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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.5　薬物動態試験概要表

佐藤製薬株式会社

略号一覧表

略号	英語	日本語
BLQ	below the limit of quantification	定量下限値未満
HPLC-UV	High performance liquid chromatography - UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
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-2699NL	－	SKN-08 外用液剤
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
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

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 1
2.6.4.2 分析法 2
2.6.4.2.1 LC/MS/MS による生体試料中ルリコナゾール濃度測定法 2
2.6.4.2.2 HPLC-UV による皮膚中ルリコナゾール濃度測定法 2
2.6.4.3 吸収 3
2.6.4.3.1 ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験 3
2.6.4.4 分布 4
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試験 4
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9 考察及び結論 8
2.6.4.10 図表 9
2.6.4.11 参考文献 10
2.6.5 薬物動態試験概要表 11
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 11
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 13
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 16
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 17
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 18
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 19
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*in vivo* 19
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vitro* 19
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 19
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 19
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 19
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 20
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 20
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 20

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ルリコナゾールの薬物動態学的特性は、初回承認時に幅広く検討されている。

本申請にあたり、本剤のルリコナゾール濃度が 5%であることから、ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験で、本剤及びルリコン®クリーム 1%の皮膚透過性を比較した。また適用部位が爪であることから、ヒト爪遊離縁に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ルリコナゾール分布及び爪中ルリコナゾール量の推移を検討した。

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ときの 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 4.2、3.6 及び 0.8 倍であった。

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爪全層に分布した。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。爪中ルリコナゾール量は、製剤濃度 3%以上でほぼ一定となった。また、3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 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。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　LC/MS/MS による生体試料中ルリコナゾール濃度測定法

（概要表 2.6.5.2、記載箇所 4.2.2.1.1～4.2.2.1.6）

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の測定は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて実施した。毒性試験におけるマウス、ラット及びイヌ血漿中ルリコナゾール並びに Z 体濃度の測定は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて実施した。本法は、薬物動態及び毒性試験の曝露量を評価するに十分な定量下限値を有する分析法であり、各試料及び溶液中の安定性はバリデーション内で確認した。

2.6.4.2.2　HPLC-UV による皮膚中ルリコナゾール濃度測定法

（概要表 2.6.5.2、記載箇所 4.2.2.1.7～4.2.2.1.10）

毒性試験におけるマウス、ラット、イヌ及びミニブタ皮膚試料中のルリコナゾール並びに Z 体濃度の測定は、バリデートされた HPLC-UV 法を用いて実施した。本法は、毒性試験の曝露量を評価するに十分な定量下限値を有する分析法であり、各試料及び溶液中の安定性はバリデーション内で確認した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験

（概要表 2.6.5.3、記載箇所 4.2.2.2.1）

フランツ型水平静置セルを用いて、ヒト皮膚に本剤及びルリコン®クリーム 1%を単回塗布した時のレセプター液中のルリコナゾール濃度を測定し、皮膚透過性を比較した。

塗布後 4、6、8 及び 24 時間における累積透過量は、本剤でそれぞれ 0.0523、0.181、0.480 及び 2.49 μg/cm^2、ルリコン®クリーム 1%でそれぞれ 0.00490、0.0223、0.0394 及び 0.613 μg/cm^2 であり、本剤塗布後 24 時間における累積透過量は、ルリコン®クリーム 1%の 4.2 倍であった。

塗布後 4～6、6～8 及び 8～24 時間における透過速度は、本剤でそれぞれ 0.0645、0.149 及び 0.126 μg/cm^2/h、ルリコン®クリーム 1%でそれぞれ 0.00868、0.00858 及び 0.0358 μg/cm^2/h であり、本剤塗布後 8～24 時間における透過速度は、ルリコン®クリーム 1%の 3.6 倍であった。

塗布後 4～6、6～8 及び 8～24 時間における透過係数は、本剤でそれぞれ 1.50、3.48 及び 2.92 ×10^{-6} cm/h、ルリコン®クリーム 1%でそれぞれ 0.882、0.872 及び 3.64×10^{-6} cm/h であり、本剤塗布後 8～24 時間における透過係数は、ルリコン®クリーム 1%の 0.8 倍であった。

なお、塗布後 0、0.5、1 及び 2 時間におけるレセプター液中のルリコナゾール濃度は、両製剤共に定量下限値未満であった。

2.6.4.4　分布

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試験

（概要表 2.6.5.5、記載箇所 4.2.2.3.1）

切り取ったヒト爪遊離縁を用いて、直径 2 mm（0.0314 cm^2）を塗布部位とし、爪甲側に、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。3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤については 14 日間反復塗布に加え、1、7 及び 21 日間反復塗布する群を設定した。塗布終了後の爪を薄切し、甲側から厚さ 50 μm 毎の爪中ルリコナゾール濃度を測定した。なお、爪中ルリコナゾール濃度は、単位体積当たりの量（μg/cm^3）として表記した。爪中ルリコナゾール量は、爪全層に移行したルリコナゾールの総量として、単位面積当たりの量（μg/cm^2）で下記の通り換算した。

爪中ルリコナゾール量（μg/cm^2）＝（50 μm 毎のルリコナゾール濃度（μg/cm^3）の合計）×0.005 cm

0.2%、1%、3%、5%（本剤）及び 7.5%ルリコナゾール製剤を 1 日 1 回、14 日間反復塗布した時の爪中ルリコナゾール分布を**図 2.6.4-1** に、爪中ルリコナゾール量を**図 2.6.4-2** に示す。また、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の推移を**図 2.6.4-3** に示す。

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。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（**図 2.6.4-1**）。本剤を 14 日間反復塗布したときの爪最深部（爪甲側より 300～350 μm）のルリコナゾール濃度は、5.462 μg/cm^3 であった。爪中ルリコナゾール量は、製剤濃度 3%以上でほぼ一定となった（**図 2.6.4-2**）。

3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 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（**図 2.6.4-3**）。

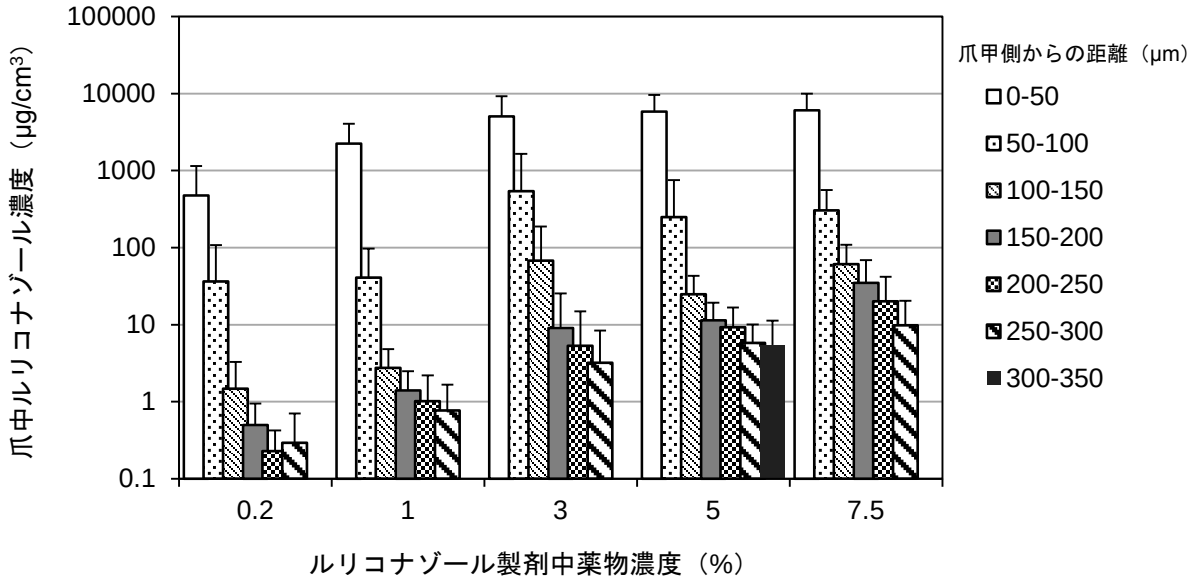


図 2.6.4-1　ルリコナゾール製剤を 14 日間反復塗布した時の
爪中ルリコナゾール分布（4.2.2.3.1　Fig.5～Fig.9 の改変）

平均値±標準偏差
n=8～10

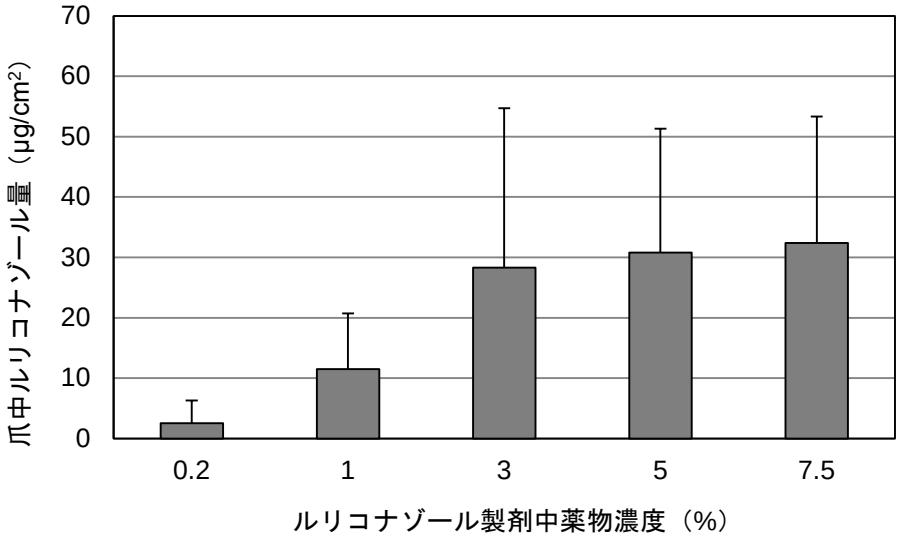


図 2.6.4-2　ルリコナゾール製剤を 14 日間反復塗布した時の
爪中ルリコナゾール量

平均値±標準偏差
n=10

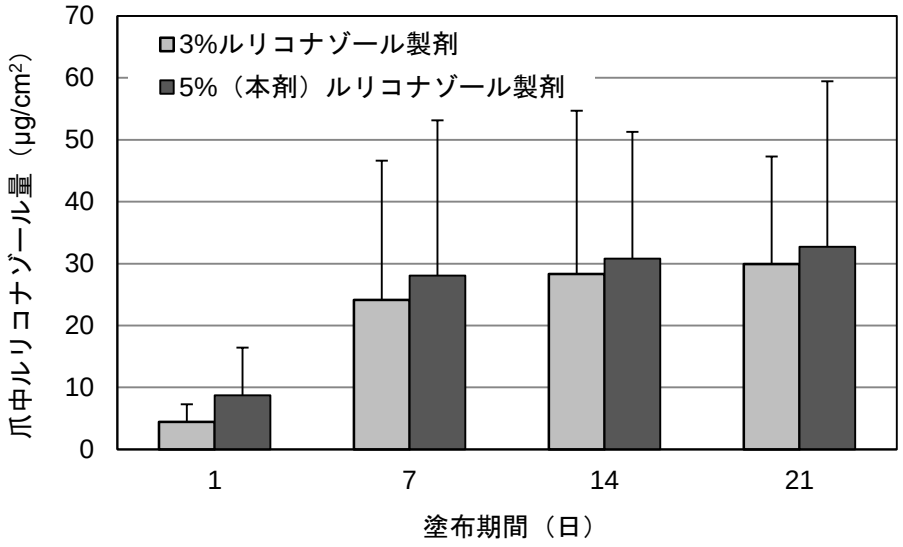


図 2.6.4-3　3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を反復塗布した時の
爪中ルリコナゾール量の推移

平均値±標準偏差
n=10

2.6.4.5　代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.4.6　排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

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ときの 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。本剤は、ルリコン®クリーム 1%と比較して、累積透過量が多いことから、爪に適用したときも十分な量のルリコナゾールが透過すると推測された。

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爪全層に分布した。爪甲側のルリコナゾール濃度は、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。本剤を 14 日間反復塗布したときの爪最深部の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}（いずれも 0.0010 μg/mL＝0.0010 μg/cm^3）（**表 2.6.2-1、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、活性の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。

14 日間反復塗布したときの爪中ルリコナゾール量は、製剤濃度 3%以上でほぼ一定となり、また 3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 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。

以上のことから、本剤を爪に反復塗布することにより、爪深部においても抗真菌活性を示すのに十分なルリコナゾールが分布することが確認された。

2.6.4.10　図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

該当資料なし。

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

本申請で実施した試験　　**被験物質：ルリコナゾール**

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	測定物質	実施施設 [a]	報告書番号	記載箇所
分析方法及びバリデーション							
ルリコナゾールのヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験	ヒト	レセプター液	LC/MS/MS	ルリコナゾール	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.1
LC-MS/MS によるヒト爪中ルリコナゾール濃度測定法のバリデーション（濃度範囲：50～50000 μg/cm^3）	ヒト	爪	LC/MS/MS	ルリコナゾール	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.2
LC-MS/MS によるヒト爪中ルリコナゾール濃度測定法のバリデーション（濃度範囲：0.05～100 μg/cm^3）	ヒト	爪	LC/MS/MS	ルリコナゾール	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.3
LC/MS/MS によるマウス血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	マウス	血漿	LC/MS/MS	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.4
LC/MS/MS によるラット血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	ラット	血漿	LC/MS/MS	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.5
LC/MS/MS によるイヌ血漿中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	イヌ	血漿	LC/MS/MS	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.6
HPLC によるマウスの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	マウス	皮膚	HPLC-UV	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.7
HPLC によるラットの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	ラット	皮膚	HPLC-UV	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.8
HPLC によるイヌの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	イヌ	皮膚	HPLC-UV	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.9
HPLC によるミニブタの皮膚中ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の濃度測定法バリデーション試験	ミニブタ	皮膚	HPLC-UV	ルリコナゾール、Z 体	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1.10
吸収							
ルリコナゾールのヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験	ヒト	レセプター液	LC/MS/MS	ルリコナゾール	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2.1
分布							
ヒト爪における PR-2699NL 塗布後の爪中薬物濃度分布および爪中薬物量（*in vitro*）	ヒト	爪	LC/MS/MS	ルリコナゾール	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3.1

a 施設名名称 [redacted]

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

初回承認時に実施した試験　　被験物質：ルリコナゾール

試験の内容	報告書番号	記載箇所
NND-502 のヒト、イヌおよびラット血漿蛋白に対する結合性（*in vitro*）	[redacted]	4.2.2.3.2
NND-502 の動態試験［II］ラットにおける吸収，分布，排泄	[redacted]	4.2.2.3.3
NND-502 の動態試験［III］雌性ラットにおける分布，胎盤通過性，乳汁中移行	[redacted]	4.2.2.3.4
NND-502 の代謝に関与する cytochrome P450（CYP）分子種の同定	[redacted]	4.2.2.6.1
薬物代謝酵素 cytochrome P450（CYP）に対する NND-502 の阻害作用	[redacted]	4.2.2.6.2

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ルリコナゾール

動物種	ヒト	ヒト	ヒト
試料	レセプター液	爪	爪
測定対象	ルリコナゾール	ルリコナゾール	ルリコナゾール
分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリデーションデータ			
定量範囲	1.00～1000 ng/mL	50～50000 μg/cm^3	0.05～100 μg/cm^3
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み 1/X）	一次回帰（重み 1/X^2）	一次回帰（重み 1/X^2）
直線性：　相関係数 相対誤差	0.9989 -14.8%～5.5%	0.9972 以上 -14.0%～5.7%	0.9990 以上 -7.2%～7.0%
精度：（最大変動係数）			
日内	2.2%	1.2%	11.1%
日間	N.A.	1.0%	3.5%
真度：（真値との差）			
日内	-10.0%～4.5%	-6.7%～3.1%	-2.0%～2.8%
日間	N.A.	-6.6%～2.8%	-2.0%～0.9%
安定性			
分析中の安定性	N.A.	2 週間（5℃）	2 週間（5℃）
試料中安定性	1 週間（-20℃）	2 週間（-20℃）	2 週間（-20℃）
凍結融解安定性	N.A.	3 回	3 回
報告書番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
記載箇所	4.2.2.1.1	4.2.2.1.2	4.2.2.1.3

N.A.：該当なし

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（2）

被験物質：ルリコナゾール

動物種	マウス		ラット		イヌ	
試料	血漿		血漿		血漿	
測定対象	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体
分析法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
バリデーションデータ						
定量範囲	0.0500～500 ng/mL[a]		0.0500～200 ng/mL[a]		0.0500～1000 ng/mL[a]	
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み $1/Y^2$）[a]		一次回帰（重み $1/Y^2$）[a]		一次回帰（重み $1/Y^2$）[a]	
直線性　相関係数 相対誤差	0.9975 以上 -11.7%～7.3%	0.9963 以上 -14.4%～9.0%	0.9991 -4.9%～7.9%	0.9993 -5.3%～5.5%	0.9971 以上 -11.7%～10.4%	0.9967 以上 -13.3%～9.7%
精度：（最大変動係数）						
日内	12.3%	12.7%	9.6%	12.3%	9.7%	9.9%
日間	7.6%	9.9%	7.5%	8.9%	9.0%	7.3%
真度：（真値との差）						
日内	-9.0%～6.2%	-11.5%～7.2%	-6.2%～14.0%	-9.4%～9.4%	-11.4%～9.0%	-13.0%～9.0%
日間	-8.0%～5.4%	-10.7%～6.4%	-5.0%～10.0%	-7.5%～9.0%	-7.9%～3.0%	-10.0%～4.0%
安定性						
分析中の安定性	48 時間（15℃）[a] 7 日間（1～10℃）[a]		48 時間（15℃）[a]		48 時間（15℃）[a] 7 日間（1～10℃）[a]	
試料中安定性	24 時間（1～10℃）[a] 47 日間（-70℃以下）[a]		24 時間（1～10℃）[a] 29 日間（-70℃以下）[a]		24 時間（1～10℃）[a] 30 日間（-70℃以下）[a]	
凍結融解安定性	4 回[a]		4 回[a]		4 回[a]	
報告書番号	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
記載箇所	4.2.2.1.4		4.2.2.1.5		4.2.2.1.6	

a：ルリコナゾール、Z 体とも同じ結果

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（3）

被験物質：ルリコナゾール

動物種	マウス		ラット		イヌ		ミニブタ	
試料	皮膚		皮膚		皮膚		皮膚	
測定対象	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体
分析法	HPLC-UV		HPLC-UV		HPLC-UV		HPLC-UV	
バリデーションデータ								
定量範囲	10.0～1000 μg/g[a]		1.00～1000 μg/g[a]		10.0～1000 μg/g[a]		1.00～1000 μg/g[a]	
回帰モデル（重み）	一次回帰（重み 1/X）[a]		一次回帰（重み 1/X）[a]		一次回帰（重み 1/X）[a]		一次回帰（重み $1/X^2$）[a]	
直線性　相関係数 相対誤差	0.9997 以上 -7.0%～5.1%	0.9997 以上 -8.3%～5.2%	0.9998 以上 -6.3%～13.0%	0.9999 -6.9%～14.5%	0.9989 以上 -8.8%～6.2%	0.9988 以上 -8.2%～8.8%	0.9977 -8.0%～8.3%	0.9974 -8.3%～9.6%
精度：（最大変動係数）								
日内	2.4%	2.1%	5.6%	2.6%	4.8%	2.6%	2.9%	2.9%
日間	4.2%	3.8%	2.9%	3.6%	4.4%	4.9%	N.A.	N.A.
真度：（真値との差）								
日内	-7.6%～3.6%	-9.0%～3.0%	-3.6%～10.0%	-4.4%～14.0%	-12.1%～9.0%	-12.6%～8.0%	-0.5%～8.3%	-1.0%～12.4%
日間	-3.9%～2.0%	-4.8%～0.5%	-2.4%～8.0%	-3.0%～12.0%	-7.2%～5.0%	-7.7%～2.0%	N.A.	N.A.
安定性								
分析中の安定性	48 時間（5℃）[a]		48 時間（5℃）[a] 21 日間（-70℃以下）[a]		48 時間（5℃）[a]		48 時間（5℃）[a] 10 日間（-70℃以下）[a]	
試料中安定性	24 時間（1～10℃）[a] 47 日間（-70℃以下）[a]		24 時間（1～10℃）[a] 42 日間（-70℃以下）[a]		24 時間（1～10℃）[a] 30 日間（-70℃以下）[a]		24 時間（1～10℃）[a] 71 日間（-70℃以下）[a]	
凍結融解安定性	N.A.		3 回[a]		N.A.		3 回[a]	
報告書番号	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
記載箇所	4.2.2.1.7		4.2.2.1.8		4.2.2.1.9		4.2.2.1.10	

N.A.：該当なし
a：ルリコナゾール、Z 体とも同じ結果

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：ルリコナゾール

試験系：ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験				記載箇所：4.2.2.2.1	
被験物質：本剤及びルリコン®クリーム 1%				報告書番号：[redacted]	
試験材料：ヒト摘出皮膚（女性、腹部、3 名：年齢 39～59 歳から採取）				例数：3	
塗布方法：フランツ型水平静置セルを用いて、適用皮膚範囲 1.77 cm^2、レセプター液量 4.7 mL とし、17.7 mg（10 mg/cm^2）を塗布					
定量試料：レセプター液					
定量対象物質：ルリコナゾール				定量法：LC/MS/MS	
本剤					
時間（h）	レセプター液中濃度（ng/mL）	累積透過量（μg/cm^2）	時間（h）	透過速度（μg/cm^2/h）	透過係数（×10^{-6} cm/h）
0	BLQ	N.C.			
0.5	BLQ	N.C.	0-0.5	N.C.	N.C.
1	BLQ	N.C.	0.5-1	N.C.	N.C.
2	BLQ	N.C.	1-2	N.C.	N.C.
4	19.7 ± 15.7	0.0523 ± 0.0417	2-4	N.C.	N.C.
6	67.6 ± 45.8	0.181 ± 0.123	4-6	0.0645 ± 0.0406	1.50 ± 0.95
8	177 ± 24	0.480 ± 0.070	6-8	0.149 ± 0.038	3.48 ± 0.88
24	926 ± 146	2.49 ± 0.38	8-24	0.126 ± 0.028	2.92 ± 0.65
ルリコン®クリーム 1%					
時間（h）	レセプター液中濃度（ng/mL）	累積透過量（μg/cm^2）	時間（h）	透過速度（μg/cm^2/h）	透過係数（×10^{-6} cm/h）
0	BLQ	N.C.			
0.5	BLQ	N.C.	0-0.5	N.C.	N.C.
1	BLQ	N.C.	0.5-1	N.C.	N.C.
2	BLQ	N.C.	1-2	N.C.	N.C.
4	1.84 ± 1.15	0.00490 ± 0.00305	2-4	N.C.	N.C.
6	8.30 ± 3.67	0.0223 ± 0.0099	4-6	0.00868 ± 0.00370	0.882 ± 0.377
8	14.4 ± 10.9	0.0394 ± 0.0294	6-8	0.00858 ± 0.00979	0.872 ± 0.994
24	230 ± 67	0.613 ± 0.181	8-24	0.0358 ± 0.0096	3.64 ± 0.98

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限値未満（＜1.00 ng/mL）、N.C.：算出せず

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

新たな試験は実施していない

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

被験物質：ルリコナゾール

試験系：ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験					記載箇所：4.2.2.3.1	
被験物質：0.2%、1%、3%、5%（本剤）及び 7.5%ルリコナゾール製剤					報告書番号：[redacted]	
試験材料：ヒト爪遊離縁（5 名から各 11 枚採取し、使用時に 2 分割）					例数：10（n=10 に満たなかった例数はカッコ内に記載）	
塗布方法：塗布部位を直径 2 mm（0.0314 cm^2）とし、爪甲側にルリコナゾール製剤 0.5 µL を 1 日 1 回、14 日間塗布（3%及び 5%（本剤）は 1、7、14 及び 21 日間）						
定量試料：爪甲側から 10 µm の厚さで連続的に薄切した 5 枚の爪スライス（50 µm）						
定量対象物質：ルリコナゾール					定量法：LC/MS/MS	
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濃度（µg/cm^3）						
投与製剤		ルリコナゾール製剤				
		0.2%	1%	3%	5%（本剤）	7.5%
爪スライス試料の爪甲側からの距離（µm）	0-50	474.715 ± 676.897	2249.776 ± 1805.449	5037.937 ± 4155.265	5852.423 ± 3745.506	6037.137 ± 3973.002
	50-100	36.244 ± 71.828	40.660 ± 56.862	540.257 ± 1112.301	249.114 ± 506.287	303.010 ± 258.581
	100-150	1.477 ± 1.810	2.742 ± 2.067	67.273 ± 121.226	24.800 ± 18.124	60.755 ± 48.381
	150-200	0.498 ± 0.451	1.405 ± 1.087	9.086 ± 16.325	11.413 ± 7.889	35.007 ± 33.649
	200-250	0.227 ± 0.197	1.012 ± 1.183	5.303 ± 9.613	9.258 ± 7.484	20.133 ± 21.795
	250-300	0.291 ± 0.413	0.766 ± 0.908（9）	3.185 ± 5.169	5.773 ± 4.338	9.734 ± 10.759（9）
	300-350	BLQ（8）	N.C.（5）	N.C.（5）	5.462 ± 5.788（8）	N.C.（6）
	350-400	N.C.（2）	N.C.（1）	N.C.（1）	N.C.（2）	N.C.（3）
爪中ルリコナゾール量（µg/cm^2：上段）[a]及び平均爪中ルリコナゾール濃度（µg/cm^3：下段）						
塗布期間	1 日	N.A.	N.A.	4.448 ± 2.823 132.983 ± 92.941	8.717 ± 7.704 268.794 ± 261.453	N.A.
	7 日	N.A.	N.A.	24.125 ± 22.478 746.358 ± 750.831	28.037 ± 25.100 757.171 ± 722.723	N.A.
	14 日	2.569 ± 3.746 81.365 ± 126.526	11.482 ± 9.228 360.232 ± 309.988	28.321 ± 26.377 897.847 ± 897.123	30.790 ± 20.501 900.510 ± 627.250	32.385 ± 20.940 954.325 ± 564.215
	21 日	N.A.	N.A.	29.902 ± 17.399 885.374 ± 589.119	32.709 ± 26.729 939.271 ± 756.310	N.A.

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限値未満（＜0.05 µg/cm^3）、N.C.：算出せず、N.A.：該当なし
a：爪中ルリコナゾール量（µg/cm^2）=（50 µm 毎のルリコナゾール濃度（µg/cm^3）の合計）×0.005 cm

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

新たな試験は実施していない

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

新たな試験は実施していない

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

新たな試験は実施していない

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*in vivo*

新たな試験は実施していない

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*in vitro*

新たな試験は実施していない

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

新たな試験は実施していない

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

新たな試験は実施していない

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

新たな試験は実施していない

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

新たな試験は実施していない

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

新たな試験は実施していない

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

新たな試験は実施していない