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）

2.5　臨床に関する概括評価

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	英語	日本語
AL-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification	遺伝子増幅法の一種
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
PR-2699	－	SKN-08、前治験成分記号
PR-2699NL	－	SKN-08 外用液剤
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
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
本剤プラセボ	－	SKN-08 プラセボ外用液剤
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

2.5.1 製品開発の根拠 1
2.5.1.1 薬理学的分類 1
2.5.1.2 爪白癬の臨床的／病態生理学的側面 1
2.5.1.2.1 爪白癬の病態 1
2.5.1.2.2 爪白癬の治療 2
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的根拠 2
2.5.1.4 臨床開発の経緯 3
2.5.1.4.1 第 I 相臨床試験 3
2.5.1.4.2 第 III 相臨床試験 4
2.5.1.4.3 その他の参考試験 4
2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ 5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 9
2.5.4.2 有効性の評価（試験番号：SKN-08-01 試験） 9
2.5.5 安全性の概括評価 10
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験 10
2.5.5.2 安全性の評価 10
2.5.5.3 有害事象及び副作用の発現率 10
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 11
2.5.5.5 比較的よく見られる副作用 13
2.5.5.6 死亡及びその他の重篤な有害事象 14
2.5.5.7 重要な有害事象 14
2.5.5.8 臨床検査値 14
2.5.5.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 14
2.5.5.10 外国臨床試験 15
2.5.5.11 市販後データ 15
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 17
2.5.6.1 ベネフィット 17
2.5.6.2 リスク 18
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 18
2.5.7 参考文献 19

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ルリコナゾール［(-)-(*E*)-[(4*R*)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-(1*H*-imidazol-1-yl) acetonitrile］は日本農薬株式会社で合成された、ジチオラン環を有し、光学活性体の *R*-enantiomer のみを選択的に合成したイミダゾール系抗真菌薬である。

ルリコナゾールはヒトの皮膚真菌症ならびに爪真菌症の主要な原因菌に対し幅広い *in vitro* 抗真菌活性を示す。特に、爪白癬の原因菌である皮膚糸状菌（*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* 等）に対し強い活性を示し、また、*in vitro* 殺真菌活性も強いことが確認されている。

ルリコナゾールの作用機序は真菌の細胞膜構成成分であるエルゴステロールの合成阻害であり、他のイミダゾール系抗真菌薬と同様にラノステロール 14*α* 位脱メチル化反応を阻害する [1)]。

2.5.1.2 爪白癬の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 爪白癬の病態

爪白癬とは、皮膚糸状菌による爪真菌症の一種であり、爪の白濁、肥厚などが所見としてみられる [2)]。爪真菌症とは、爪を感染の場とする真菌症であり、その原因菌は *T. rubrum* や *T. mentagrophytes* 等の皮膚糸状菌が 90%を占め、その他、カンジダ属真菌（特に *Candida 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 [2)]。これらの菌は爪のケラチンを栄養源とし、爪内で増殖できる [3)]。軽症のうちは自覚症状に乏しい疾患 [4)] であるため、未治療患者は多い。

わが国には標準的な爪白癬の病型分類はないが、英国皮膚科学会では爪真菌症を遠位側縁爪甲下爪真菌症（Distal and lateral subungual onychomycosis：DLSO）、表在性白色爪真菌症（Superficial white onychomycosis：SWO）、近位爪甲下爪真菌症（Proximal subungual onychomycosis：PSO）、カンジダ性爪真菌症（Candidial onychomycosis）、全異栄養性爪真菌症（Total dystrophic onychomycosis : TDO）の 5 種類に分類しており [5)]、現在この分類が国際的に受け入れられている。これらのうち、TDO は爪真菌症が進行し、爪甲全体に病変が及んだものである。爪白癬の病型の大部分は DLSO であり、次いで SWO、PSO の順に多い [3)]。DLSO の発症初期は爪甲表面の光沢は保たれるが、爪に寄生した皮膚糸状菌が爪の伸長とともに爪甲の下層から上層あるいは爪の先端部に押し上げられるように移動するため、進行すれば爪の光沢は失われる。また、DLSO に SWO が合併することもある。SWO は爪表面の傷口から皮膚糸状菌が侵入して生じたものと考えられ、爪甲下角質増殖は目立たず、爪甲の点状ないし斑状の白濁がみられる。

日本医真菌学会では 1991 年より本邦における皮膚真菌症患者に関する疫学調査を継続して行っているが、直近の調査（2006 年次）[6)] では、皮膚科新来患者（63029 例）の 7582 例（12.0%）が皮膚糸状菌症であり、次いでカンジダ症（842 例）、マラセチア症（283 例）、その他の疾患群（10 例）であった。皮膚糸状菌症の病型別では、多い順に足白癬（4779 例）、爪白癬（2582 例）、体部白癬（564 例）、股部白癬（309 例）、手白癬（145 例）、頭部白癬・ケルスス禿瘡（17 例）の順であった。足白癬、爪白癬は夏季に、また人口比では主として高齢者に多くみられ、特に爪白癬は

前回調査（2002 年次）[7] より 459 名増加しており、爪白癬の治療ニーズの高まりが示唆されている。また、JFW（Japan foot week）研究会による 1999-2000 年に皮膚科外来患者を対象として足疾患に関する無作為調査を行った「足・爪白癬疫学調査成績」によると潜在的な国内の爪白癬患者は 1200 万人に及ぶと試算されている[8]。

爪白癬は病状が進行すると美容を著しく損なうことはもちろん、爪の肥厚に伴って痛みや歩行困難が生じるなどの QOL の低下がある[4)、9)]。また、一般的な爪白癬の感染経路は足白癬病巣の角層から爪床の上を伝わって侵入して、爪の基部に向かって増殖すると考えられており[3]、実際に爪白癬患者のうち約 70%は足白癬を合併している[8]。現在の医療水準において足白癬の治療は確立されつつあるが、爪白癬は難治性である[3]。足白癬が治癒しても爪白癬が治癒しなければ、爪内に白癬菌が存在し続けるため、爪白癬を未治療のまま放置することで、足白癬の再発につながり、更には家族内感染の引き金にもなり得る[4] ことからも爪白癬を治療する意義は高い。

2.5.1.2.2 爪白癬の治療

2015 年 2 月現在、爪白癬の治療薬として本邦で認可されている薬剤は経口抗真菌剤のイトラコナゾール及びテルビナフィン塩酸塩（以下、テルビナフィン）、また外用抗真菌剤のエフィナコナゾールがある。

イトラコナゾールは 1 日 400 mg を 7 日間投与後 21 日間休薬することを 1 サイクルとして、これを 3 サイクル繰り返すパルス療法、テルビナフィンは 1 日 125 mg を 24 週間継続する投与方法で、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[10)、11)]。しかしながら、経口抗真菌剤による治療では爪白癬は局所の疾患であるにも関わらず、薬剤の全身曝露を余儀なくされ、副作用や薬物相互作用に注意が必要となる。イトラコナゾールはチトクロム P450 3A4 及び P 糖たん白質に対する阻害作用を示し、幅広い薬剤との相互作用を引き起こすことが知られている。また、テルビナフィンは肝障害による死亡例が報告されており、添付文書に警告が設定されている。そのため、高齢者や合併症を持つ患者では、経口抗真菌剤による治療が受けられない患者も多く、治療の選択肢は極めて少ないといえる。

外用抗真菌剤として爪真菌症に対してわが国で使用できる製剤はなかったが、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、ネイルラッカータイプの爪真菌症治療用の外用剤（Penlac®、Loceryl®等）が承認されているが、国内では承認されていない。

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的根拠

本剤の有効成分であるルリコナゾールは強い抗真菌活性と広い抗真菌スペクトルをもつ。株式会社ポーラファルマによって 2005 年にルリコン®クリーム 1%及びルリコン®液 1%、2013 年にルリコン®軟膏 1%として、白癬、カンジダ症、癜風の表在性皮膚真菌症に対する適応を取得した[12]。これら 1%クリーム剤、液剤及び軟膏剤の製剤設計は皮膚真菌症治療を目的としており、爪白癬治療に最適化された製剤ではなかった。ルリコナゾールは爪白癬原因菌に対する抗菌力が認められることから、爪中で抗真菌作用を発現させる上で十分な薬物量を分布させることを目的に、高濃度のルリコナゾールを配合した新たな爪真菌症治療用の製剤開発を行うこととした。

新たに設計した 0.2%、1%、3%、5%、及び 7.5%ルリコナゾール製剤を、切り取ったヒト爪遊離縁の爪甲側に反復塗布し、薬物の爪中分布を評価した（2.6.4.4.1 ヒト爪を用いた *in vitro* **爪中ルリコナゾール分布**参照）。爪に移行した薬物は、爪甲側から爪深部までの爪全層に分布し、*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}（いずれも 0.0010 μg/mL）（**表 2.6.2-2、4.2.1.1.3**）を大きく上回った。ルリコナゾールのヒト血漿たん白結合率は 99.9%と高く、抗真菌活性の低下が懸念されるが、その結合は可逆的であることが確認されている（4.2.2.3.2）。爪中においても同様に抗真菌活性の低下が予想されるが、3%、5%及び 7.5%ルリコナゾール外用液剤塗布群の爪最深部における爪中濃度は、活性低下を考慮した MIC_{90} を上回った。また、切り取ったヒト爪遊離縁の爪床側に *T. mentagrophytes* を感染後、0%（本剤プラセボ）、1%、3%及び 5%ルリコナゾール外用液剤を反復塗布し、ATP 量を指標に菌量の変化を確認した（2.6.2.2.1 ヒト爪白癬モデルによる *in vitro* 薬効試験参照）ところ、ATP 量はルリコナゾール濃度依存的に減少し、[redacted]%及び 5%ルリコナゾール外用液剤において有意な減少が確認された。以上の成績から、爪用液剤として効果が期待できる濃度は[redacted]%以上となり、また、製剤学的な検討結果から安定に供給しうるルリコナゾール最大濃度は 5%であった。

以上のことから、爪白癬治療用の外用抗真菌剤として[redacted]%及び 5%ルリコナゾール製剤の臨床開発を行った。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

2.5.1.4.1 第Ⅰ相臨床試験

第 I 相試験を実施するにあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日・受付番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行い、得られた助言に基づき、第 I 相試験（皮膚安全性試験及び薬物動態試験）を計画、実施した。

健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（試験番号：PR2699NL-P1-01、試験期間：[redacted]年[redacted]月）では、0%（本剤プラセボ）、[redacted]%、及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を用い、オープンパッチテスト・光パッチテストを行った。その結果、[redacted]%及び 5%ルリコナゾール製剤の正常皮膚への臨床使用において問題となる皮膚症状はなく、また、光毒性もなかった。

皮膚安全性試験で 5%ルリコナゾール製剤の忍容性及び安全性が確認されたことから、臨床推奨濃度を 5%とし、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（試験番号：PR2699NL-P1-02、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）で、本剤の単回及び反復塗布で爪及び爪周辺部の皮膚所見、全身への影響を検討したところ、本剤の忍容性に問題ないことを確認した。また、爪中ルリコナゾール濃度について *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する MIC_{90} を上回る濃度が確認され、本剤の臨床的有効性が期待できると考えた。

第 III 相[注)]試験（探索的・検証的試験）を実施するにあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日・受付番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行った際の、薬物動態の観点から爪白癬患者における爪中薬物濃度の測定が必要との助言に基づき、爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（試験番号：SKN-08-03、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を実施した。本試験では爪白癬患者を対象とし、ルリコナゾールの爪中への移行性を確認した。本剤を 1 日 1 回治験対象罹患爪とその周辺部に 5 週間適量塗布し、爪中ルリコナゾール及び Z 体

注)本剤で実施した臨床試験において、治験報告書番号 SKN-08-01 及び治験報告書番号 SKN-08-03 の臨床試験の相は、治験総括報告書では第 II 相/第 III 相試験及び第 II 相試験として記載したが、本剤の審査の過程で第 III 相試験及び第 I 相試験とすることが適切と判断されたため、本資料では置き換えて記載した。

濃度を、治験薬塗布開始 1 週後、5 週後、及び 9 週後（塗布終了 4 週後）に測定した。爪中のルリコナゾールは治験薬塗布開始1週後から検出され､5 週後が最も高く､9 週後でも検出されたが、大きく減少した。Z 体濃度は、ルリコナゾール濃度よりも低かったが、治験薬塗布開始 1 週後から検出され、9 週後が最も高かった。

第 I 相試験では、有害事象として PR2699NL-P1-02 試験の単回塗布群において異常便が 3 件 2 例発現したが、本剤との因果関係は否定された。他に有害事象及び副作用の発現はなかった。

2.5.1.4.2 第 III 相臨床試験

当初、第 II 相試験の実施を検討し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（実施日・受付番号：[redacted]）を実施し、その助言を基に第 III 相試験を計画することとした。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日・受付番号：[redacted]）を行い、得られた助言に基づき、第 III 相試験として、爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01、試験期間：[redacted]）を実施した。本試験は本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで実施した。

本試験では、本剤及び本剤プラセボを 1 日 1 回、48 週間治験対象罹患爪とその周辺部に塗布した。また、48 週後治癒症例については、4 週間後（52 週後）に後観察を実施した。

有効性について、主要評価項目である治験薬塗布開始 48 週後の爪白癬治癒率は、本剤群 14.9%（29/194 例）、本剤プラセボ群 5.1%（5/99 例）であり、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.012、Fisher の直接確率法）。

安全性について、副作用の発現状況は、本剤群 55 件 44 例（22.7%）及び本剤プラセボ群 6 件 4 例（4.0%）であり、発現率の投与群間の差は 18.6%（95%信頼区間：11.6%～25.7%）であった。また、死亡・その他の重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。副作用の大部分は軽度又は中等度であった。

これらの結果から、本剤は、爪白癬に対して有効であり、安全性及び忍容性も良好であることが確認された。

2.5.1.4.3 その他の参考試験

第 III 相試験では、組み入れ時の爪白癬の診断に一般的に広く用いられている真菌培養法の代わりに分子生物学的手法の一種である LAMP 法を用いた。第 III 相試験を実施するにあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日・受付番号：[redacted]）実施の際に、真菌培養法と LAMP 法の相関性を確認する試験の実施が必要との助言に基づき、真菌培養法と LAMP 法の相関性試験（試験番号：SKN-08-02、試験期間：[redacted]）を実施した。本試験では爪白癬患者を対象とし、真菌培養法と LAMP 法を同時に評価した。その結果、LAMP 法は真菌培養法に対して高い相関性を示し、LAMP 法が真菌学的検査法として適切であることを確認した。

2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ

今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージは、評価資料として、健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（第 I 相、試験番号：PR2699NL-P1-01）、健康成人男性を対象とした薬物動態試験（第 I 相、試験番号：PR2699NL-P1-02）、爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（第 I 相、試験番号：SKN-08-03）、及び爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（第 III 相、試験番号：SKN-08-01）、参考資料として LAMP 法及び真菌培養法の相関性試験（試験番号：SKN-08-02）の 5 試験から構成される。これら国内試験の要約を**表 2.5.1.4-1** に示した。

なお、評価資料とした国内臨床試験（4 試験）は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を尊重し、本邦 GCP（厚生労働省令第 24 号、平成 9 年 3 月 27 日）等の臨床試験の実施基準関連法規を遵守して実施した。

表 2.5.1.4-1 臨床試験の一覧

試験の種類 (試験の取扱い)	試験番号	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬※ 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相試験 (評価資料)	PR2699NL -P1-01	正常皮膚に対する安全性の確認	オープン試験 プラセボ及び無塗布対照	[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤及び本剤プラセボ各 20 μL を被験者上背部の左右に塗布	24	健康成人 男性	単回塗布	完了 完全な報告書 5.3.3.1.1
第 I 相試験 (評価資料)	PR2699NL -P1-02	健康成人での単回及び反復塗布における薬物動態の確認及び忍容性の検討	オープン試験	本剤を手足爪 20 本に総量 140 μL を 1 日 1 回塗布	＜単回＞ 6 ＜反復＞ 6	健康成人 男性	＜単回＞ 単回塗布 ＜反復＞ 反復塗布 (7 日間)	完了 完全な報告書 5.3.3.1.2
第 I 相試験 (評価資料)	SKN-08-03	爪白癬患者での爪中への薬物移行性の確認	オープン試験	本剤を第 I 趾爪に 1 日 1 回塗布	12	爪白癬患者	反復塗布 (5 週間)	完了 完全な報告書 5.3.3.2.1
第 III 相試験 (評価資料)	SKN-08-01	爪白癬患者での有効性及び安全性のプラセボ対照比較検討	ランダム化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	本剤を第 I 趾爪に 1 日 1 回塗布	293	爪白癬患者	反復塗布 (48 週間)	完了 完全な報告書 5.3.5.1.1
相関性試験 (参考資料)	SKN-08-02	LAMP 法の真菌培養法との相関性の確認	－	－	90	爪白癬患者	－	完了 完全な報告書 5.3.5.4.1

※[redacted](平成[redacted]) 年に開発者変更（株式会社[redacted]→佐藤製薬株式会社）に伴い、治験成分記号変更（PR-2699→SKN-08）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に用いた被験薬は全て市販予定製剤と同一の処方の製剤を使用した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

爪白癬の主要原因菌である*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} はいずれも 0.0010 μg/mL であり、これを指標として各評価を行った。爪の比重は個人差もあるが、平均 1.3052 であることが報告されているため[13]、爪中ルリコナゾール濃度（μg/g）としての MIC_{90} は 0.0013 μg/g と設定した。なお、ルリコナゾールはラット、イヌ及びヒト血漿たん白と 99.5～99.9%以上の高い結合率を示すが、これらの結合は可逆的である（4.2.2.3.2）。

ヒト生体試料を用いた試験において、ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験（2.6.4.4.1）で、ルリコナゾールは爪甲側から爪深部にかけて全層にわたって分布し、[redacted]%以上の製剤を塗布したとき、たん白結合による爪中でのルリコナゾールの活性低下を考慮した上でも有効性の期待できる濃度を十分に上回っていた。このとき、爪深部でのルリコナゾール濃度は製剤濃度に依存し、高濃度製剤ほど増加する傾向にあった。さらにヒト爪白癬モデルによる *in vitro* 薬効試験（2.6.2.2.1）でも、[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤の本剤プラセボに対する有意な薬効を確認した。

臨床試験において、健康成人男性を対象に皮膚安全性を検討した試験（**PR2699NL-P1-01 試験**）では、[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤の忍容性を確認し、いずれも皮膚安全性に問題なかったため、以降の臨床試験においては、本剤を被験薬として検討した。

健康成人男性を対象に爪中濃度を測定した試験（**PR2699NL-P1-02 試験**）では、本剤を 7 日間反復塗布したとき（爪の採取は 7 日目最終塗布終了 24 時間後）の両手拇指（指爪）及び両足拇指（趾爪）の爪中ルリコナゾール濃度は指爪中で 528.89±261.07 μg/g（算術平均値±標準偏差、以下同様）、趾爪中で 3610.17±1105.48 μg/g であった。指爪中のルリコナゾール濃度は MIC_{90} の約 400000 倍、趾爪中のルリコナゾール濃度は約 2800000 倍の濃度が移行していることが示された。一方、ルリコナゾールの代謝物である Z 体濃度は指爪では全ての被験者で定量下限値未満、趾爪でも 1 例の被験者を除き、他の全ての被験者で定量下限値未満であった。

爪白癬患者を対象に爪中濃度を測定した試験（**SKN-08-03 試験**）では、本剤を 5 週間反復塗布した場合の第 I 趾爪における爪中薬物濃度を塗布開始 1 週後、5 週後、及び 9 週後（塗布終了 4 週後）に測定した。趾爪中のルリコナゾール濃度は塗布開始 1 週後、5 週後、及び 9 週後にそれぞれ 12230.50±11150.729 μg/g、16439.42±9985.651 μg/g、及び 2248.28±1876.015 μg/g と推移し、Z 体濃度は塗布開始 1 週後、5 週後、及び 9 週後にそれぞれ 68.167±163.5771 μg/g、128.333±135.7161 μg/g、及び 132.694±139.0943 μg/g と推移した。爪白癬患者における趾爪中のルリコナゾール濃度は塗布開始 1 週後、5 週後、及び 9 週後それぞれにおいて、MIC_{90} のそれぞれ約 9400000 倍、約 12600000 倍、及び約 1700000 倍であった。

以上、ヒトでの爪中薬物濃度を検討した試験（健康成人：**PR2699NL-P1-02 試験**、爪白癬患者：**SKN-08-03 試験**）より、本剤を塗布した時、健康成人及び爪白癬患者、いずれも MIC_{90} を大幅に上回る薬物濃度が検出され、これはたん白結合による爪中でのルリコナゾールの活性低下を考慮した上でも十分に有効性の期待できる高濃度であった。

健康成人を対象に血漿中のルリコナゾール濃度を検討した試験（**PR2699NL-P1-02 試験**）では、本剤を手足爪 20 本に単回塗布したとき、C_{max} は 0.10±0.07 ng/mL、T_{max} は 24.0±13.1 h、$AUC_{0\text{-}48h}$ は 2.83±1.41 ng·h/mL であり、ルリコナゾールの代謝物である Z 体はいずれも定量下限値未満で

あった。本剤を手足爪 20 本に 7 日間反復塗布した結果より、トラフ値の推移から 5 日目塗布以降で定常状態に達した。また、塗布終了後は血漿中ルリコナゾール濃度の減衰が確認された。

爪白癬患者を対象に血漿中のルリコナゾール濃度を検討した試験（**SKN-08-01 試験**）では、本剤を 48 週間塗布した場合の塗布開始 12 週後、24 週後、36 週後、及び 48 週後、並びに 48 週時点で治癒と判定された症例については塗布終了 4 週後の血漿中薬物濃度を測定したところ、血漿中のルリコナゾール濃度の平均値は、治験薬塗布開始 12 週後で 0.161±0.159 ng/mL に上昇し、24 週後で 0.173±0.288 ng/mL、36 週後で 0.174±0.282 ng/mL、48 週後で 0.171±0.351 ng/mL と安定して推移し、治験薬塗布終了 4 週後にはほぼ消失した。

ヒトでの血漿中薬物濃度を検討した試験（健康成人：**PR2699NL-P1-02 試験**、爪白癬患者：**SKN-08-01 試験**）より、血漿中薬物濃度は健康成人及び爪白癬患者いずれも塗布後、一定期間で定常状態に達し、過度な蓄積性なく、塗布終了後はすみやかに体内から消失することが示された。

以上の結果から、本剤を爪に塗布した場合、有効性を期待できる濃度が爪中に移行し、一定期間その濃度が保たれるが、血漿中に大量に移行、又は過度に蓄積するわけではないことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本申請において有効性評価の対象とした国内臨床試験は、爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（試験番号：**SKN-08-01 試験**）である。

本試験は同意取得症例 409 例のうち、293 例がランダム化され、293 例全例（本剤群 194 例、本剤プラセボ群 99 例）が有効性評価対象である FAS（Full Analysis Set）に該当した。

2.5.4.2 有効性の評価（試験番号：SKN-08-01 試験）

本試験は爪白癬患者を対象に、本剤又は本剤プラセボを 1 日 1 回 48 週間塗布したときの本剤の有効性について、本剤プラセボを比較対照とした多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。

有効性の主要評価項目である治験薬塗布開始 48 週後の治験対象罹患爪（治験薬を塗布した第 I 趾爪）の爪白癬治癒率は、本剤群 14.9%（29/194 例）、本剤プラセボ群 5.1%（5/99 例）であり、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.012、Fisher の直接確率法、**表 2.5.4.2-1**）。

副次評価項目の治験薬塗布開始 48 週後の治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率、治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比の減少率、治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率、治験対象罹患爪の LAMP 法の白癬菌陰性率及び治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率において、いずれも本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた。また、治癒症例における治験対象罹患爪の爪白癬の再発は、治験薬塗布終了後も認められなかった。

以上の結果から、本剤は、爪白癬に対して有効であることが確認された。

表 2.5.4.2-1 治験対象罹患爪の治験薬塗布開始 48 週後の爪白癬治癒率
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.4-1 を改変）

投与群	解析対象集団症例数	爪白癬治癒症例数	爪白癬治癒率（%）	Fisherの直接確率法
本剤群	194	29	14.9	*P*= 0.012
本剤プラセボ群	99	5	5.1	

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本申請において安全性評価の対象とした試験は、健康成人を対象とした皮膚安全性試験（**PR2699NL-P1-01 試験**）、健康成人を対象とした単回・反復投与試験（**PR2699NL-P1-02 試験**）、爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（**SKN-08-03 試験**）、爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（**SKN-08-01 試験**）の計 4 試験である。試験の概要を**表 2.5.1.4-1** に示した。

これら 4 試験における安全性解析対象集団は計 341 例（**PR2699NL-P1-01 試験**：24 例、**PR2699NL-P1-02 試験**：12 例、**SKN-08-03 試験**：12 例、**SKN-08-01 試験**：293 例）であり、このうち健康成人は 36 例、爪白癬患者は 305 例であった。

2.5.5.2 安全性の評価

安全性評価の対象とした国内臨床試験において、有害事象は PR2699NL-P1-02 試験及び SKN-08-01 試験で発現した。

有害事象の読み替えには PR2699NL-P1-02 試験で MedDRA/J バージョン[redacted]、SKN-08-01 試験で MedDRA/J バージョン[redacted]を用い、発現した有害事象のうち、因果関係が否定されなかった有害事象を副作用として取り扱った。

2.5.5.3 有害事象及び副作用の発現率

国内臨床試験において発現した有害事象及び副作用の発現率を**表 2.5.5.3-1** に示した。

(1) 健康成人に発現した有害事象及び副作用の発現率

本剤を健康成人に投与した試験は PR2699NL-P1-01 試験及び PR2699NL-P1-02 試験の 2 試験であり、安全性を評価した症例は 36 例であった。

36 例のうち有害事象は 3 件 2 例（5.6%）で発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(2) 爪白癬患者に発現した有害事象及び副作用の発現率

本剤を爪白癬患者に投与した試験は SKN-08-03 試験及び SKN-08-01 試験の 2 試験であった。

安全性解析対象集団 305 例（本剤群：206 例、本剤プラセボ群：99 例）のうち、有害事象は、本剤群 401 件 152 例（73.8%）及び本剤プラセボ群 195 件 76 例（76.8%）であった。なお、有害事象の発現は長期投与試験である SKN-08-01 試験においてのみ認められた。

副作用は、本剤群 55 件 44 例（21.4%）及び本剤プラセボ群 6 件 4 例（4.0%）であった。副作用の大部分は軽度又は中等度であった。

表 2.5.5.3-1 臨床試験での有害事象及び副作用の発現率

（5.3.3.1.2 表 12.2.2-2、5.3.5.1.1 表 12.2-1、表 12.2-2 を改変）

被験者	健康成人	爪白癬患者	
投与	本剤 (N=36)	本剤 (N=206)	本剤プラセボ (N=99)
	症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
有害事象発現件数	3	401	195
有害事象発現症例数	2(5.6)	152(73.8)	76(76.8)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	0(0.0)	7(3.4)	8(8.1)
程度高度の有害事象発現症例数	0(0.0)	9(4.4)	2(2.0)
副作用発現件数	0	55	6
副作用発現症例数	0(0.0)	44(21.4)	4(4.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	0(0.0)	6(2.9)	0(0.0)

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

「比較的よく見られる有害事象」を発現率が 5%以上の有害事象とし、実施した国内臨床試験において比較的よく見られた有害事象を**表 2.5.5.4-1**、本剤を投与した被験者において比較的よく見られた有害事象を**表 2.5.5.4-2** に示した。

発現したほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。爪白癬患者への投与試験において本剤群及び本剤プラセボ群いずれも最も発現の多かった有害事象は鼻咽頭炎（本剤群：20.9%、本剤プラセボ群：24.2%）であった。本事象については全ての例で因果関係が否定されており、治験期間が長期であったために発現例数が多くなったものと考えられた。季節性アレルギー及び外傷性血腫についても同一の理由が考えられた。

表 2.5.5.4-1 臨床試験で比較的よく見られた有害事象（5.3.3.1.2 表 12.2.2-5、5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）

		健康成人				爪白癬患者							
投与		本剤 (N=36)				本剤 (N=206)				本剤プラセボ (N=99)			
SOC	PT	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
胃腸障害	異常便	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(6.3)	0(0.0)	13(6.3)	0(0.0)	4(4.0)	0(0.0)	4(4.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(3.9)	35(17.0)	0(0.0)	43(20.9)	2(2.0)	22(22.2)	0(0.0)	24(24.2)
傷害、中毒および処置合併症	外傷性血腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	10(4.9)	8(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	8(8.1)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.9)	9(4.4)	2(1.0)	15(7.3)	3(3.0)	2(2.0)	0(0.0)	5(5.1)
	皮膚乾燥	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.9)	10(4.9)	0(0.0)	14(6.8)	1(1.0)	1(1.0)	0(0.0)	2(2.0)
	湿疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.9)	21(10.2)	1(0.5)	26(12.6)	2(2.0)	11(11.1)	0(0.0)	13(13.1)
	過角化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.0)	12(5.8)	0(0.0)	14(6.8)	1(1.0)	4(4.0)	0(0.0)	5(5.1)

症例数(%)

表 2.5.5.4-2 本剤を投与した被験者で比較的よく見られた有害事象

		健康成人（N=36）		患者（N=206）		合計（N=242）	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
免疫系障害	季節性アレルギー	0	0 (0.0)	13	13 (6.3)	13	13 (5.4)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	0 (0.0)	52	43 (20.9)	52	43 (17.8)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0	0 (0.0)	19	15 (7.3)	19	15 (6.2)
	皮膚乾燥	0	0 (0.0)	15	14 (6.8)	15	14 (5.8)
	湿疹	0	0 (0.0)	32	26 (12.6)	32	26 (10.7)
	過角化	0	0 (0.0)	16	14 (6.8)	16	14 (5.8)

2.5.5.5 比較的よく見られる副作用

安全性評価の対象とした試験において「比較的よく見られる副作用」を発現率が 1%以上の副作用とし、長期投与試験である爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）でよく見られた副作用を**表 2.5.5.5-1**、本剤を投与した被験者でよく見られた副作用を**表 2.5.5.5-2** に示した。

SKN-08-01 試験での本剤群において、発現率 1%以上の副作用は、「皮膚乾燥」13 例（6.7%）「接触性皮膚炎」10 例（5.2%）、「爪囲炎」8 例（4.1%）、「湿疹」6 例（3.1%）、「皮膚炎」3 例（1.5%）、「皮膚刺激」3 例（1.5%）、「乾燥症」3 例（1.5%）、「爪裂離」2 例（1.0%）、及び「皮膚剥脱」2 例（1.0%）であった。

SKN-08-01 試験での本剤プラセボ群において、発現率 1%以上の副作用は「皮膚乾燥」2 例（2.0%）、「爪裂離」1 例（1.0%）、「乾燥症」1 例（1.0%）、及び「接触性皮膚炎」1 例（1.0%）であった。

表 2.5.5.5-1 比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）で比較的よく見られた副作用
（5.3.5.1.1 表 14.3-3 を改変）

投与群		本剤群 (N=194)				本剤プラセボ群 (N=99)			
SOC	PT	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
一般・全身障害および投与部位の状態	乾燥症	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.5)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
感染症および寄生虫症	爪囲炎	1(0.5)	7(3.6)	0(0.0)	8(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	爪裂離	0(0.0)	0(0.0)	2(1.0)	2(1.0)	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.0)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0(0.0)	2(1.0)	1(0.5)	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	接触性皮膚炎	4(2.1)	4(2.1)	2(1.0)	10(5.2)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
	皮膚乾燥	4(2.1)	9(4.6)	0(0.0)	13(6.7)	1(1.0)	1(1.0)	0(0.0)	2(2.0)
	湿疹	2(1.0)	3(1.5)	1(0.5)	6(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	皮膚剥脱	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	皮膚刺激	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

症例数(%)

表 2.5.5.5-2 本剤を投与した被験者でよく見られた副作用

投与群		健康成人（N=36）		患者（N=206）		合計（N=242）	
SOC	PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	乾燥症	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
感染症および寄生虫症	爪囲炎	0	0(0.0)	8	8(3.9)	8	8(3.3)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0	0(0.0)	4	3(1.5)	4	3(1.2)
	接触性皮膚炎	0	0(0.0)	12	10(4.9)	12	10(4.1)
	皮膚乾燥	0	0(0.0)	13	13(6.3)	13	13(5.4)
	湿疹	0	0(0.0)	6	6(2.9)	6	6(2.5)
	皮膚刺激	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)

2.5.5.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

実施した全ての臨床試験において、死亡例はなかった。

比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）において発現した重篤な有害事象を**表 2.5.5.6-1** に示した。なお、発現した全ての重篤な有害事象について、本剤との因果関係は否定された。

表 2.5.5.6-1 比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）において発現した重篤な有害事象

被験者番号	投与群	性別	年齢	有害事象名	程度	転帰	因果関係
SKN08-06-04	本剤群	男性	7 歳	脳梗塞	高度	未回復	なし
SKN08-07-16	本剤群	男性	5 歳	憩室炎	中等度	軽快	なし
SKN08-14-22	本剤群	女性	6 歳	潰瘍性大腸炎	高度	軽快	なし
SKN08-17-24	本剤群	女性	5 歳	左膝半月板断裂	中等度	軽快	なし
SKN08-17-25	本剤群	女性	7 歳	白内障（右眼）	中等度	回復	なし
SKN08-20-10	本剤群	女性	7 歳	白内障（両眼）	中等度	回復	なし
SKN08-26-02	本剤群	男性	4 歳	血尿	中等度	回復	なし
SKN08-02-04	本剤プラセボ群	女性	7 歳	出血性胃潰瘍	中等度	回復	なし
SKN08-06-08	本剤プラセボ群	男性	7 歳	低位筋間痔瘻	中等度	回復	なし
SKN08-08-17	本剤プラセボ群	男性	7 歳	脳梗塞	中等度	軽快	なし
SKN08-12-15	本剤プラセボ群	男性	6 歳	左腓骨遠位部骨折	中等度	軽快	なし
SKN08-13-10	本剤プラセボ群	女性	7 歳	白内障（両眼）	中等度	回復	なし
SKN08-14-10	本剤プラセボ群	男性	6 歳	腰部脊柱管狭窄症	中等度	軽快	なし
SKN08-14-33	本剤プラセボ群	男性	7 歳	膵癌	高度	未回復	なし
SKN08-20-12	本剤プラセボ群	男性	6 歳	胆嚢結石症	中等度	回復	なし

2.5.5.7 重要な有害事象

実施した全ての臨床試験において、他の重要な有害事象として考慮すべき事象はなかった。

2.5.5.8 臨床検査値

実施した臨床試験のうち、SKN-08-01 試験以外では臨床検査値に臨床上問題となる変動はなかった。したがって、以下は SKN-08-01 試験について記述する。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の推移と変化について、本剤群及び本剤プラセボ群ともに大きな変化は見られず、投与群間に差は見られなかった。

本剤群での異常変動は、白血球数増加、AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加、AL-P 増加、グルコース増加及び BUN 増加が各 1 例（0.5%）であった。

本剤プラセボ群での異常変動は、グルコース増加 3 例（3.0%）及び白血球数増加 1 例（1.0%）であった。

尿検査での異常変動は、尿糖増加［本剤群：4 例（2.1%）、本剤プラセボ群：1 例（1.0%）］であった。

いずれの異常変動も治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

実施した臨床試験では、生理学的検査及び診察において、基準値からの逸脱又は診察における異常は認められなかった。

2.5.5.10 外国臨床試験

外国において、本剤の臨床試験は実施されていない。

2.5.5.11 市販後データ

本剤は市販されていないが、同一有効成分を1%含有したルリコン®1%液、クリーム、及び軟膏が本邦にて承認されている。ルリコン®1%液及びクリームの使用成績調査での副作用・感染症の発現状況一覧を**表 2.5.5.11-1**、重篤な有害事象の発現状況一覧を**表 2.5.5.11-2**に示した。なお、重篤な有害事象についてのルリコン®1%液、及びクリームとの因果関係は全て否定されている。

表 2.5.5.11-1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期	承認時迄の状況	使用成績調査						合計
		平成17年4月11日～平成19年4月10日	平成19年4月11日～平成20年4月10日	平成20年4月11日～平成21年4月10日	平成21年4月11日～平成22年4月10日	平成22年4月11日～平成25年4月10日	使用成績調査の累計	
調査施設数	57	131	258	220	148	－	581	623
調査症例数	1142	826	1749	1345	860	調査終了	4780	5922
副作用等の発現症例数	29	15	28	17	12	－	72	101
副作用等の発現件数	37	18	29	17	15	－	79	116
副作用等の発現症例率	2.54%	1.82%	1.60%	1.26%	1.40%	－	1.51%	1.71%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
感染症および寄生虫症	－	－	1(0.06)	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
＊感染	－	－	1(0.06)	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
肝胆道系障害	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊肝機能異常	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	6(0.53)	12(1.45)	23(1.32)	17(1.26)	8(0.93)	－	60(1.26)	66(1.11)
＊接触性皮膚炎※1	－	－	1(0.06)	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
接触性皮膚炎	6(0.53)	12(1.45)	22(1.26)	16(1.19)	7(0.81)	－	57(1.19)	63(1.06)
＊皮膚亀裂	－	－	－	－	1(0.12)	－	1(0.02)	1(0.02)
皮膚刺激	－	－	－	1(0.07)	－	－	1(0.02)	1(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	21(1.84)	3(0.36)	5(0.29)	－	5(0.58)	－	13(0.27)	34(0.57)
適用部位紅斑	6(0.53)	1(0.12)	1(0.06)	－	1(0.12)	－	3(0.06)	9(0.15)
適用部位刺激感	6(0.53)	1(0.12)	2(0.11)	－	2(0.23)	－	5(0.10)	11(0.19)
適用部位疼痛	5(0.44)	1(0.12)	－	－	－	－	1(0.02)	6(0.10)
適用部位そう痒感	7(0.61)	1(0.12)	1(0.06)	－	－	－	2(0.04)	9(0.15)
適用部位熱感	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊適用部位乾燥	－	－	－	－	2(0.23)	－	2(0.04)	2(0.03)
適用部位湿疹	2(0.18)	－	－	－	－	－	－	2(0.03)
ほてり	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊適用部位皮膚剥脱	－	－	－	－	2(0.23)	－	2(0.04)	2(0.03)
＊適用部位亀裂	－	1(0.12)	－	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
＊適用部位びらん	－	1(0.12)	1(0.06)	－	－	－	2(0.04)	2(0.03)
臨床検査	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
血中尿素増加	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
尿中蛋白陽性	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)

＊：使用上の注意から予測できない副作用　　MedDRA/J version (15.1)

※1：投与部位からの拡大を認めたため未知と評価した。

表 2.5.5.11-2 使用成績調査における重篤な有害事象の発現状況一覧表

時期	承認時迄の状況	使用成績調査						合計
		平成17年4月11日～平成19年4月10日	平成19年4月11日～平成20年4月10日	平成20年4月11日～平成21年4月10日	平成21年4月11日～平成22年4月10日	平成22年4月11日～平成25年4月10日	累計	
調査施設数	57	131	258	220	148	－	581	623
調査症例数	1142	826	1749	1345	860	調査終了	4780	5922
有害事象の発現症例数	4	0	1	1	3	－	5	9
有害事象の発現件数	4	0	1	1	3	－	5	9
有害事象の発現症例率	0.35%	0.00%	0.06%	0.07%	0.35%	－	0.10%	0.15%
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）							
感染症および寄生虫症	1(0.09)	－	－	－	2(0.23)	－	2(0.04)	3(0.05)
＊気管支肺アスペルギルス症	－	－	－	－	1(0.12)	－	1(0.02)	1(0.02)
＊蜂巣炎	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊肺炎	－	－	－	－	1(0.12)	－	1(0.02)	1(0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(0.18)	－	－	1(0.07)	1(0.12)	－	2(0.04)	4(0.07)
＊乳癌	－	－	－	－	1(0.12)	－	1(0.02)	1(0.02)
＊脊索腫	－	－	－	1(0.07)	－	－	1(0.02)	1(0.02)
＊肝の悪性新生物	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊食道癌	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
神経系障害	－	－	1(0.06)	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
＊浮動性めまい	－	－	1(0.06)	－	－	－	1(0.02)	1(0.02)
外科および内科処置	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)
＊白内障手術	1(0.09)	－	－	－	－	－	－	1(0.02)

＊：使用上の注意から予測できない有害事象　　MedDRA/J version (15.1)

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

既承認されている内服抗真菌剤は全身性の副作用や薬物相互作用に注意が必要であり、そのため爪真菌症を罹患している患者であっても内服療法を適用できず、未治療となる場合もある[8)]。これらを回避できる外用抗真菌剤は本邦において2015年8月現在で、1剤のみであり、爪真菌症に対する外用製剤の必要性は極めて高いといえる。

本剤の有効成分であるルリコナゾールは極めて広い抗真菌スペクトルと主要な皮膚真菌症起因菌に対して強い *in vitro* 抗真菌活性を示し、株式会社ポーラファルマによって2005年にルリコン®クリーム1%及びルリコン®液1%として、白癬、カンジダ症、癜風の表在性皮膚真菌症に対する適応を取得した。爪白癬原因菌に対しても強い抗真菌活性を示すことから、爪白癬治療に最適化する製剤検討の末、ルリコナゾールを5%含有する製剤（本剤）が開発された。

本剤の有効性を検討した爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（**SKN-08-01 試験**）では、本剤を1日1回48週間塗布した場合の爪白癬治癒率を検証した。48週時点での爪白癬治癒率は、本

剤群 14.9%（29/194 例）、本剤プラセボ群 5.1%（5/99 例）であり、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた。

2.5.6.2 リスク

国内臨床試験において本剤が投与されたときの主な副作用は皮膚乾燥、接触性皮膚炎、爪囲炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症であった。また、これら副作用のほとんどは使用部位に限局していた。本剤使用時は一定の割合で皮膚および皮下組織障害が起こると考えられたが、ほぼ全ての副作用は可逆的であり、本剤の塗布を中止又は適切な治療を行うことにより、そのほとんどの症状が回復した。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、爪白癬に対して、1 日 1 回患部に適量を塗布することで十分な治療効果が認められた。また、副作用のほとんどは可逆的な皮膚および皮下組織障害であり、重篤な副作用等はなかった。したがって、本剤の安全性は極めて高く、爪白癬を罹患している患者にとって治療の選択肢を増やしうる有用な薬剤であると考えられた。

2.5.7 参考文献

1） Niwano Y, Koga H, Kodama H, et al. Inhibition of sterol 14 alpha-demethylation of Candida albicans with NND-502, a novel optically active imidazole antimycotic agent. Med Mycol. 1999; 37(5): 351-355.

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

3） 渡辺晋一, 望月隆, 五十棲健ほか. 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(3): 289-300.

4） 毛利忍, 渡辺晋一, 楠俊雄ほか. 爪白癬治療について－日本医真菌学会標準化委員会提案2007－. 日本医真菌学会雑誌. 2008; 49(1): 1-3.

5） Robert DT, Taylar WD, Boyle J. British Association of Dermatologists: Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 148: 402-410.

6） 清佳浩. 2006 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Med Mycol J. 2012; 53(3): 185-192.

7） 西本勝太郎. 2002 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Jpn J Med Mycol. 2006; 47: 103-111.

8） 渡辺晋一　編. 爪真菌症の概略. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.

9） Lubeck DP, Patrick DL, McNulty P, et al. Quality of life of persons with onychomycosis. Qual Life Res. 1993; 2(5): 341-348.

10）Degreef H, del Palacio A, Mygind S, et al. Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis. Acta Derm Venereol. 1999; 79(3): 221-223

11）Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. BMJ. 1999; 318(7190):1031-1035.

12）ルリコン®クリーム 1%／液 1%／軟膏 1%　医薬品インタビューフォーム（株式会社ポーラファルマ; 2013 年 5 月改訂）

13）洙田明男. 健康者の爪の比重について. 日皮会誌. 1963; 73(2): 128-134.