成され、時に皮膚の潰瘍、皮下組織の壊死、炎症性変化などを伴っていた。また、ほぼ全身の器官及び組織において、投与部位の異物肉芽腫内マクロファージと同様の空胞状マクロファージの集積が認められた。これらの影響はルリコナゾールの投与によって増強されることはなく、媒体の皮下投与による影響と判断した。媒体の皮下投与により種々の変化が観察

され、また、生存率の低下により早期の計画解剖であったが、全身の器官及び組織における種々の腫瘍発生（自然発生）は確認でき、当該ラット系統の背景値と齟齬はみられなかったことから、がん原性試験として成立するものと判断した。以上の結果から、ルリコナゾールはラットの全身に対して発がん性を示さないことが確認された。

また、マウス中期皮膚発がん性試験において、イニシエーターである DMBA を単回塗布した 7 日後より、0%（媒体対照）、5%及び 12%ルリコナゾールを 1 日 1 回、19 週間背部皮膚に閉塞塗布した。その結果、5%及び 12%ルリコナゾールのいずれも皮膚腫瘤の発生を有意に増加させず、また用量依存性もみられなかったことから、ルリコナゾールはマウスの皮膚局所に対して発がんプロモーション作用を示さないことが確認された。

さらに、皮膚局所の発がん性予測を補完する目的で、ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験のなかでルリコナゾール及び本剤の投与部位皮膚の表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖の亢進は認められず、前がん病変の発生はないと考えられた。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.6　局所刺激性試験

2.4.4.6.1　皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、本剤の 1 例（健常及び損傷部位）にごく軽度の紅斑が認められたが、速やかに消失する軽微な変化であり、損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。一方、本剤プラセボに皮膚反応は認められなかった。

ウサギを用いた 4 週間皮膚累積刺激性試験において、本剤及び本剤プラセボにごく軽度の紅斑が認められたが、反復塗布による皮膚反応の増強及び損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。病理組織学的検査では、本剤及び本剤プラセボに軽度の表皮の肥厚、真皮に軽度の炎症性細胞浸潤及び軽度の角化亢進が認められたが、変化の発生頻度及び程度に差は認められず、基剤に起因したものと考えられた。

ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験において、0%（媒体対照）、5%、10%及び 12%ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボの刺激性を検討した。その結果、ルリコナゾール、本剤及び本剤プラセボのいずれにおいても皮膚反応は認められず、病理組織学的な変化も認められなかったことから、ミニブタに対して皮膚刺激性を示さないと考えられた。

2.4.4.7　その他の毒性試験

2.4.4.7.1　皮膚感作性試験

モルモットを用いた Adjuvant and Patch test 法による皮膚感作性試験において、FCA により感受性を高めた条件下で、本剤に皮膚感作性が認められた。一方、モルモットを用いた Buehler test 法による皮膚感作性試験において、本剤に皮膚感作性は認められなかった。

2.4.4.7.2 光毒性試験

モルモットを用いた光毒性試験において、本剤に光毒性は認められなかった。

2.4.4.7.3 皮膚光感作性試験

モルモットを用いた Adjuvant and Strip test 法による皮膚光感作性試験において、FCA により感受性を高めた条件下で、本剤に皮膚光感作性が認められた。一方、モルモットを用いた Harber test 法による皮膚光感作性試験において、本剤に皮膚光感作性は認められなかった。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験及び薬物動態試験では、爪における薬効及び爪中のルリコナゾール分布について検討した。

薬理試験：ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験において、白癬菌を感染させたヒト爪遊離縁に 1、3 及び 5%（本剤）のルリコナゾール製剤を 7 日間反復塗布した時、ルリコナゾール濃度に依存的な薬効が認められた。また、ヒト爪スライスを用いた阻止円法による *in vitro* 薬効試験において、ヒト爪遊離縁に本剤を 14 日間反復塗布した後調製した爪スライスは、爪甲側から爪深部にかけて抗真菌活性が認められ、貯留したルリコナゾールによるものと考えられた。

薬物動態試験：ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験において、本剤を単回塗布した時の 24 時間までの累積透過量は、ルリコン®クリーム 1%の 4.2 倍と多く、爪に適用した時も十分な量のルリコナゾールが透過すると推測された。また、ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験において、0.2%、1%、3%、5%（本剤）及び 7.5%ルリコナゾール製剤を 14 日間反復塗布した時の爪中ルリコナゾールは、いずれの製剤濃度においても、爪甲側から爪深部にかけて濃度勾配を伴いながら爪全層に分布した。また、本剤塗布群の爪最深部の爪中ルリコナゾール濃度は 5.462 μg/cm^3 であり、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* 臨床新鮮分離株に対するルリコナゾールの MIC_{90}（0.0010 μg/mL、**表 2.6.2-2**、**4.2.1.1.3**）を約 5000 倍上回った。ルリコナゾールのヒト血漿たん白結合率は 99%以上と高く（**4.2.2.3.2**）、爪中においても同様にたん白結合による抗真菌活性の低下が予想されるが、活性低下を考慮した場合でも、十分なルリコナゾール量であると考えられた。

以上の薬理試験及び薬物動態試験成績から、本剤は、臨床使用時においても抗真菌活性を示すのに十分な量のルリコナゾールが爪中に分布すると推測された。

毒性試験では、初回承認時に実施した毒性試験成績を基にヒトの反復投与時の安全性を再評価した。また、新たにがん原性試験、皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。

反復毒性試験（再評価）：健康成人男性を対象とした薬物動態試験（**2.7.6.2.2**）における、本剤 7 日間反復塗布後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.69 ng·h/mL であった。初回承認時に実施した経皮投与試験（ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験並びにイヌ 4 週間及び 26 週間反復経皮投与毒性試験、**表 2.6.6-2**、**4.2.3.2.2** 並びに **4.2.3.2.3** 及び **4.2.3.2.6**）の無毒性量は、ラットで 250 mg/kg/日、イヌではいずれも 25 mg/kg/日であった。ラット及びイヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験の無毒性量における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 204.72 及び 231 ng·h/mL、雌でそれぞれ 661.71 及び 407 ng·h/mL であり、ヒト（2.69 ng·h/mL）と比較して明らかに高かった（**表 2.6.6-3**）。また、初回承認時に実施したラット皮下投与試験（4 週間及び 26 週間反復皮下投与試験、**表 2.6.6-2**、**4.2.3.2.4** 及び **4.2.3.2.5**）における無毒性量は、それぞれ 5 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日であった。ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験及び新たに実施したがん原性試験の 4 週間反復皮下投与用量設定試験（**2.6.6.5.1.1**）の 1 mg/kg/日における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 49 及び 503 ng·h/mL、雌でそれぞれ 324 及び 983 ng·h/mL であり、いずれもヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$（2.69 ng·h/mL）と比較して明らかに高かった（**表 2.6.6-3**）。したがって、反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量は、ヒト反復

投与時の曝露量より高く、臨床使用時に全身性の副作用が生じるリスクは低いものと考えられた。

生殖発生毒性試験（再評価）：初回承認時に実施したラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験の無毒性量から安全性を再評価した。「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」における親動物の生殖能及び初期胚発生、「胚・胎児発生に関する試験」における胎児、並びに「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」における母動物の生殖能及び次世代児に対する無毒性量は、全て 1 mg/kg/日であった（**表 2.6.6-2**、**4.2.3.5.1.1**、**4.2.3.5.2.1** 及び **4.2.3.5.3.1**）。先述の通り、ラット 4 週間反復皮下投与時の 1 mg/kg/日における最終投与後の血漿中ルリコナゾールの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトの $AUC_{0\text{-}24h}$ と比較して明らかに高かった（**表 2.6.6-3**）。したがって、生殖発生毒性試験の無毒性量における曝露量は、ヒト反復投与時の曝露量より高く、臨床使用時に副作用が生じるリスクは低いものと考えられた。

がん原性試験：ラット 2 年間皮下投与がん原性試験において、全身に対する発がん性を検討したところ、雌雄ともにルリコナゾール投与に起因すると考えられる腫瘍発生数の増加は認められなかった。非腫瘍性病変では、ルリコナゾール投与に起因すると考えられるハーダー腺の腺腔内色素増加、上皮の再生及び炎症性変化の発生数の増加が認められたが、ハーダー腺はラット特有の組織であることから、ヒトへ外挿した場合毒性学的に問題にならないと考えられた。媒体の皮下投与による影響として、投与部位に異物肉腫及び異物性肉芽腫が観察され、異物肉芽腫は、投与液の貯留と空胞状マクロファージの集積から構成されていた。また、ほぼ全身の器官及び組織において、投与部位の異物肉芽腫内マクロファージと同様の空胞状マクロファージの集積が認められた。これらの影響はルリコナゾールの投与によって増強されることはなく、媒体の皮下投与による影響と判断した。以上の結果から、ルリコナゾールはラットの全身に対して発がん性を示さず、臨床使用時の全身に対する発がんリスクは低いものと考えられた。

また、マウス中期皮膚発がん性試験において皮膚局所に対する発がん性を検討したところ、ルリコナゾールは投与部位における皮膚腫瘤の発生を増加させず、皮膚発がんプロモーション作用は認められなかった。さらに、ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験のなかでルリコナゾール及び本剤投与部位皮膚に表皮細胞増殖の亢進は認められず、前がん病変の発生はないと考えられた。以上の結果から、臨床使用時の皮膚局所に対する発がんリスクは低いものと考えられた。

局所刺激性試験：ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、本剤に危惧すべき皮膚刺激性は認められなかった。また、ウサギを用いた 4 週間累積刺激性試験において、本剤は、基剤に起因する軽度の皮膚累積刺激性を有するが、反復塗布による皮膚反応の増強及び損傷に伴う刺激性の増強は認められなかった。ミニブタを用いた 26 週間皮膚累積刺激性試験において、皮膚刺激性は認められなかった。眼刺激性試験は、ルリコン®液 1%において基剤に起因する著しい刺激性を有することが確認されており（**4.2.3.6.6**）、本剤の基剤組成から同様に刺激性を有すると予想されたため、動物愛護の観点から試験を実施しなかった。

その他の毒性試験：モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験において、アジュバントを用いて感受性を高めた条件下では陽性であったが、アジュバントを用いない条件下では陰性と判断されたことから、臨床使用時に感作される可能性は低いと考えられた。モルモットを用いた光毒性試験において、本剤は陰性と判断された。

以上の毒性試験成績から、本剤の反復塗布時の安全性は担保されると判断した。また、本剤の

基剤組成から眼刺激性を有することが想定されるが、適切な注意喚起により安全性を担保することは可能と考える。

初回承認時に実施した非臨床試験及び新たに実施した非臨床試験成績より、本剤は、適用部位である爪において抗真菌活性を示すのに十分な薬物量が認められ、臨床上問題となる副作用を誘発する可能性は低く、有用な外用爪白癬治療薬であることが考えられた。

2.4.6　参考文献

1）　渡辺晋一. 爪白癬の診断と治療. 医薬の門. 2005; 45(5): 62-65.

2）　東禹彦 編. 爪部の感染症. 爪－基礎から臨床まで－. 金原出版; 2004. 116p.