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）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
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
sp.	Species	属
T. mentagrophytes	*Trichophyton mentagrophytes*	－
T. rubrum	*Trichophyton rubrum*	－
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A
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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 1
2.7.1.1.1 製剤開発 1
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 1
2.7.1.1.3 臨床試験に用いた分析法 1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.1.4 付録 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 3
2.7.2.1.2 臨床試験 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 3
2.7.2.2.2 臨床試験 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.4 特別な試験 15
2.7.2.5 付録 16
2.7.3 臨床的有効性 18
2.7.3.1 背景及び概観 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01、項目番号：2.7.6.2.4） 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.2 有効性評価試験の結果の解析（試験番号：SKN-08-01） 20
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（試験番号：SKN-08-01） 24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 28
2.7.3.6 付録 28
2.7.4 臨床的安全性 29
2.7.4.1 医薬品への曝露 29
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 29
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 31
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.2 有害事象 35

2.7.4.2.1 有害事象の解析 35
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 54
2.7.4.3 臨床検査値の評価 54
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
2.7.4.5.1 内因性要因 54
2.7.4.5.2 外因性要因 54
2.7.4.5.3 薬物相互作用 54
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 54
2.7.4.5.5 過量投与 55
2.7.4.5.6 薬物乱用 55
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 55
2.7.4.6 市販後データ 55
2.7.4.7 付録 57
2.7.5 参考文献 58

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発

本剤は爪白癬を適応とした 5%のルリコナゾールを含有する外用抗真菌剤であり、本剤と同様にルリコナゾールを配合した既承認の外用抗真菌剤として、ルリコン®クリーム 1%、ルリコン®液 1%、及びルリコン®軟膏 1%がある。

ルリコナゾールは爪白癬原因菌に対して強い抗真菌活性を示すが、既承認の 1%ルリコナゾール製剤は、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上で十分な薬物量を分布させることを目的として、高濃度のルリコナゾールを配合した本剤を開発した。製剤開発過程において、ヒト皮膚及びヒト爪における薬剤浸透性を検討し、ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験（2.6.4.3.1）で、本剤塗布群の累積透過量はルリコン®クリーム 1%塗布群の 4.2 倍高いこと、また、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）では、本剤塗布により爪深部まで抗真菌活性を示すのに十分な薬物量が分布することを確認した。

本申請における国内臨床試験に用いた被験薬は全て同一の処方の製剤を使用した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

本申請における国内臨床試験に用いた被験薬は全て同一の処方であるため、生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.3 臨床試験に用いた分析法

本申請における薬物濃度を測定した全ての臨床試験では、LC/MS/MS 法を用いて測定した。当該の試験を実施する前に各測定機関においてバリデーション試験を実施し、分析法の妥当性を確認した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験における分析法及びバリデーション試験（1/2）

測定施設	[redacted]					
臨床試験番号	PR2699NL-P1-02					
測定試料	血漿		尿		爪	
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
定量範囲	0.01～10 ng/mL				1～100 μg/mL*	
日内再現性 真度[a] 精度[b]	-2.5%～2.4% 8.1%	-4.0%～6.6% 6.6%	0.9%～2.9% 5.8%	-8.1%～2.4% 6.0%	-5.5%～-1.3% 2.8%	-3.1%～-1.8% 2.4%
日間再現性 真度[a] 精度[b]	-4.1%～0.4% 8.1%	-1.8%～3.6% 5.4%	-4.3%～1.0% 7.8%	-4.3%～0.2% 7.9%	-2.4%～-0.2% 4.4%	-2.5%～-1.6% 3.9%
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted]（5.3.1.4.1）				[redacted]（5.3.1.4.2）	

*：爪抽出液中の定量範囲
PR2699NL-P1-02 試験において爪中薬物濃度は、抽出液濃度から次の計算式を基にして爪中薬物濃度を算出した。
爪中薬物量（μg）＝抽出液中濃度（μg/mL）×抽出液量（mL）
爪中薬物濃度（μg/g）＝爪中薬物量（μg）/［爪重量（mg）/ 1000］
a：真値との差、b：最大変動係数

表 2.7.1.1-1　臨床試験における分析法及びバリデーション試験（2/2）

測定施設	[redacted]			
臨床試験番号	SKN-08-01		SKN-08-03	
測定試料	血漿		爪	
測定対象	ルリコナゾール	Z 体	ルリコナゾール	Z 体
定量範囲	0.01～10 ng/mL		50～10000 μg/g	
日内再現性 真度[a] 精度[b]	-4.5%～8.8% 11.4%	-7.4%～6.7% 9.1%	-10.6%～6.1% 7.1%	-13.8%～7.4% 10.8%
日間再現性 真度[a] 精度[b]	1.2%～5.7% 8.2%	-5.4%～1.1% 7.7%	-4.3%～-3.8% 9.7%	-4.9%～-2.3% 11.8%
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted] （5.3.1.4.3）		[redacted] （5.3.1.4.4）	

a：真値との差、b：最大変動係数

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

佐藤製薬株式会社

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の有効成分であるルリコナゾールの経皮投与時の薬物動態は、初回（1%ルリコナゾール製剤）承認時に既に幅広く評価されている。本申請においては、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験、ヒト爪を用いた *in vitro* 爪中ルリコナゾール分布試験、及びヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験を実施した。また臨床試験として、健康成人を対象とした皮膚安全性試験、健康成人又は爪白癬患者を対象に薬物動態試験を実施した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験（2.6.4.3.1）では、本剤及びルリコン®クリーム 1%を単回塗布したときのルリコナゾールの皮膚透過性について、比較評価した。

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）では、種々の濃度のルリコナゾール製剤を反復塗布したとき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。

ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験（2.6.2.2.1）では、ATP 量を指標として種々の濃度のルリコナゾール製剤を反復塗布したときの薬効を検討した。

2.7.2.1.2 臨床試験

健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（2.7.6.2.1）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上背部に塗布したときの、パッチテスト・光パッチテストを実施し、皮膚刺激性を確認した。

健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2.7.6.2.2）では、本剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に単回、又は 1 日 1 回 7 日間反復塗布したときの、爪中・血漿中・尿中ルリコナゾール及び Z 体濃度を測定した。

爪白癬患者を対象とした爪内移行性確認試験（2.7.6.2.3）では、本剤を第 I 趾爪に 1 日 1 回 5 週間反復塗布したときの、爪中ルリコナゾール及び Z 体濃度を測定した。

爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（2.7.6.2.4）では、本剤を爪白癬罹患爪に 1 日 1 回 48 週間反復塗布したときの、血漿中ルリコナゾール及び Z 体濃度を測定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験（2.6.4.3.1） （分析法：2.6.4.2.1）

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%を単回塗布したとき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。

2.7.2.2.1.2 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）（分析法：2.6.4.2.1）

切り取ったヒト爪遊離縁の爪甲側に、0.2%、1%、3%、5%（本剤）、及び 7.5%のルリコナゾール製剤を 1 日 1 回 14 日間反復塗布したときの、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。

爪中ルリコナゾール濃度は塗布終了後の爪を薄切し、爪甲側から厚さ 50 μm 毎に測定し、単位体積当たりの量（$\mu g/cm^3$）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、以下の通り算出した。

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

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。

2.7.2.2.1.3 ヒト爪白癬モデルを用いた *in vitro* 薬効試験（2.6.2.2.1）

T. mentagrophytes 分生子懸濁液（1×10^4 conidia/mL）を用いて、切り取ったヒト爪遊離縁に白癬菌を感染させ、0%（本剤プラセボ）、1%、3%、及び 5%（本剤）の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。ATP 量は製剤濃度依存的に減少し、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。

2.7.2.2.2 臨床試験

全ての臨床薬理試験の一覧を**表 2.7.2.5-1** に示す。

2.7.2.2.2.1 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、項目番号：2.7.6.2.1）

健康成人男性（24 例）を対象に、左側上背部でパッチテスト、右側上背部で光パッチテストを実施した。各被験者とも左右 4 ヶ所ずつ計 8 ヶ所を塗布位置として設定し、割付に従い、左右の各塗布位置に 0%（本剤プラセボ）、[redacted]%、及び 5%（本剤）のルリコナゾール製剤を 20 μL ずつ 24 時間塗布、並びに無塗布対照を 1 ヶ所ずつ設定した。

（1） 蕁麻疹性の判定（蕁麻疹の有無）

パッチテスト実施側の治験薬塗布後 30 分の蕁麻疹の有無を集計したところ、0%（本剤プラセボ）、[redacted]%、5%（本剤）、及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。

（2） 皮膚刺激性の判定

パッチテスト実施側の皮膚刺激性を本邦パッチテスト研究班の判定基準（**表 2.7.2.2-1**）を用いて、治験薬除去後 30 分及び 24 時間での各判定カテゴリーの度数を集計したところ、0%（本剤プラセボ）、[redacted]%、5%（本剤）、及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。陽性率はいずれ

も 0.0%、皮膚刺激指数は 0.00 となり「安全品」に分類された。

(3) 光毒性の判定

光パッチテスト実施側の光毒性を光パッチテストの判定基準（**表 2.7.2.2-2**）を用いて、UVA 照射後 30 分及び 24 時間で判定し、各カテゴリーの度数を集計したところ、0%（本剤プラセボ）、[redacted]%、5%（本剤）、及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。

表 2.7.2.2-1 皮膚刺激性の判定基準（5.3.3.1.1 表 9.7.1.2-1 を引用）

状態	判定	評点
反応なし	－	0
かるい紅斑	±	0.5
紅斑	＋	1
紅斑＋浮腫	＋＋	2
紅斑＋浮腫＋丘疹～小水疱	＋＋＋	3
大水疱	＋＋＋＋	4

表 2.7.2.2-2 光パッチテストの判定基準（5.3.3.1.1 表 9.7.1.2-3 を引用）

反応	判定
反応なしまたはパッチテスト部位と同等	－
パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応	±
パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応	＋
パッチテスト部位と比較して 2 段階強い反応	＋＋
パッチテスト部位と比較して 3 段階強い反応	＋＋＋
パッチテスト部位と比較して 4 段階強い反応	＋＋＋＋

2.7.2.2.2 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、項目番号：2.7.6.2.2）

健康成人男性［12 例（単回塗布試験：6 例、反復塗布試験：6 例）］を対象に、本剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に総量 140 μL 単回又は 7 日間反復塗布したときの薬物動態を検討した。

(1) 単回投与試験

健康成人男性（6 例）を対象に、本剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に総量 140 μL を単回塗布したときの血漿中・尿中ルリコナゾール及び Z 体濃度推移を検討した。

1) 血漿中薬物濃度

血漿中ルリコナゾール濃度の要約を**表 2.7.2.2-3**、血漿中ルリコナゾール濃度推移を**図 2.7.2.2-1**、血漿中ルリコナゾールの薬物動態パラメータを**表 2.7.2.2-4** に示す。

血漿中のルリコナゾールは塗布後 3 時間で 4 例に、塗布後 6 時間で全例に認められ、いずれの被験者も塗布後 12～36 時間に C_{max}（0.03～0.22 ng/mL）に達した。

$AUC_{0\text{-}48h}$ は 2.83±1.41 ng·h/mL、2.52（1.42～4.48） ng·h/mL［算術平均値±標準偏差、幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値）、以下同様］であった。C_{max} は 0.10±0.07 ng/mL、0.08（0.04～0.17） ng/mL であった。T_{max} は 24.0±13.1 h（算術平均値±標準偏差）であった。

血漿中 Z 体濃度は、全ての被験者の全測定時点で定量下限値未満であった。

2) 尿中薬物濃度

尿中ルリコナゾール及び Z 体は、全ての被験者の全測定時点で定量下限値未満であった。

表 2.7.2.2-3 本剤を単回塗布したときの血漿中ルリコナゾール濃度

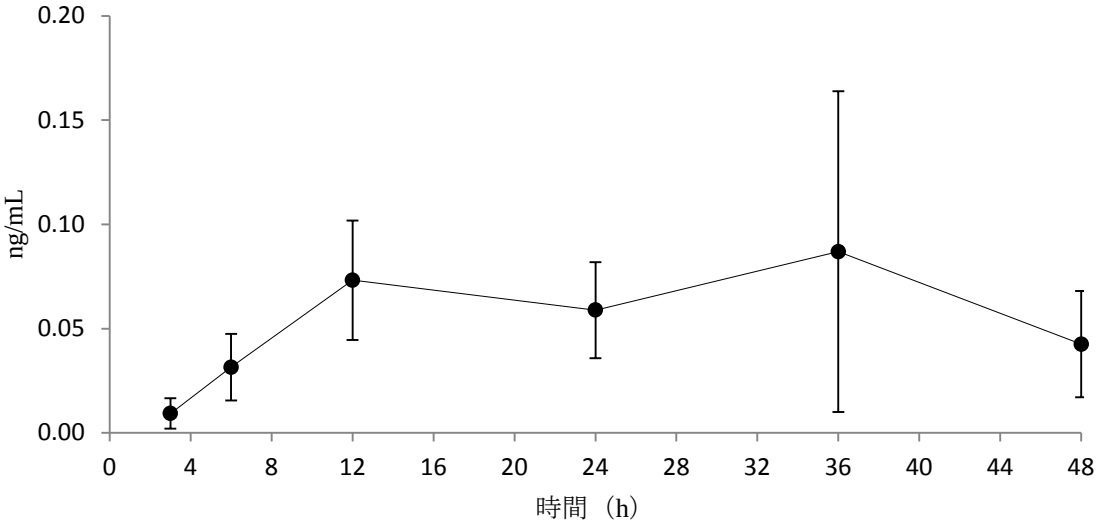
（5.3.3.1.2 追補 表 1 を引用）

	1日目				2日目		3日目
	塗布前	塗布後 3時間	塗布後 6時間	塗布後 12時間	塗布後 24時間	塗布後 36時間	塗布後 48時間
例数	-	6	6	6	6	6	6
算術平均値	-	0.01	0.03	0.07	0.06	0.09	0.04
標準偏差	-	0.01	0.02	0.03	0.02	0.08	0.03
最大値	-	0.02	0.06	0.10	0.09	0.22	0.08
中央値	-	0.01	0.03	0.08	0.06	0.06	0.04
最小値	-	0.00	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02
幾何平均値	-	-	0.03	0.07	0.05	0.06	0.04
95%信頼区間上限値	-	-	0.05	0.11	0.09	0.16	0.07
95%信頼区間下限値	-	-	0.02	0.04	0.03	0.03	0.02

ND を 0.00 ng/mL として算出　　単位：ng/mL

-：算出せず

（各測定時点において，1/3を超える被験者で定量下限値未満のデータが見られた場合は，基本統計量の算出を行わなかった。）



※各測定時点において，1/3 を超える被験者で定量下限値未満のデータが見られた場合は，基本統計量の算出を行わなかった。

図 2.7.2.2-1 本剤を単回塗布したときの
平均血漿中ルリコナゾール濃度推移（算術平均値±標準偏差）
（表 2.7.2.2-3 より作図）

表 2.7.2.2-4 本剤を単回塗布したときの血漿中ルリコナゾール薬物動態パラメータ

（5.3.3.1.2 表 11.4.1.1-3 を改変）

	$AUC_{0\text{-}48h}$(ng･h/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)
例数	6	6	6
算術平均値	2.83	0.10	24.0
標準偏差	1.41	0.07	13.1
最大値	5.03	0.22	36
中央値	2.68	0.09	24.0
最小値	1.07	0.03	12
幾何平均値	2.52	0.08	-
95%信頼区間上限値	4.48	0.17	-
95%信頼区間下限値	1.42	0.04	-

NDを0.00ng/mLとして算出

-：算出せず

（2） 反復投与試験

健康成人男性（6 例）を対象に、本剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に 1 日 1 回、総量 140 μL を 7 日間反復塗布したときの血漿中・尿中・爪中ルリコナゾール及び Z 体濃度推移を検討した。

1) 血漿中薬物濃度

血漿中ルリコナゾール濃度及び推移を**表 2.7.2.2-5** 及び**図 2.7.2.2-2** に、血漿中ルリコナゾールの薬物動態パラメータを**表 2.7.2.2-6** 及び**表 2.7.2.2-7** に示す。

1 日目塗布後 3 時間で 3 例に、塗布後 12 時間で全例に血漿中ルリコナゾールが認められ、血漿中ルリコナゾール濃度は塗布回数の増加に従って塗布前（トラフ値）の血漿中ルリコナゾール濃度が上昇する傾向がみられたが、5 日目塗布以降ではほぼ定常状態に達した。7 日目塗布時では 1 日目塗布時と比較していずれの測定時点でも高値を示した。

$AUC_{0\text{-}24h}$ は、1 日目塗布時では、0.96±0.37 ng･h/mL 及び 0.88（0.53～1.46）ng･h/mL［算術平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値）、以下同様］、7 日目塗布時では、2.69±1.25 ng･h/mL 及び 2.50（1.62～3.84） ng･h/mL であった。同様に C_{max} は、1 日目塗布時では、0.06±0.03 ng/mL 及び 0.06（0.04～0.09） ng/mL であり、7 日目塗布時では 0.14 ±0.09 ng/mL 及び 0.13（0.08～0.21） ng/mL であった。T_{max} は 1 日目塗布時では、18.0±6.6 h（算術平均値±標準偏差、以下同様）であり、7 日目塗布時では、5.5±5.2 h であった。

血漿中の Z 体濃度は、1 例の被験者で 6 日目塗布前（トラフ値）が 0.01 ng/mL であったが、その他の被験者は単回塗布試験と同様にいずれも定量下限値未満であった。

表 2.7.2.2-5 本剤を反復塗布したときの血漿中ルリコナゾール濃度

(5.3.3.1.2 追補 表 2 を引用)

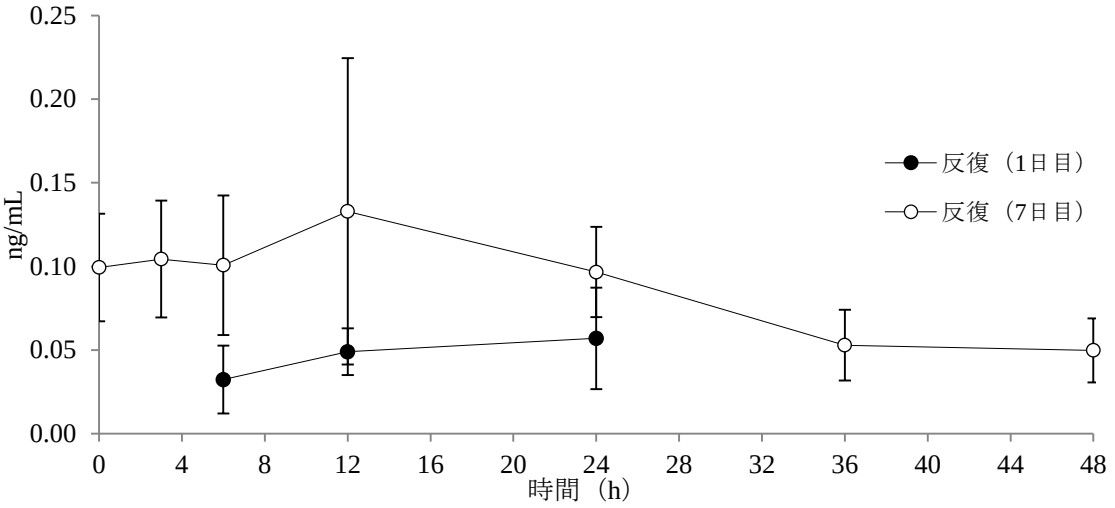
	1 日目				2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
	塗布前	塗布後 3 時間	塗布後 6 時間	塗布後 12 時間	塗布前 (トラフ値)	塗布前 (トラフ値)	塗布前 (トラフ値)	塗布前 (トラフ値)
例数	-	-	6	6	6	6	6	6
算術平均値	-	-	0.03	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
標準偏差	-	-	0.02	0.01	0.03	0.04	0.04	0.04
最大値	-	-	0.05	0.07	0.10	0.12	0.15	0.15
中央値	-	-	0.04	0.05	0.05	0.07	0.08	0.09
最小値	-	-	0.00	0.03	0.02	0.03	0.04	0.05
幾何平均値	-	-	-	0.05	0.05	0.07	0.07	0.09
95%信頼区間上限値	-	-	-	0.07	0.09	0.12	0.13	0.13
95%信頼区間下限値	-	-	-	0.03	0.03	0.04	0.04	0.06

	6 日目	7 日目				8 日目		9 日目
	塗布前 (トラフ値)	塗布前	最終 塗布後 3 時間	最終 塗布後 6 時間	最終 塗布後 12 時間	最終 塗布後 24 時間	最終 塗布後 36 時間	最終 塗布後 48 時間
例数	6	6	6	6	6	6	6	6
算術平均値	0.12	0.10	0.10	0.10	0.13	0.10	0.05	0.05
標準偏差	0.12	0.03	0.03	0.04	0.09	0.03	0.02	0.02
最大値	0.36	0.13	0.15	0.17	0.31	0.13	0.07	0.08
中央値	0.07	0.10	0.10	0.08	0.10	0.10	0.05	0.05
最小値	0.05	0.05	0.05	0.07	0.06	0.06	0.03	0.03
幾何平均値	0.09	0.09	0.10	0.09	0.11	0.09	0.05	0.05
95%信頼区間上限値	0.19	0.14	0.15	0.14	0.21	0.13	0.08	0.07
95%信頼区間下限値	0.04	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.03	0.03

ND を 0.00 ng/mL として算出　　単位：ng/mL

-：算出せず

（各測定時点において，1/3 を超える被験者で定量下限値未満のデータが見られた場合は，基本統計量の算出を行わなかった。）



※各測定時点において，1/3 を超える被験者で定量下限値未満のデータが見られた場合は，基本統計量の算出を行わなかった。

図 2.7.2.2-2 反復塗布試験における平均血漿中ルリコナゾール薬物濃度推移

（算術平均値±標準偏差）（表 2.7.2.2-5 より作図）

表 2.7.2.2-6 反復塗布試験（7 日間）における 1 日目塗布時の
血漿中ルリコナゾール薬物動態パラメータ（5.3.3.1.2 表 11.4.1.1-7 を引用）

	$AUC_{0\text{-}24h}$(ng·h/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)
例数	6	6	6
算術平均値	0.96	0.06	18.0
標準偏差	0.37	0.03	6.6
最大値	1.39	0.10	24
中央値	0.96	0.06	18.0
最小値	0.37	0.03	12
幾何平均値	0.88	0.06	-
95%信頼区間上限値	1.46	0.09	-
95%信頼区間下限値	0.53	0.04	-

ND を 0.00 ng/mL として算出
-：算出せず

表 2.7.2.2-7 反復塗布試験（7 日間）における 7 日目塗布時の
血漿中ルリコナゾール薬物動態パラメータ（5.3.3.1.2 表 11.4.1.1-9 を引用）

	$AUC_{0\text{-}24h}$(ng·h/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)
例数	6	6	6
算術平均値	2.69	0.14	5.5
標準偏差	1.25	0.09	5.2
最大値	5.03	0.31	12
中央値	2.33	0.12	3.0
最小値	1.60	0.09	0
幾何平均値	2.50	0.13	-
95%信頼区間上限値	3.84	0.21	-
95%信頼区間下限値	1.62	0.08	-

ND を 0.00 ng/mL として算出
-：算出せず

2) 尿中薬物濃度

尿中ルリコナゾール及び Z 体は全ての被験者の全測定時点で定量下限値未満であった。

3) 爪中薬物濃度

8 日目（7 日目最終塗布終了 24 時間後）における爪中ルリコナゾール濃度を**表 2.7.2.2-8**、爪中 Z 体濃度を**表 2.7.2.2-9** に示す。

爪中ルリコナゾール濃度は両手拇指(指爪)の平均値では 528.89±261.07 μg/g 及び 470.19(260.72～847.94) μg/g［算術平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値)、以下同様］、両足拇指（趾爪）の平均値では 3610.17±1105.48 μg/g 及び 3475.17（2530.91～4771.71）μg/g であった。また、爪中 Z 体濃度は指爪では全ての被験者で、爪抽出液中で定量下限値（1 μg/mL）未満であり、趾爪では 1 例の被験者で平均値が 72.42 μg/g であったが、他の被験者は爪抽出液中で定量下限値未満であった。

表 2.7.2.2-8 反復塗布試験（7 日間）における爪中ルリコナゾール濃度

（5.3.3.1.2 表 11.4.1.3-1 を改変）

	指爪の平均値	趾爪の平均値
例数	6	6
算術平均値	528.89	3610.17
標準偏差	261.07	1105.48
最大値	950.45	5491.50
中央値	495.13	3548.75
最小値	180.76	2245.00
幾何平均値	470.19	3475.17
95%信頼区間上限値	847.94	4771.71
95%信頼区間下限値	260.72	2530.91

定量下限値未満を 0.00μg/g として算出　　単位：μg/g

表 2.7.2.2-9 反復塗布試験（7 日間）における爪中 Z 体濃度

（5.3.3.1.2 表 11.4.1.3-2 を改変）

	指爪の平均値	趾爪の平均値
例数	6	6
算術平均値	0.00	12.07
標準偏差	0.00	29.57
最大値	0.00	72.42
中央値	0.00	0.00
最小値	0.00	0.00
幾何平均値	-	-
95%信頼区間上限値	-	-
95%信頼区間下限値	-	-

定量下限値未満を 0.00μg/g として算出　　単位：μg/g
-：算出せず

2.7.2.2.2.3 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、項目番号：2.7.6.2.3）

爪白癬患者（12 例）を対象に片足拇指（第 I 趾爪）及びその周辺部に本剤を 5 週間反復塗布したときの爪中ルリコナゾール及び Z 体濃度の推移を検討した。

治験薬塗布開始 1 週後、5 週後及び 9 週後の爪中薬物濃度とその推移を**表 2.7.2.2-10** 及び**図 2.7.2.2-3** に示す。

爪中ルリコナゾール濃度の平均値は、治験薬塗布開始 5 週後が 16439.42±9985.651 μg/g（算術平均値±標準偏差、以下同様）と最も高かった。爪中 Z 体濃度の平均値は、治験薬塗布開始 9 週後（塗布終了 4 週後）の 132.694±139.0943 μg/g が最も高かった。

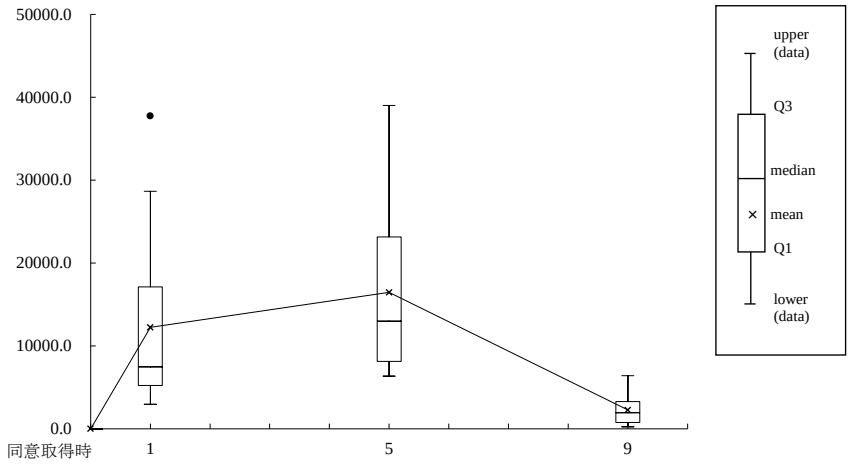
表 2.7.2.2-10 患者趾爪に本剤を塗布したときの爪中薬物濃度

(5.3.3.2.1 表 11.4-1 を改変)

	趾爪中ルリコナゾール濃度				趾爪中 Z 体濃度			
	塗布前	塗布開始 1 週後	塗布開始 5 週後	塗布開始 9 週後 (塗布終了 4 週後)	塗布前	塗布開始 1 週後	塗布開始 5 週後	塗布開始 9 週後 (塗布終了 4 週後)
例数	12	12	12	12	12	12	12	12
算術平均値	0.00	12230.50	16439.42	2248.28	0.000	68.167	128.333	132.694
標準偏差	0.000	11150.729	9985.651	1876.015	0.0000	163.5771	135.7161	139.0943
最大値	0.0	37730.0	38990.0	6401.0	0.00	562.60	444.40	466.00
中央値	0.00	7467.50	12970.00	1940.00	0.000	0.000	80.685	92.745
最小値	0.0	2948.0	6353.0	237.6	0.00	0.00	0.00	0.00

定量下限値未満を 0.00μg/g として算出　　単位：μg/g

ルリコナゾール（μg/g）



Z 体（μg/g）

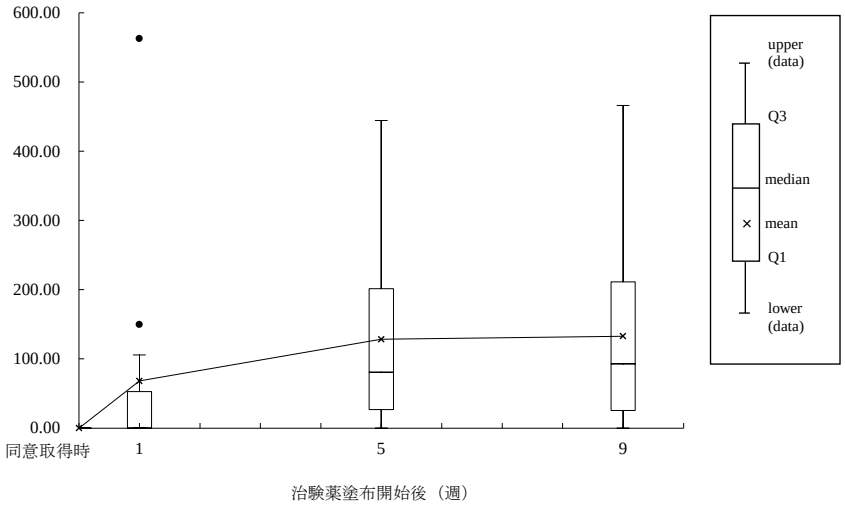


図 2.7.2.2-3 爪中薬物濃度の推移図（Box-Plot）(5.3.3.2.1 図 11.4-1 を引用)

2.7.2.2.2.4 国内第Ⅲ相[注)]比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01、項目番号：2.7.6.2.4）

爪白癬患者（194 例）を対象として、病爪及びその周辺部に本剤を 1 日 1 回 48 週間反復塗布したときの血漿中ルリコナゾール及び Z 体濃度を測定した。

血漿中薬物濃度の時期ごとの記述統計量及びその推移を**表 2.7.2.2-11** 及び**図 2.7.2.2-4** に示す。

血漿中ルリコナゾール濃度の平均値は、治験薬塗布開始 12 週後 0.161±0.159 ng/mL（算術平均値±標準偏差、以下同様）に上昇し、24 週後 0.173±0.288 ng/mL、36 週後 0.174±0.282 ng/mL、48 週後 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。

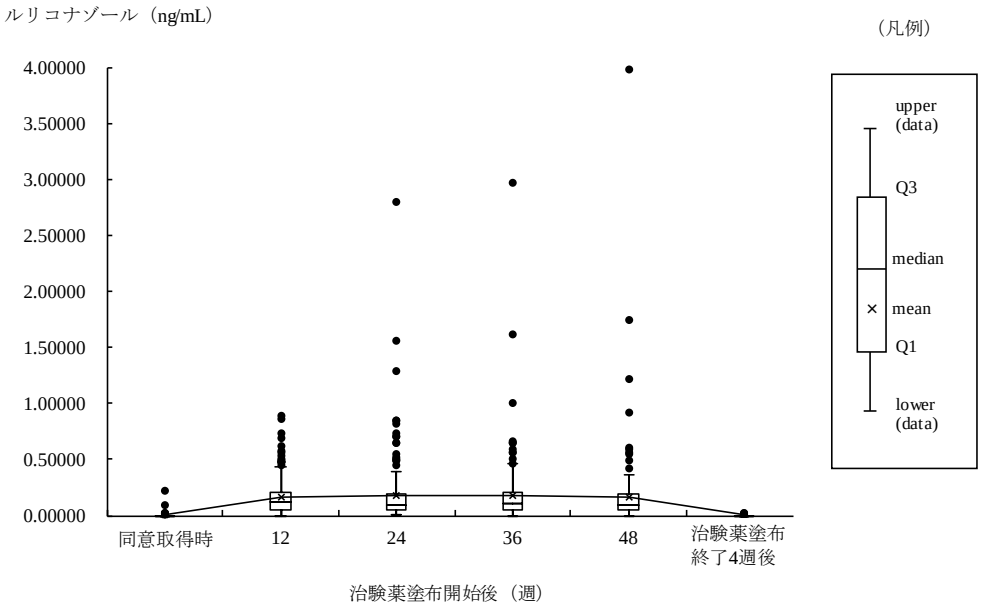
血漿中 Z 体濃度の平均値は、治験薬塗布開始 12 週後 0.004±0.011 ng/mL、24 週後 0.005±0.018 ng/mL、36 週後 0.006±0.018 ng/mL、48 週後 0.006±0.022 ng/mL となり、治験薬塗布終了 4 週後には消失した。

表 2.7.2.2-11 血漿中濃度の推移（本剤群）（5.3.5.1.1 表 12.5-1 を改変）

	血漿中ルリコナゾール濃度					
	同意取得時	塗布開始 12 週後	塗布開始 24 週後	塗布開始 36 週後	塗布開始 48 週後	塗布終了 4 週後
例数	194	190	185	178	173	29
算術平均値	0.001971	0.161492	0.173299	0.173630	0.170608	0.002007
標準偏差	0.0174471	0.1593264	0.2875965	0.2818482	0.3511333	0.0052951
最大値	0.22430	0.88560	2.79700	2.97500	3.98000	0.02048
中央値	0.000000	0.114050	0.092320	0.103550	0.097130	0.000000
最小値	0.00000	0.00000	0.01147	0.00000	0.00000	0.00000
	血漿中 Z 体濃度					
	同意取得時	塗布開始 12 週後	塗布開始 24 週後	塗布開始 36 週後	塗布開始 48 週後	塗布終了 4 週後
例数	194	190	185	178	173	29
算術平均値	0.000000	0.003615	0.004613	0.005635	0.006172	0.000000
標準偏差	0.0000000	0.0112519	0.0183997	0.0176343	0.0221835	0.0000000
最大値	0.00000	0.12260	0.22420	0.19760	0.24950	0.00000
中央値	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
最小値	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

定量下限値未満を 0.00000ng/mL として算出　　単位：ng/mL

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。



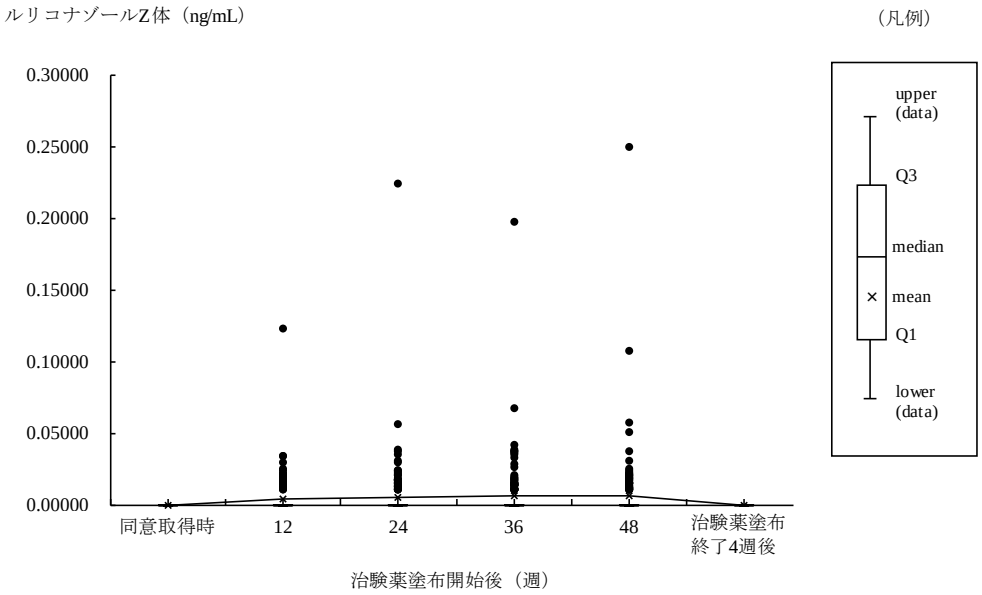


図 2.7.2.2-4 血漿中濃度の推移図（本剤群）

（5.3.5.1.1 図 12.5-1 を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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 [1)]、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]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、製剤濃度依存的な ATP 量の減少が確認され、[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤に有意な薬効が確認された。

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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床試験の要約（1/2）

試験の種類（試験の取扱い）	報告書番号	試験の目的	試験デザイン	完了例/登録例	対象被験者（平均年齢, 年齢範囲）	治験薬、投与方法	測定検体	測定時期	試験報告書添付場所
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	24/24	健康成人 男性（23.4，20-40）	[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤並びに本剤プラセボ各 20 μL を被験者上背部の左右に塗布	－	塗布後 30 分、治験薬除去 30 分及び 24 時間、UVA 照射後 30 分及び 24 時間	5.3.3.1.1
第 I 相試験（評価資料）	PR2699NL-P1-02	健康成人での単回およ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	6/6	健康成人 男性 (22.8,21-28)	本剤、手足爪 20 本に単回塗布	血漿	塗布前、塗布後 3、6、12、24、36、48 時間	5.3.3.1.2
							尿	（1～2 日目）入院時～塗布前、塗布後～塗布後 12 時間、塗布後 12～24 時間 （2～3 日目）塗布後 24～36 時間、塗布後 36～48 時間	
				6/6	健康成人 男性 (23.5,21-27)	本剤、手足爪 20 本に反復塗布（1 日 1 回 7 日間）	趾爪及び指爪	8 日目（最終塗布後 24 時間）	
							血漿	1 日目：塗布前、塗布後 3､6､12 時間 2～6 日目：塗布前（トラフ値） 7 日目：塗布前、最終塗布後 3、6、12 時間 8 日目：最終塗布後 24、36 時間 9 日目：最終塗布後 48 時間	
							尿	1～2 日目：入院時～塗布前、塗布後～塗布後 12 時間、塗布後 12～24 時間（2 日目塗布前） 2～7 日目：塗布後～塗布前 7～9 日目：最終塗布後～塗布後 12 時間、最終塗布後 12～24 時間、最終塗布後 24～48 時間	

表 2.7.2.5-1 臨床試験の要約（2/2）

試験の種類（試験の取扱い）	報告書番号	試験の目的	試験デザイン	完了例/登録例	対象被験者（平均年齢, 年齢範囲）	治験薬、投与方法	測定検体	測定時期	試験報告書添付場所
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	12/12	爪白癬患者 (48.4,41-58)	本剤、足爪（趾爪）に反復塗布（1 日 1 回 5 週間）	趾爪	同意取得時、塗布後 1、5、9 週間	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	174/194	爪白癬患者 (56.9,24-79)	本剤、足爪（趾爪）に反復塗布（1 日 1 回 48 週間）	血漿	同意取得時、塗布後 12、24、36、48 週間、後観察対象の被験者は塗布終了後 4 週間	5.3.5.1.1

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）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

佐藤製薬株式会社

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

爪白癬患者に対する本剤の有効性は、国内で実施した第 III 相[注)]臨床試験「爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）」の結果により評価した。

SKN-08-01 試験は、爪白癬に対する本剤の有効性、安全性について評価するため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臨床試験とした。治験薬（本剤又は本剤プラセボ）を 1 日 1 回、48 週間、治験対象罹患爪とその周辺部に適量塗布し、主要評価項目を 48 週後における爪白癬治癒率（爪白癬爪甲混濁部の消失及び直接鏡検における皮膚糸状菌要素陰性）に設定した。また、48 週後に治癒が確認された症例は、その 4 週後に再度来院し、治癒部位の再発について検討した。

爪白癬の治癒は「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン（2009 年）[2)]」を参考に設定した。

治験薬の塗布期間を 48 週間とした理由は爪白癬の治癒には爪の生え変わりが必須であるため、治験の有効性評価対象である第 I 趾爪の伸長速度、爪甲の長さを考慮し、治癒が期待できる期間として設定した。

SKN-08-01 試験の主要評価項目及び副次評価項目における評価対象は選択基準及び除外基準を満たした左右どちらかの第 I 趾爪であり、解析対象集団は FAS とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01、項目番号：2.7.6.2.4）

爪白癬患者を対象に本剤を 1 日 1 回、48 週間塗布したときの有効性及び安全性を検討した。

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 FAS に該当した。FAS のうち、276 例（本剤群 180 例、本剤プラセボ群 96 例）が PPS に該当した。

主要評価項目の主解析対象集団である FAS において、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）。また、主要評価項目の副解析対象集団である PPS において、主解析と同様の解析を実施したところ、主解析同様に有意水準両側 5%で本剤群の本剤プラセボ群に対する優越性が認められたことから、主解析の頑健性が確認された（P＝0.011、Fisher の直接確率法）。全ての解析項目について、FAS と PPS 同様の結果が得られたため、2.7.3 項では FAS についての結果のみを示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性の評価対象とした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）のみであるため、以下の項は SKN-08-01 試験についてのみ記述する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性評価の対象である 293 例の被験者背景を**表 2.7.3.3-1** に示す。背景因子のいずれについ

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。

ても、症例の分布には両群間で差がなかった。

また、FAS における治験薬塗布期間全体を通した塗布率の平均値は、本剤群 87.10%、本剤プラセボ群 87.39%であり、両群間で大きな違いは見られなかった。時期別集計においても、両群の分布に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.3.3-1 被験者背景＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変）

（1／2）

項目	区分	本剤群	本剤 プラセボ群	合計
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
症例数		194	99	293
年齢（歳）	症例数	194	99	293
	平均値	56.9	58.9	57.6
	標準偏差	13.46	13.26	13.40
	最小値	24	21	21
	中央値	59.0	62.0	60.0
	最大値	79	78	79
	20≦ ＜35	10(5.2)	4(4.0)	14(4.8)
	35≦ ＜50	50(25.8)	24(24.2)	74(25.3)
	50≦ ＜65	63(32.5)	34(34.3)	97(33.1)
	65≦ ＜80	71(36.6)	37(37.4)	108(36.9)
性別	男性	129(66.5)	76(76.8)	205(70.0)
	女性	65(33.5)	23(23.2)	88(30.0)
身長（cm）	症例数	194	99	293
	平均値	164.94	166.17	165.35
	標準偏差	8.852	7.799	8.517
	最小値	143.0	147.2	143.0
	中央値	165.25	167.20	166.00
	最大値	186.0	180.2	186.0
体重（kg）	症例数	194	99	293
	平均値	64.86	65.99	65.24
	標準偏差	11.638	10.903	11.389
	最小値	40.0	42.0	40.0
	中央値	64.00	66.00	65.00
	最大値	100.0	99.0	100.0
入院・外来別	入院	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外来	194(100.0)	99(100.0)	293(100.0)
治験対象罹患爪	右足の第 I 趾	92(47.4)	52(52.5)	144(49.1)
	左足の第 I 趾	102(52.6)	47(47.5)	149(50.9)
爪床から爪甲表面までの高さ（mm）	症例数	194	99	293
	平均値	1.73	1.73	1.73
	標準偏差	0.634	0.605	0.623
	最小値	0.4	0.3	0.3
	中央値	1.70	1.80	1.70
	最大値	2.9	2.9	2.9
	＜1	20(10.3)	11(11.1)	31(10.6)
	1≦ ＜2	106(54.6)	51(51.5)	157(53.6)
	2≦ ＜3	68(35.1)	37(37.4)	105(35.8)

表 2.7.3.3-1 被験者背景＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変）

（2／2）

項目	区分	本剤群	本剤 プラセボ群	合計
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
同意取得時の LAMP 法 ：*T. rubrum*	陽性	148(76.3)	76(76.8)	224(76.5)
	陰性	46(23.7)	23(23.2)	69(23.5)
同意取得時の LAMP 法 ：*T. mentagrophytes*	陽性	46(23.7)	23(23.2)	69(23.5)
	陰性	148(76.3)	76(76.8)	224(76.5)
同意取得時の爪甲混濁部面積比（%）	症例数	194	99	293
	平均値	37.17	37.93	37.43
	標準偏差	6.973	6.978	6.972
	最小値	19.9	21.0	19.9
	中央値	36.69	37.48	37.25
	最大値	50.5	50.1	50.5
	20≦ ＜30	30(15.5)	13(13.1)	43(14.7)
	30≦ ＜40	90(46.4)	44(44.4)	134(45.7)
	40≦ ≦50	74(38.1)	42(42.4)	116(39.6)
既往歴の有無	なし	109(56.2)	66(66.7)	175(59.7)
	あり	85(43.8)	33(33.3)	118(40.3)
合併症の有無	なし	5(2.6)	1(1.0)	6(2.0)
	あり	189(97.4)	98(99.0)	287(98.0)
併用薬剤使用の有無	なし	0(0.0)	1(1.0)	1(0.3)
	あり	194(100.0)	98(99.0)	292(99.7)
併用療法実施の有無	なし	145(74.7)	74(74.7)	219(74.7)
	あり	49(25.3)	25(25.3)	74(25.3)
治験対象罹患爪に対するその他の非薬剤における事項の実施の有無	なし	194(100.0)	99(100.0)	293(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.7.3.3.2 有効性評価試験の結果の解析（試験番号：SKN-08-01）

(1) 治験薬を塗布した第Ⅰ趾爪の治癒率

主解析対象集団である FAS における、治験対象罹患爪（第 I 趾爪）の治験薬塗布開始 48 週後の爪白癬治癒率を**表 2.7.3.3-2** に示す。

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 2.7.3.3-2 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) 治験薬を塗布した第Ⅰ趾爪の爪甲健常部面積比増加率

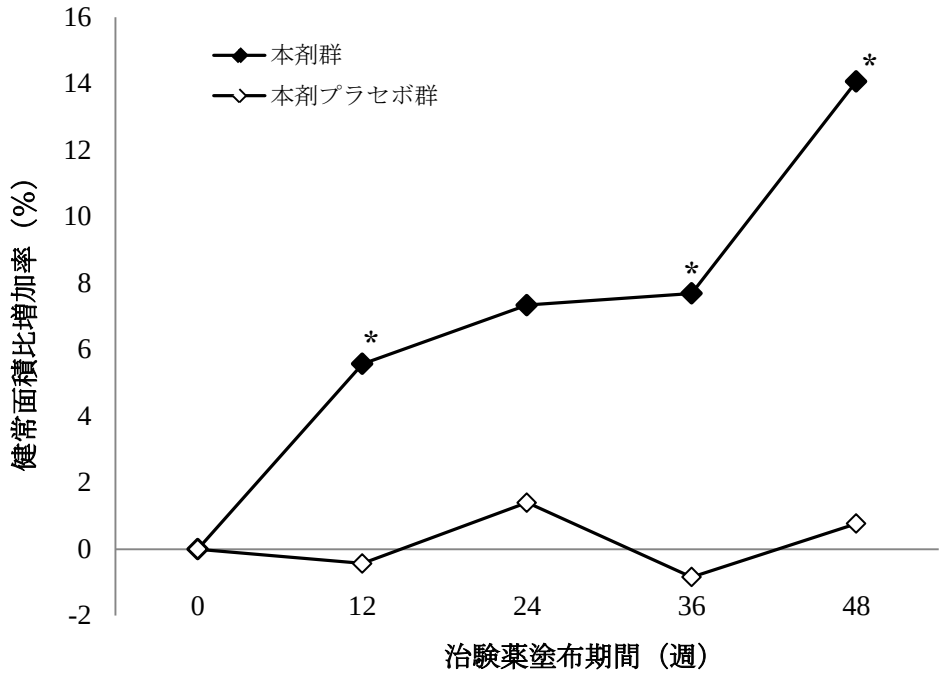
治験薬を塗布した第 I 趾爪（以下、治験対象罹患爪）について、治験薬塗布開始 12、24、36、及び 48 週後における健常な爪甲面積の増加率を**表 2.7.3.3-3** 及び**図 2.7.3.3-1** に示す。治験薬

塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率の平均値は、本剤群では 14.07%であったのに対して、本剤プラセボ群では 0.77%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（48 週後：P＝0.003、Student-t 検定）。

表 2.7.3.3-3 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率（5.3.5.1.1 表 11.4-3 を改変）

時期	投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Student-t 検定	
								統計量	P 値
治験薬塗布開始 12 週後	本剤群	192	5.57	22.027	-62.6	6.48	64.3	2.129	P = 0.034
	本剤プラセボ群	98	-0.43	23.982	-94.4	-0.98	55.4		
治験薬塗布開始 24 週後	本剤群	187	7.34	27.826	-100.0	10.16	77.0	1.654	P = 0.099
	本剤プラセボ群	94	1.40	29.512	-100.0	9.31	61.9		
治験薬塗布開始 36 週後	本剤群	178	7.69	29.882	-93.4	10.18	71.3	2.166	P = 0.031
	本剤プラセボ群	93	-0.84	32.461	-100.0	2.53	85.8		
治験薬塗布開始 48 週後	本剤群	174	14.07	35.486	-87.3	14.63	98.3	3.023	P = 0.003
	本剤プラセボ群	93	0.77	31.846	-84.6	1.30	63.2		

単位：%



*：P < 0.05

図 2.7.3.3-1 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率（表 2.7.3.3-3 のデータから作図）

(3) 治験薬を塗布した第Ⅰ趾爪の爪甲混濁部面積比減少率

治験対象罹患爪について、治験薬塗布開始 12、24、36、及び 48 週後で混濁した爪甲の面積比（爪甲混濁部面積比）を算出し、投与群ごとに各評価時点における同意取得時からの爪甲混濁部面積比の減少率を、0%未満（悪化）、0%以上 25%未満（不変）、25%以上 50%未満（中等度改善）、50%以上 75%未満（有効）、75%以上（著効）に分類したときの全症例数に対する割合を、**表 2.7.3.3-4** 及び**図 2.7.3.3-2** に示す。

治験薬塗布開始 48 週後において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*＝0.003、Wilcoxon の順位和検定）。

表 2.7.3.3-4 治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率（5.3.5.1.1 表 11.4-8 を改変）

症例数(%)

時期	投与群	対象症例数	0%未満（悪化）	0%以上25%未満（不変）	25%以上50%未満（中等度改善）	50%以上75%未満（有効）	75%以上（著効）	Wilcoxon の順位和検定	
								統計量	*P* 値
治験薬塗布開始12週後	本剤群	192	67(34.9)	59(30.7)	41(21.4)	23(12.0)	2(1.0)		
	本剤プラセボ群	98	50(51.0)	25(25.5)	17(17.3)	4(4.1)	2(2.0)		
治験薬塗布開始24週後	本剤群	187	60(32.1)	49(26.2)	47(25.1)	23(12.3)	8(4.3)		
	本剤プラセボ群	94	39(41.5)	18(19.1)	22(23.4)	11(11.7)	4(4.3)		
治験薬塗布開始36週後	本剤群	178	60(33.7)	41(23.0)	32(18.0)	34(19.1)	11(6.2)		
	本剤プラセボ群	93	42(45.2)	25(26.9)	12(12.9)	7(7.5)	7(7.5)		
治験薬塗布開始48週後	本剤群	174	55(31.6)	31(17.8)	31(17.8)	22(12.6)	35(20.1)	-2.984	*P*= 0.003
	本剤プラセボ群	93	46(49.5)	15(16.1)	14(15.1)	7(7.5)	11(11.8)		

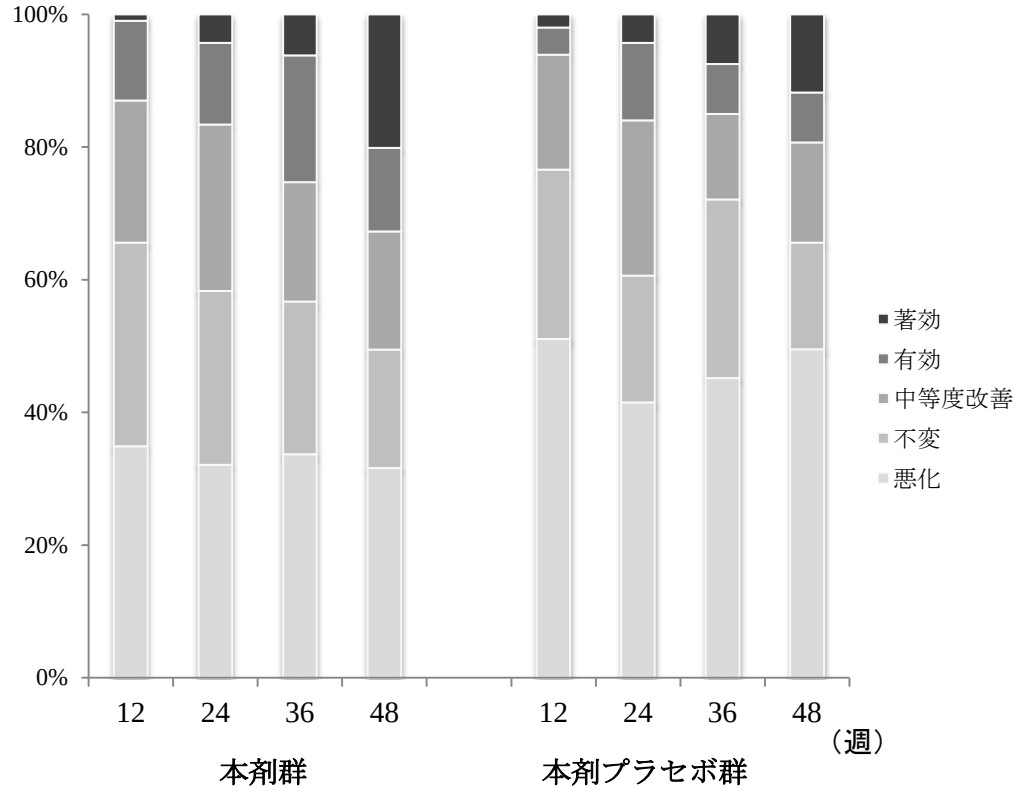


図 2.7.3.3-2 治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率（表 2.7.3.3-4 のデータから作図）

(4) 真菌学的効果：直接鏡検陰性率

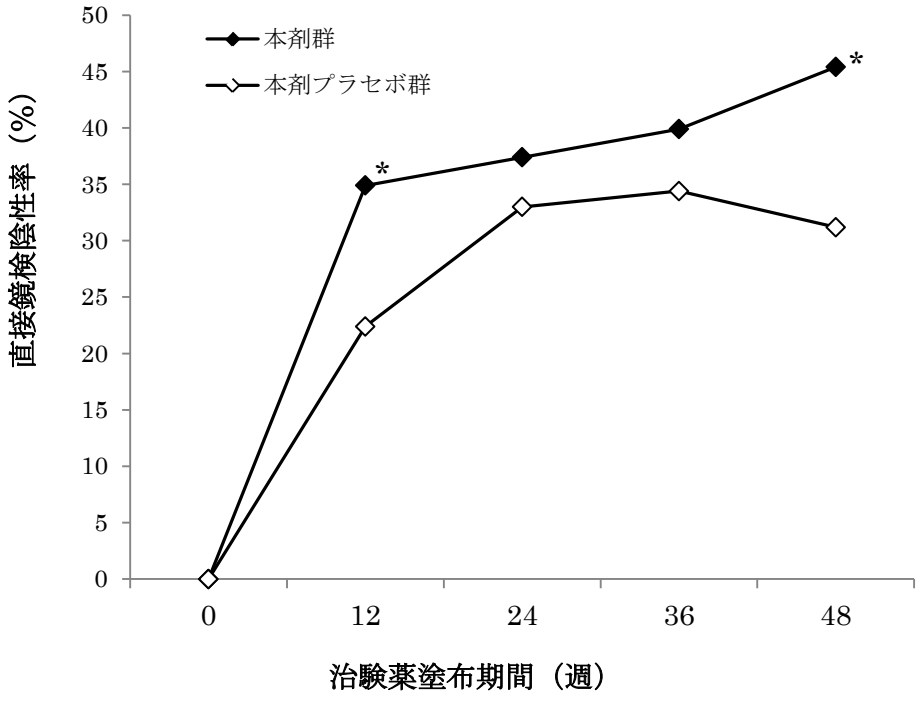
直接鏡検法を用いて、同意取得時、治験薬塗布開始 12、24、36、及び 48 週後における治験対象罹患爪の皮膚糸状菌の存在を確認した。治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率を**表 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-3** に示す。

治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率において、本剤群と本剤プラセボ群との差は、治験薬塗布開始 12 及び 48 週後では、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（12 週後：P＝0.032、48 週後：P＝0.026、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.3.3-5 直接鏡検陰性率（5.3.5.1.1 表 11.4-6 を改変）

症例数(%)

時期	投与群	対象症例数	陰性	陽性	Fisher の直接確率法
同意取得時	本剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
	本剤プラセボ群	99	0(0.0)	99(100.0)	
治験薬塗布開始 12 週後	本剤群	192	67(34.9)	125(65.1)	P= 0.032
	本剤プラセボ群	98	22(22.4)	76(77.6)	
治験薬塗布開始 24 週後	本剤群	187	70(37.4)	117(62.6)	P= 0.511
	本剤プラセボ群	94	31(33.0)	63(67.0)	
治験薬塗布開始 36 週後	本剤群	178	71(39.9)	107(60.1)	P= 0.430
	本剤プラセボ群	93	32(34.4)	61(65.6)	
治験薬塗布開始 48 週後	本剤群	174	79(45.4)	95(54.6)	P= 0.026
	本剤プラセボ群	93	29(31.2)	64(68.8)	



*：P＜0.05

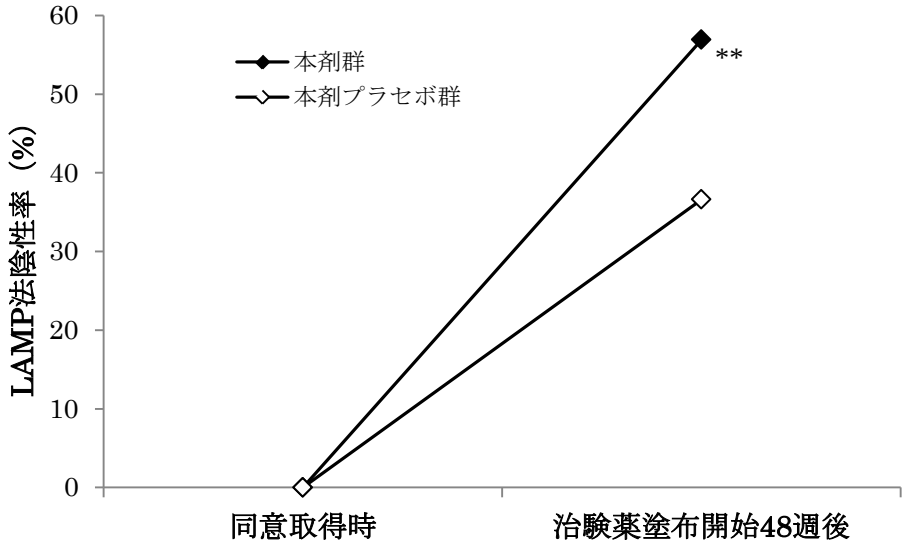
図 2.7.3.3-3 直接鏡検陰性率（表 2.7.3.3-5 のデータから作図）

(5) 真菌学的効果：分子生物学的手法（LAMP 法）陰性率

LAMP 法を用いて、同意取得時及び治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の白癬菌（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*）の存在を確認した。治験対象罹患爪における治験薬塗布開始 48 週後の LAMP 法の白癬菌陰性率を**表 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-4** に示す。本剤群では 56.9%（99/174 例）、本剤プラセボ群では 36.6%（34/93 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＝0.002、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.3.3-6 分子生物学的手法（LAMP 法）陰性率（5.3.5.1.1 表 11.4-7 を改変）

時期	投与群	対象症例数	陰性	陽性	Fisher の直接確率法
同意取得時	本剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
	本剤プラセボ群	99	0(0.0)	99(100.0)	
治験薬塗布開始 48 週後	本剤群	174	99(56.9)	75(43.1)	P= 0.002
	本剤プラセボ群	93	34(36.6)	59(63.4)	



**：P<0.01

図 2.7.3.3-4 分子生物学的手法（LAMP 法）陰性率（表 2.7.3.3-6 のデータから作図）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（試験番号：SKN-08-01）

(1) 性別

治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第 I 趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：性別を**表 2.7.3.3-7** に示す。

男性の爪白癬治癒率は、本剤群 10.9%（14/129 例）、本剤プラセボ群 2.6%（2/76 例）であり、統計学的有意差は認められなかったが、爪白癬治癒率は、本剤群の方が高かった。女性の爪白癬治癒率は、本剤群 23.1%（15/65 例）、本剤プラセボ群 13.0%（3/23 例）であり、統計学的有意差は認められなかったが、爪白癬治癒率は、本剤群の方が高かった。

表 2.7.3.3-7 治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第Ⅰ趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：性別（5.3.5.1.1 表 11.4-12 を改変）

性別	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
男性	本剤群	129	14	10.9	*P* = 0.056
	本剤プラセボ群	76	2	2.6	
女性	本剤群	65	15	23.1	*P* = 0.380
	本剤プラセボ群	23	3	13.0	

(1) 年齢

治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第 I 趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：年齢を**表 2.7.3.3-8** に示す。

本剤群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、20 歳以上 35 歳未満 0.0%（0/10 例）、35 歳以上 50 歳未満 22.0%（11/50 例）、50 歳以上 65 歳未満 12.7%（8/63 例）、65 歳以上 80 歳未満 14.1%（10/71 例）であった。一方、本剤プラセボ群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、20 歳以上 35 歳未満 25.0%（1/4 例）、35 歳以上 50 歳未満 12.5%（3/24 例）、50 歳以上 65 歳未満 0.0%（0/34 例）、65 歳以上 80 歳未満 2.7%（1/37 例）であった。50 歳以上 65 歳未満の症例において、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*＝0.047、Fisher の直接確率法）。35 歳以上 50 歳未満、65 歳以上 80 歳未満では、統計学的有意差は認められなかったが、治験対象罹患爪の爪白癬治癒率はいずれも本剤群の方が高かった。20 歳以上 35 歳未満においては、本剤プラセボ群 25.0%（1/4 例）の方が、本剤群 0.0%（0/10 例）よりも治験対象罹患爪の爪白癬治癒率が高かったが、症例数が少なく、爪白癬治癒症例は本剤プラセボ群の 1 例のみであったため、比較は困難であった。

表 2.7.3.3-8 治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第Ⅰ趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：年齢（5.3.5.1.1 表 11.4-13 を改変）

年齢（歳）	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
20≦ ＜35	本剤群	10	0	0.0	*P*= 0.286
	本剤プラセボ群	4	1	25.0	
35≦ ＜50	本剤群	50	11	22.0	*P*= 0.527
	本剤プラセボ群	24	3	12.5	
50≦ ＜65	本剤群	63	8	12.7	*P*= 0.047
	本剤プラセボ群	34	0	0.0	
65≦ ＜80	本剤群	71	10	14.1	*P*= 0.093
	本剤プラセボ群	37	1	2.7	

(2) 同意取得時の爪甲混濁面積比

同意取得時の爪甲混濁部面積比を 20%以上 30%未満、30%以上 40%未満及び 40%以上 50%以下で比較した。治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第 I 趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：同意取得時の爪甲混濁部面積比を**表 2.7.3.3-9** に示す。

本剤群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、20%以上 30%未満 10.0%（3/30 例）、30%以上 40%

未満 20.0%（18/90 例）、40%以上 50%以下 10.8%（8/74 例）であった。一方、本剤プラセボ群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、20%以上 30%未満 7.7%（1/13 例）、30%以上 40%未満 9.1%（4/44 例）、40%以上 50%以下 0.0%（0/42 例）であった。40%以上 50%以下において、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*＝0.049、Fisher の直接確率法）。20%以上 30%未満及び 30%以上 40%未満では、統計学的有意差は認められなかったが、爪白癬治癒率は本剤群の方が高かった。

表 2.7.3.3-9 治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第Ⅰ趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：同意取得時の爪甲混濁部面積比（5.3.5.1.1 表 11.4-14 を改変）

同意取得時の爪甲混濁部面積比（%）	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
20≦ ＜30	本剤群	30	3	10.0	*P*= 1.000
	本剤プラセボ群	13	1	7.7	
30≦ ＜40	本剤群	90	18	20.0	*P*= 0.139
	本剤プラセボ群	44	4	9.1	
40≦ ≦50	本剤群	74	8	10.8	*P*= 0.049
	本剤プラセボ群	42	0	0.0	

(3) 同意取得時の爪床から爪甲表面までの高さ

治験対象罹患爪の爪床から爪甲表面までの高さを 1 mm 未満、1 mm 以上 2 mm 未満及び 2 mm 以上 3 mm 未満で比較した。治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第Ⅰ趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：爪床から爪甲表面までの高さを**表 2.7.3.3-10** に示す。

本剤群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、1 mm 未満 20.0%（4/20 例）、1 mm 以上 2 mm 未満 16.0%（17/106 例）、2 mm 以上 3 mm 未満 11.8%（8/68 例）であった。一方、本剤プラセボ群の治験対象罹患爪の爪白癬治癒率は、1 mm 未満 0.0%（0/11 例）、1 mm 以上 2 mm 未満 7.8%（4/51 例）、2 mm 以上 3 mm 未満 2.7%（1/37 例）であった。本剤群と本剤プラセボ群との差は、いずれの区分においても統計学的に有意ではなかったが、爪白癬治癒率は、いずれも本剤群の方が高かった。

表 2.7.3.3-10 治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第Ⅰ趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率：爪床から爪甲表面までの高さ（5.3.5.1.1 表 11.4-15 を改変）

爪床から爪甲表面までの高さ（mm）	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
＜1	本剤群	20	4	20.0	*P*= 0.269
	本剤プラセボ群	11	0	0.0	
1≦ ＜2	本剤群	106	17	16.0	*P*= 0.213
	本剤プラセボ群	51	4	7.8	
2≦ ＜3	本剤群	68	8	11.8	*P*= 0.155
	本剤プラセボ群	37	1	2.7	

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は有効成分であるルリコナゾールを 1 g 中に 50 mg 含有したルリコナゾール 5%製剤であり、推奨用法・用量は「1 日 1 回罹患爪全体に塗布する」である。

製剤開発の経緯において、0.2%、1%、3%、5%（本剤）、及び 7.5%の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、爪中分布を評価したところ、爪に移行したルリコナゾールは、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、製剤濃度 3%以上の爪中ルリコナゾール濃度は、爪全層において有効性を期待できる濃度を上回った。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。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%、1%、3%、及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を爪甲側に反復塗布し、ATP 量を指標に菌量の変化を確認したところ、ルリコナゾール濃度依存的な ATP 量の減少が確認され、3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤に有意な薬効が確認された。これらの検討から、[redacted]また、製剤学的な要因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。

健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（PR2699NL-P1-01 試験）において、5%までの安全性が確認され、健康成人を対象とした薬物動態試験（PR2699NL-P1-02 試験）において 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 1 日 1 回 7 日間塗布したときの爪中ルリコナゾール濃度は爪白癬の主要原因菌（*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes*）に対する MIC_{90} を大きく上回ったことから、爪白癬患者においても 1 日 1 回の塗布で爪中へ十分に効果が期待できるルリコナゾール量が分布することが予想された。

爪白癬患者の爪に 5%（本剤）ルリコナゾール製剤を 1 日 1 回塗布し、爪中の薬物濃度を測定した臨床試験（SKN-08-03 試験）においても、爪中ルリコナゾール濃度は全ての測定時点でルリコナゾールのたん白結合による爪中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。また、爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（SKN-08-01 試験）においても本剤 1 日 1 回 48 週間塗布により、本剤プラセボに対して有意な治療効果が認められた。

以上より、5%のルリコナゾール製剤（本剤）を 1 日 1 回塗布することで爪白癬に対して、十分な効果を有すると判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の有効性評価試験である「爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01)」における投与期間、被験者数について**表 2.7.3.5-1** に示す。本剤の投与期間の平均値は 320.1 日である。治験期間を通して、治験薬の投与量の変更はなく、副次評価項目である爪甲健常部面積比増加率、爪甲健常部面積の変化量、直接鏡検陰性率及び爪甲混濁部面積比減少率はいずれも本剤の投与期間に伴って増加していたことから、長期間の塗布に伴う効果の減弱は示唆されなかった。

表 2.7.3.5-1 有効性評価試験における治験薬投与期間の要約

(5.3.5.1.1 表 12.1-1 を改変)

投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	194	320.1	54.16	26	336.0	383
本剤プラセボ群	99	321.8	53.82	28	335.0	343
合計	293	320.7	53.96	26	336.0	383

単位：日

2.7.3.6 付録

該当なし

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）

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

佐藤製薬株式会社

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の安全性は国内で実施されたオープンパッチテスト・光パッチテスト(PR2699-P1-01 試験)、爪への単回・反復塗布試験 (PR2699-P1-02 試験)、爪白癬患者を対象とした SKN-08 の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 SKN-08 の比較臨床試験 (SKN-08-01 試験) の計 4 試験の結果に基づき評価した。これら 4 試験は全て評価資料として取り扱った。安全性評価資料とした臨床試験の概要を**表 2.7.4.1-1** に示す。個々の試験の詳細は、2.7.6 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全評価の評価資料とする臨床試験の概要

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬※、投与方法、投与経路	投与期間	安全性解析対象集団の被験者数	対象	試験の進行状況 添付資料番号
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	[redacted]%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤並びに本剤プラセボ各 20 μL を被験者上背部の左右に塗布	単回塗布	24	健康成人 男性	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	健康成人での単回およ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＞ 単回塗布 ＜反復＞ 反復塗布 （7 日間）	＜単回＞ 6 ＜反復＞ 6	健康成人 男性	完了 完全な報告書 5.3.3.1.2
第 I 相[注)]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	反復塗布 （5 週間）	12	爪白癬患者	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	反復塗布 （48 週間）	実薬／プラセボ ：194／99	爪白癬患者	完了 完全な報告書 5.3.5.1.1

※[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）

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。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

実施した国内臨床試験における本剤の投与期間及び投与範囲を**表 2.7.4.1-2** に示す。

本剤は国内臨床試験において、計 242 例に投与された。長期投与の安全性については、爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（第Ⅲ相）（試験番号：SKN-08-01）で投与期間 48 週間として評価した。

表 2.7.4.1-2 国内臨床試験における本剤の投与期間及び投与範囲

試験の種類（試験の取扱い）	報告書番号	治験薬※	投与部位	投与量	投与期間（日）		年齢（平均±標準偏差 最小値～最大値）	被験者数
第 I 相試験（評価資料）	PR2699NL-P1-01	[redacted]%ルリコナゾール製剤 5%ルリコナゾール製剤（本剤） 本剤プラセボ	上背部の左右	各 20μl ×6 ヶ所	1［単回］		23.4±4.7 （20～40）	24
第 I 相試験（評価資料）	PR2699NL-P1-02	本剤	手足爪及びその周辺部 20 本	1 日 1 回 総量 140μl	単回	1	22.8±2.6 （21～28）	6
					反復	7	23.5±2.4 （21～27）	6
第 I 相試験（評価資料）	SKN-08-03	本剤	第 I 趾爪及びその周辺部	1 日 1 回 適量	35［5 週間］		48.4±5.6 （41～58）	12
第 III 相試験（評価資料）	SKN-08-01	本剤 本剤プラセボ	第 I 趾爪及びその周辺部	1 日 1 回 適量	本剤	320.1±54.16 ［26～383］	56.9±13.5 （24～79）	194
					プラセボ 本剤	321.8±53.82 ［28～343］	58.9±13.3 （21～78）	99

※[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）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本申請において実施した国内臨床試験の 4 試験における安全性解析対象集団（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）計 341 例の人口統計学的特性について検討した。各試験の人口統計学的特性を**表 2.7.4.1-3** 及び**表 2.7.4.1-4** に示す。

PR2699NL-P1-01 試験及び PR2699NL-P1-02 試験は健康成人男性を対象とし、対象年齢は 20 歳以上 40 歳以下とした。SKN-08-03 試験及び SKN-08-01 試験は爪白癬患者を対象とし、対象年齢は 20 歳以上 80 歳未満とした。

SKN-08-01 試験では、背景因子のいずれに関しても本剤群と本剤プラセボ群の症例の分布に差はなかった。

表 2.7.4.1-3 健康成人男性を対象とした本剤投与試験での人口動態統計

項目	区分	PR2699NL-P1-01	PR2699NL-P1-02	
	治験薬	本剤	本剤（単回）	本剤（反復）
	症例数	24	6	6
年齢（歳）	平均値	23.4	22.8	23.5
	標準偏差	4.7	2.6	2.4
	最小値	20	21	21
	中央値	21.5	22.0	22.5
	最大値	40	28	27
身長（cm）	平均値	171.31	171.07	172.12
	標準偏差	5.37	6.12	5.42
	最小値	160.1	162.5	165.7
	中央値	172.60	171.90	171.30
	最大値	181.5	178.0	180.7
体重（kg）	平均値	59.68	59.85	62.32
	標準偏差	5.48	4.41	3.16
	最小値	50.4	53.3	57.4
	中央値	58.30	61.85	62.65
	最大値	72.6	63.9	65.9
BMI	平均値	20.32	20.45	21.08
	標準偏差	1.40	0.81	1.30
	最小値	18.5	19.6	19.9
	中央値	20.15	20.20	20.65
	最大値	22.9	21.6	23.2
薬物アレルギー歴の有無	有	0	0	0
	無	24	6	6
既往歴の有無	有	14	1	3
	無	10	5	3

表 2.7.4.1-4 爪白癬患者を対象とした本剤投与試験での人口動態統計（1/2）

項目	区分	SKN-08-03	SKN-08-01	
	治験薬	本剤	本剤	本剤プラセボ
	症例数	12	194	99
年齢（歳）	平均値	48.4	56.9	58.9
	標準偏差	5.57	13.46	13.26
	最小値	41	24	21
	中央値	49.5	59.0	62.0
	最大値	58	79	78
	20≦ ＜35	0(0.0)	10(5.2)	4(4.0)
	35≦ ＜50	6(50.0)	50(25.8)	24(24.2)
	50≦ ＜65	6(50.0)	63(32.5)	34(34.3)
	65≦ ＜80	0(0.0)	71(36.6)	37(37.4)
性別	男性	11(91.7)	129(66.5)	76(76.8)
	女性	1(8.3)	65(33.5)	23(23.2)
身長（cm）	平均値	171.58	164.94	166.17
	標準偏差	7.871	8.852	7.799
	最小値	157.1	143.0	147.2
	中央値	174.25	165.25	167.20
	最大値	180.4	186.0	180.2
体重（kg）	平均値	67.03	64.86	65.99
	標準偏差	9.627	11.638	10.903
	最小値	49.3	40.0	42.0
	中央値	65.20	64.00	66.00
	最大値	83.4	100.0	99.0
入院・外来別	入院	0	0(0.0)	0(0.0)
	外来	12	194(100.0)	99(100.0)
治験対象罹患爪	右足の第 I 趾	5(41.7)	92(47.4)	52(52.5)
	左足の第 I 趾	7(58.3)	102(52.6)	47(47.5)
爪床から爪甲表面までの高さ（mm）	平均値		1.73	1.73
	標準偏差		0.634	0.605
	最小値		0.4	0.3
	中央値		1.70	1.80
	最大値		2.9	2.9
	＜1		20(10.3)	11(11.1)
	1≦ ＜2		106(54.6)	51(51.5)
	2≦ ＜3		68(35.1)	37(37.4)
同意取得時の LAMP 法：*T. rubrum*	陽性	11(91.7)	148(76.3)	76(76.8)
	陰性	1(8.3)	46(23.7)	23(23.2)
同意取得時の LAMP 法：*T. mentagrophytes*	陽性	1(8.3)	46(23.7)	23(23.2)
	陰性	11(91.7)	148(76.3)	76(76.8)
同意取得時の爪甲混濁部面積比（%）	平均値		37.17	37.93
	標準偏差		6.973	6.978
	最小値		19.9	21.0
	中央値		36.69	37.48
	最大値		50.5	50.1
	20≦ ＜30		30(15.5)	13(13.1)
	30≦ ＜40		90(46.4)	44(44.4)
	40≦ ≦50		74(38.1)	42(42.4)

表 2.7.4.1-4 爪白癬患者を対象とした本剤投与試験での人口動態統計（2/2）

項目	区分	SKN-08-03	SKN-08-01	
	治験薬	本剤	本剤	本剤プラセボ
既往歴の有無	なし	11(91.7)	109(56.2)	66(66.7)
	あり	1(8.3)	85(43.8)	33(33.3)
合併症の有無	なし	9(75.0)	5(2.6)	1(1.0)
	あり	3(25.0)	189(97.4)	98(99.0)
併用薬剤使用の有無	なし	10(83.3)	0(0.0)	1(1.0)
	あり	2(16.7)	194(100.0)	98(99.0)
併用療法実施の有無	なし	12(100.0)	145(74.7)	74(74.7)
	あり	0(0.0)	49(25.3)	25(25.3)
治験対象罹患爪に対するその他の非薬剤における事項の実施の有無	なし	12(100.0)	194(100.0)	99(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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 試験の 2 試験で発現した。

有害事象の読み替えは 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]を用いた。

なお、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。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 本剤投与により発現した有害事象及び副作用

本剤を投与された被験者に発現した有害事象を**表 2.7.4.2-1** に、副作用を**表 2.7.4.2-2** に示す。

国内臨床試験において本剤が投与された 242 例中、副作用の発現は 55 件 44 例（18.2%）であった。主な副作用は「皮膚乾燥」13 件 13 例（5.4%）、「接触性皮膚炎」12 件 10 例（4.1%）、「爪囲炎」8 件 8 例（3.3%）、「湿疹」6 件 6 例（2.5%）、「皮膚炎」4 件 3 例（1.2%）、「皮膚刺激」3 件 3 例（1.2%）、「乾燥症」3 件 3 例（1.2%）等であった。

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。

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 試験であり、安全性を評価した症例は 305 例であった。うち、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。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。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。程度が高度の副作用の発現状況は、本剤群の 6 件 6 例（2.9%）であり、本剤プラセボ群において

は発現がなかった。

表 2.7.4.2-1 本剤投与群での有害事象一覧（1/4）

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（%）
合計		3	2(5.6)	401	152(73.8)	404	154(63.6)
心臓障害		0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	不整脈	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
耳および迷路障害		0	0(0.0)	4	3(1.5)	4	3(1.2)
	メニエール病	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	回転性めまい	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	頭位性回転性めまい	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	耳不快感	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
内分泌障害		0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	バセドウ病	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
眼障害		0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	白内障	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	アレルギー性結膜炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
胃腸障害		3	2(5.6)	19	19(9.2)	22	21(8.7)
	異常便※	3	2(5.6)	0	0(0.0)	3	2(0.8)
	腹部不快感	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	腹痛	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	口唇炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	潰瘍性大腸炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	便秘	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	齲歯	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	食中毒	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	胃炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	胃食道逆流性疾患	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	メレナ	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	歯周病	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	歯痛	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	大腸ポリープ	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	乾燥症	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	異物感	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
肝胆道系障害		0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	肝機能異常	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	脂肪肝	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
免疫系障害		0	0(0.0)	13	13(6.3)	13	13(5.4)
	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		0	0(0.0)	94	68(33.0)	94	68(28.1)
	膀胱炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	憩室炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	毛包炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	胃腸炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	歯肉炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	帯状疱疹	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	膿痂疹	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	インフルエンザ	0	0(0.0)	7	7(3.4)	7	7(2.9)
	鼻咽頭炎	0	0(0.0)	52	43(20.9)	52	43(17.8)
	爪囲炎	0	0(0.0)	9	9(4.4)	9	9(3.7)
	歯周炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	咽頭炎	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	鼻炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)

※MedDRA/J バージョン[redacted]

表 2.7.4.2-1 本剤投与群での有害事象一覧（2/4）

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 (%)
感染症および寄生虫症（続き）		0	0(0.0)	94	68(33.0)	94	68(28.1)
	足部白癬	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	尿路感染	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	外陰部膣カンジダ症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	ウイルス性腸炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	細菌性腸炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	口腔ヘルペス	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
傷害、中毒および処置合併症		0	0(0.0)	40	33(16.0)	40	33(13.6)
	節足動物刺傷	0	0(0.0)	6	6(2.9)	6	6(2.5)
	凍瘡	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	鎖骨骨折	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	足骨折	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	損傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	裂傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	爪裂離	0	0(0.0)	6	6(2.9)	6	6(2.5)
	外傷性血腫	0	0(0.0)	10	10(4.9)	10	10(4.1)
	擦過傷	0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	肉離れ	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	挫傷	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	創傷	0	0(0.0)	5	5(2.4)	5	5(2.1)
	半月板損傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
臨床検査		0	0(0.0)	11	7(3.4)	11	7(2.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	血中ブドウ糖増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	血中尿素増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	尿中ブドウ糖陽性	0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	白血球数増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
代謝および栄養障害		0	0(0.0)	7	6(2.9)	7	6(2.5)
	糖尿病	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	高コレステロール血症	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	高尿酸血症	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	高脂血症	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
筋骨格系および結合組織障害		0	0(0.0)	17	16(7.8)	17	16(6.6)
	関節痛	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	関節炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	背部痛	0	0(0.0)	5	5(2.4)	5	5(2.1)
	筋肉内出血	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	筋骨格痛	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	変形性関節症	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	四肢痛	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	滑液嚢腫	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	腱鞘炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
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）		0	0(0.0)	7	7(3.4)	7	7(2.9)
	メラノサイト性母斑	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	脂漏性角化症	0	0(0.0)	5	5(2.4)	5	5(2.1)

表 2.7.4.2-1 本剤投与群での有害事象一覧（3/4）

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（%）
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）（続き）		0	0(0.0)	7	7(3.4)	7	7(2.9)
	皮膚乳頭腫	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
神経系障害		0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	脳梗塞	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	頚髄症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	片頭痛	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	自律神経ニューロパチー	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
精神障害		0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	不眠症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
腎および尿路障害		0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	血尿	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
生殖系および乳房障害		0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	良性前立腺肥大症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	精巣上体炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0(0.0)	7	7(3.4)	7	7(2.9)
	咳嗽	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	発声障害	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	誤嚥性肺炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	アレルギー性鼻炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	上気道の炎症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	声帯の炎症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害		0	0(0.0)	159	94(45.6)	159	94(38.8)
	血性水疱	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	皮膚嚢腫	0	0(0.0)	2	1(0.5)	2	1(0.4)
	皮膚炎	0	0(0.0)	8	6(2.9)	8	6(2.5)
	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)
	異汗性湿疹	0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	湿疹	0	0(0.0)	32	26(12.6)	32	26(10.7)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0)	7	7(3.4)	7	7(2.9)
	紅斑	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	皮下出血	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	過角化	0	0(0.0)	16	14(6.8)	16	14(5.8)
	肥厚性瘢痕	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	嵌入爪	0	0(0.0)	6	5(2.4)	6	5(2.1)
	掌蹠角皮症	0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	炎症後色素沈着変化	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	痒疹	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	乾癬	0	0(0.0)	3	1(0.5)	3	1(0.4)
	脂漏性皮膚炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	皮膚びらん	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	皮膚剥脱	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	皮膚刺激	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	日光皮膚炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	顔面腫脹	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	蕁麻疹	0	0(0.0)	4	4(1.9)	4	4(1.7)
	爪破損	0	0(0.0)	8	7(3.4)	8	7(2.9)
	爪床出血	0	0(0.0)	5	5(2.4)	5	5(2.1)
	爪甲脱落症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	皮膚腫瘤	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)

表 2.7.4.2-1 本剤投与群での有害事象一覧（4/4）

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 (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）		0	0(0.0)	159	94(45.6)	159	94(38.8)
	アンドロゲン性脱毛症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
血管障害		0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	血腫	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	高血圧	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	血管痛	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)

表 2.7.4.2-2 本剤投与群での副作用一覧

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 (%)
合計		0	0(0.0)	55	44(21.4)	55	44(18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)
	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		0	0(0.0)	8	8(3.9)	8	8(3.3)
	爪囲炎	0	0(0.0)	8	8(3.9)	8	8(3.3)
傷害、中毒および処置合併症		0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	爪裂離	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
皮膚および皮下組織障害		0	0(0.0)	42	36(17.5)	42	36(14.9)
	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)
	紅斑	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	過角化	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.4)
	皮膚剥脱	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(0.8)
	皮膚刺激	0	0(0.0)	3	3(1.5)	3	3(1.2)

(2) 比較的よく見られた有害事象

本申請では「比較的よく見られた有害事象」を発現率が 5%以上の有害事象とした。

本剤を健康成人に投与した場合に発現率が 5%を超えた事象は「異常便」3 件 2 例（5.6%）であった。

本剤を爪白癬患者に投与した場合に 5%以上に認められた症状別の有害事象は、「鼻咽頭炎」52 件 43 例（20.9%）、「湿疹」32 件 26 例（12.6%）、「接触性皮膚炎」19 件 15 例（7.3%）、「皮膚乾燥」15 件 14 例（6.8%）、「過角化」16 件 14 例（6.8%）、及び「季節性アレルギー」13 件 13 例（6.3%）であった。一方、本剤プラセボ群において 5%以上に認められた症状別の有害事象は、「鼻咽頭炎」26 件 24 例（24.2%）、「湿疹」15 件 13 例（13.1%）、「外傷性血腫」10 件 8 例（8.1%）、「接触性皮膚炎」6 件 5 例（5.1%）及び「過角化」5 件 5 例（5.1%）であった。

程度が高度と判定された有害事象の発現状況は、本剤群 9 件 9 例（4.4%）及び本剤プラセボ群 2 件 2 例（2.0%）であり、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

(3) 比較的よく見られた副作用

本申請では「比較的よく見られた副作用」を発現率が 1%以上の副作用とした。

国内臨床試験において本剤を投与した場合に 1%以上に認められた症状別の副作用は、「皮膚乾燥」13 件 13 例（5.4%）、「接触性皮膚炎」12 件 10 例（4.1%）、「爪囲炎」8 件 8 例（3.3%）、「湿疹」6 件 6 例（2.5%）、「皮膚炎」4 件 3 例（1.2%）、「皮膚刺激」3 件 3 例（1.2%）、及び「乾燥症」3 件 3 例（1.2%）であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内で実施した全ての臨床試験において、死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内臨床試験 4 試験のうち、比較臨床試験（試験番号：SKN-08-01）以外の 3 試験（試験番号：PR2699NL-P1-01、PR2699NL-P1-02、SKN-08-03）ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

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 2.7.4.2-3** に示す。なお、発現した全ての重篤な有害事象 15 件 15 例について、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-3　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	治験薬投与開始日	治験薬投与終了日	発現日	程度	転帰	転帰日
SKN08-06-04	本剤群	男性	7[redacted]歳	脳梗塞	[redacted]/10/17	翌年※/03/28	翌年※/03/02	高度	未回復	翌年※/03/29
SKN08-07-16	本剤群	男性	5[redacted]歳	憩室炎	[redacted]/10/18	翌年※/10/02	翌年※/07/26	中等度	軽快	翌年※/10/03
SKN08-14-22	本剤群	女性	6[redacted]歳	潰瘍性大腸炎	[redacted]/08/01	翌年※/02/26	翌年※/03/05	高度	軽快	翌年※/04/22
SKN08-17-24	本剤群	女性	5[redacted]歳	左膝半月板断裂	[redacted]/10/12	翌年※/01/20	同年※/10/30	中等度	軽快	翌年※/03/05
SKN08-17-25	本剤群	女性	7[redacted]歳	白内障（右眼）	[redacted]/11/02	翌年※/09/26	翌年※/03/21	中等度	回復	翌年※/03/24
SKN08-20-10	本剤群	女性	7[redacted]歳	白内障（両眼）	[redacted]/09/10	翌年※/08/04	翌年※/04/09	中等度	回復	翌年※/04/18
SKN08-26-02	本剤群	男性	4[redacted]歳	血尿	[redacted]/06/19	翌年※/05/21	同年※/10/03	中等度	回復	同年※/10/23
SKN08-02-04	本剤プラセボ群	女性	7[redacted]歳	出血性胃潰瘍	[redacted]/06/20	翌年※/05/21	同年※/10/19	中等度	回復	同年※/12/26
SKN08-06-08	本剤プラセボ群	男性	7[redacted]歳	低位筋間痔瘻	[redacted]/11/16	翌年※/10/21	翌年※/02/13	中等度	回復	翌年※/08/20
SKN08-08-17	本剤プラセボ群	男性	7[redacted]歳	脳梗塞	[redacted]/11/26	翌年※/10/20	翌年※/08/12	中等度	軽快	翌年※/10/21
SKN08-12-15	本剤プラセボ群	男性	6[redacted]歳	左腓骨遠位部骨折	[redacted]/10/04	翌年※/08/28	翌年※/06/18	中等度	軽快	翌年※/08/29
SKN08-13-10	本剤プラセボ群	女性	7[redacted]歳	白内障（両眼）	[redacted]/07/27	翌年※/07/03	翌年※/06/19	中等度	回復	翌年※/06/22
SKN08-14-10	本剤プラセボ群	男性	6[redacted]歳	腰部脊柱管狭窄症	[redacted]/06/08	翌年※/05/07	同年※/11/19	中等度	軽快	翌年※/05/08
SKN08-14-33	本剤プラセボ群	男性	7[redacted]歳	膵癌	[redacted]/12/06	翌年※/07/08	翌年※/07/03	高度	未回復	翌年※/07/16
SKN08-20-12	本剤プラセボ群	男性	6[redacted]歳	胆嚢結石症	[redacted]/10/25	翌年※/09/19	同年※/11/28	中等度	回復	翌年※/02/15

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内で実施した臨床試験では、他の重要な有害事象として考慮すべき事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症例群別有害事象の解析

健康成人に投与した場合の有害事象は「胃腸障害」3 件 2 例（5.6%）のみ発現し、全て本剤との因果関係は否定された。

爪白癬患者に本剤を長期投与した場合の有害事象についてSKN-08-01試験におけるSOC別の有害事象を**表 2.7.4.2-4** に示す。本剤群では「皮膚および皮下組織障害」159 件 94 例（48.5%）が最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」94 件 68 例（35.1%）、「傷害、中毒および処置合併症」40 件 33 例（17.0%）の順で多かった。また、本剤プラセボ群では「感染症および寄生虫症」49 件 38 例（38.4%）が最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」51 件 34 例（34.3%）、「傷害、中毒および処置合併症」24 件 17 例（17.2%）の順で多かった。

副作用については本剤の長期投与試験である SKN-08-01 試験のみでの発現であるため、本試験に限定して記載する。本試験における SOC 別の副作用を**表 2.7.4.2-5** に示す。本剤群では「皮膚および皮下組織障害」42 件 36 例（18.6%）が最も多く、他は「感染症および寄生虫症」8 件 8 例（4.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」3 件 3 例（1.5%）、「傷害、中毒および処置合併症」2 件 2 例（1.0%）であった。また、本剤プラセボ群では「皮膚および皮下組織障害」3 件 3 例（3.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」2 件 1 例（1.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1 件 1 例（1.0%）が報告された。

表 2.7.4.2-4 SKN-08-01 試験における SOC 別の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）

投与群	本剤群（N=194）								本剤プラセボ群（N=99）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
合計	107	65(33.5)	285	128(66.0)	9	9(4.6)	401	152(78.4)	52	31(31.3)	141	66(66.7)	2	2(2.0)	195	76(76.8)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
心臓障害	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)
耳および迷路障害	1	1(0.5)	3	2(1.0)	0	0(0.0)	4	3(1.5)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)
内分泌障害	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
眼障害	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	2	2(2.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	6	6(6.1)
胃腸障害	3	3(1.5)	15	15(7.7)	1	1(0.5)	19	19(9.8)	2	2(2.0)	15	13(13.1)	0	0(0.0)	17	14(14.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(4.0)
肝胆道系障害	1	1(0.5)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(2.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
免疫系障害	0	0(0.0)	13	13(6.7)	0	0(0.0)	13	13(6.7)	0	0(0.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	4	4(4.0)
感染症および寄生虫症	14	12(6.2)	80	59(30.4)	0	0(0.0)	94	68(35.1)	5	4(4.0)	44	35(35.4)	0	0(0.0)	49	38(38.4)
傷害、中毒および処置合併症	18	16(8.2)	20	17(8.8)	2	2(1.0)	40	33(17.0)	13	10(10.1)	11	9(9.1)	0	0(0.0)	24	17(17.2)
臨床検査	10	6(3.1)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	11	7(3.6)	5	2(2.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	7	4(4.0)
代謝および栄養障害	0	0(0.0)	7	6(3.1)	0	0(0.0)	7	6(3.1)	1	1(1.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	3(1.5)	14	13(6.7)	0	0(0.0)	17	16(8.2)	1	1(1.0)	7	5(5.1)	0	0(0.0)	8	6(6.1)
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）	3	3(1.5)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	7	7(3.6)	1	1(1.0)	5	4(4.0)	1	1(1.0)	7	5(5.1)
神経系障害	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(0.5)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
精神障害	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.5)	6	6(3.1)	0	0(0.0)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	47	35(18.0)	107	69(35.6)	5	5(2.6)	159	94(48.5)	15	12(12.1)	36	24(24.2)	0	0(0.0)	51	34(34.3)
外科および内科処置	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
血管障害	2	2(1.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-5 SKN-08-01 試験における SOC 別の副作用（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）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
合計	19	17(8.8)	30	24(12.4)	6	6(3.1)	55	44(22.7)	4	3(3.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	6	4(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
感染症および寄生虫症	1	1(0.5)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	8	8(4.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(1.0)	1	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)
皮膚および皮下組織障害	15	14(7.2)	23	20(10.3)	4	4(2.1)	42	36(18.6)	2	2(2.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

(1) 一般・全身障害および投与部位の状態

SKN-08-01 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象を**表 2.7.4.2-6**、副作用を

表 2.7.4.2-7 に示す。

本剤を爪白癬患者へ長期投与した試験の安全性解析対象集団 293 例（本剤群 194 例、本剤プラセボ群 99 例）において、本剤群では「乾燥症」が 3 件 3 例（1.5%）、「異物感」が 1 件 1 例（0.5%）、本剤プラセボ群では「胸部不快感」「倦怠感」「圧痛」、及び「乾燥症」が各 1 件 1 例（1.0%）発現した。程度は全て軽度であった。

副作用は本剤群の「乾燥症」3 件 3 例（1.5%）及び本剤プラセボ群の「乾燥症」1 件 1 例（1.0%）であった。

(2) 感染症および寄生虫症

SKN-08-01 試験における「感染症および寄生虫症」の有害事象を**表 2.7.4.2-8**、副作用を**表 2.7.4.2-9** に示す。

本剤を爪白癬患者へ長期投与した試験の安全性解析対象集団 293 例（本剤群 194 例、本剤プラセボ群 99 例）において、発現率 5%以上の有害事象は本剤群では「鼻咽頭炎」が 52 件 43 例（22.2%）、本剤プラセボ群では「鼻咽頭炎」が 26 件 24 例（24.2%）であり、程度は軽度から中等度であった。

副作用は本剤群の「爪囲炎」8 件 8 例（4.1%）であり、本剤プラセボ群はなかった。爪囲炎の程度はいずれも軽度から中等度であった。

(3) 傷害、中毒および処置合併症

SKN-08-01 試験における「障害、中毒および処置合併症」の有害事象を**表 2.7.4.2-10**、副作用を**表 2.7.4.2-11** に示す。

本剤を爪白癬患者へ長期投与した試験の安全性解析対象集団 293 例（本剤群 194 例、本剤プラセボ群 99 例）において、発現率 5%以上の有害事象は本剤群では「外傷性血腫」が 10 件 10 例（5.2%）、本剤プラセボ群では「外傷性血腫」が 10 件 8 例（8.1%）であり、程度は全て軽度であった。

副作用は本剤では「爪裂離」2 件 2 例（1.0%）であり、程度は高度と判断された。また、本剤プラセボ群では「爪裂離」2 件 1 例（1.0%）であり、程度は軽度又は中等度であった。

(4) 皮膚および皮下組織障害

SKN-08-01 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象を**表 2.7.4.2-12**、副作用を**表 2.7.4.2-13** に示す。

本剤を爪白癬患者へ長期投与した試験の安全性解析対象集団 293 例（本剤群 194 例、本剤プラセボ群 99 例）において、発現率 5%以上の有害事象は本剤群では「湿疹」が 32 件 26 例（13.4%）、「接触性皮膚炎」が 19 件 15 例（7.7%）、「過角化」が 16 件 14 例（7.2%）、「皮膚乾燥」が 15 件 14 例（7.2%）であり、本剤プラセボ群では「湿疹」が 15 件 13 例（13.1%）、「接触性皮膚炎」が 6 件 5 例（5.1%）、「過角化」が 5 件 5 例（5.1%）であった。発現した有害事象のうち、程度が高度であったものは本剤群において「接触性皮膚炎」2 件 2 例（1.0%）、「皮膚炎」、「湿疹」及び「爪

甲脱落症」が各 1 件 1 例（0.5%）であった。その他の発現した有害事象は全て軽度又は中等度であった。

副作用は本剤群では「皮膚乾燥」13 件 13 例（6.7%）、「接触性皮膚炎」12 件 10 例（5.2%）、「湿疹」6 件 6 例（3.1%）、「皮膚炎」4 件 3 例（1.5%）、「皮膚刺激」3 件 3 例（1.5%）、「皮膚剥脱」2 件 2 例（1.0%）、「紅斑」及び「過角化」各 1 件 1 例（0.5%）であり、うち「接触性皮膚炎」2 件 2 例（1.0%）、「湿疹」及び「皮膚炎」各 1 件 1 例（0.5%）については程度が高度であった。また、本剤プラセボ群では「皮膚乾燥」2 件 2 例（2.0%）、「接触性皮膚炎」1 件 1 例（1.0%）であり、いずれも程度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-6 SKN-08-01 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）

投与群		本剤群(N=194)								本剤プラセボ群(N=99)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	4(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	4(4.0)
	胸部不快感	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	倦怠感	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	圧痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	乾燥症	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	異物感	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-7 SKN-08-01 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の副作用（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)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	乾燥症	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-8 SKN-08-01 試験における「感染症および寄生虫症」の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）

投与群		本剤群(N=194)								本剤プラセボ群(N=99)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
感染症および寄生虫症		14	12(6.2)	80	59(30.4)	0	0(0.0)	94	68(35.1)	5	4(4.0)	44	35(35.4)	0	0(0.0)	49	38(38.4)
	体部白癬	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	気管支炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)
	蜂巣炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	ウイルス性結膜炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	膀胱炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	憩室炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	毛包炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	胃腸炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	歯肉炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	単純ヘルペス	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	帯状疱疹	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	膿痂疹	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	インフルエンザ	0	0(0.0)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	鼻咽頭炎	9	8(4.1)	43	35(18.0)	0	0(0.0)	52	43(22.2)	3	2(2.0)	23	22(22.2)	0	0(0.0)	26	24(24.2)
	外耳炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	爪囲炎	1	1(0.5)	8	8(4.1)	0	0(0.0)	9	9(4.6)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	歯周炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	咽頭炎	1	1(0.5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	肺炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	鼻炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	頭部白癬	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	足部白癬	1	1(0.5)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	尿路感染	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	ウイルス性腸炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	細菌性腸炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	口腔ヘルペス	1	1(0.5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)

表 2.7.4.2-9 SKN-08-01 試験における「感染症および寄生虫症」の副作用（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)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
感染症および寄生虫症		1	1(0.5)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	8	8(4.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪囲炎	1	1(0.5)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	8	8(4.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-10 SKN-08-01 試験における「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）

投与群		本剤群(N=194)								本剤プラセボ群(N=99)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症		18	16(8.2)	20	17(8.8)	2	2(1.0)	40	33(17.0)	13	10(10.1)	11	9(9.1)	0	0(0.0)	24	17(17.2)
	節足動物刺傷	0	0(0.0)	6	6(3.1)	0	0(0.0)	6	6(3.1)	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
	凍瘡	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	鎖骨骨折	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腓骨骨折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	足骨折	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	手骨折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	損傷	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	裂傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪裂離	3	3(1.5)	1	1(0.5)	2	2(1.0)	6	6(3.1)	3	2(2.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	4	3(3.0)
	橈骨骨折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	肋骨骨折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	外傷性血腫	10	10(5.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	10	10(5.2)	10	8(8.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	10	8(8.1)
	擦過傷	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	肉離れ	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	挫傷	2	2(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	創傷	2	2(1.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	5	5(2.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	半月板損傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-11 SKN-08-01 試験における「傷害、中毒および処置合併症」の副作用（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)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症		0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(1.0)	1	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)
	爪裂離	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	2	2(1.0)	1	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-12 SKN-08-01 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）(1/2)

投与群		本剤群(N=194)								本剤プラセボ群(N=99)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		47	35(18.0)	107	69(35.6)	5	5(2.6)	159	94(48.5)	15	12(12.1)	36	24(24.2)	0	0(0.0)	51	34(34.3)
	日光性角化症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	血性水疱	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚嚢腫	2	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚炎	3	2(1.0)	4	3(1.5)	1	1(0.5)	8	6(3.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	4	4(2.1)	13	9(4.6)	2	2(1.0)	19	15(7.7)	3	3(3.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	6	5(5.1)
	皮膚乾燥	4	4(2.1)	11	10(5.2)	0	0(0.0)	15	14(7.2)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	異汗性湿疹	1	1(0.5)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	湿疹	4	4(2.1)	27	21(10.8)	1	1(0.5)	32	26(13.4)	3	2(2.0)	12	11(11.1)	0	0(0.0)	15	13(13.1)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	7	7(3.6)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	紅斑	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮下出血	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	過角化	3	2(1.0)	13	12(6.2)	0	0(0.0)	16	14(7.2)	1	1(1.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	5	5(5.1)
	肥厚性瘢痕	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	嵌入爪	3	2(1.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	6	5(2.6)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-12 SKN-08-01 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象（5.3.5.1.1 表 14.3-2 を改変）(2/2)

投与群		本剤群(N=194)								本剤プラセボ群(N=99)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		47	35(18.0)	107	69(35.6)	5	5(2.6)	159	94(48.5)	15	12(12.1)	36	24(24.2)	0	0(0.0)	51	34(34.3)
	汗疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	爪甲離床症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	掌蹠角皮症	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	炎症後色素沈着変化	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	痒疹	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	乾癬	1	0(0.0)	2	1(0.5)	0	0(0.0)	3	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
	皮膚びらん	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚剥脱	1	1(0.5)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	皮膚刺激	2	2(1.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	日光皮膚炎	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	顔面腫脹	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	蕁麻疹	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	爪破損	8	7(3.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	8	7(3.6)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	爪床出血	5	5(2.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	5(2.6)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
	爪甲脱落症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
	皮膚腫瘤	1	1(0.5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	アンドロゲン性脱毛症	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	機械性蕁麻疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

表 2.7.4.2-13 SKN-08-01 試験における「皮膚および皮下組織障害」の副作用（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)							
程度		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		15	14(7.2)	23	20(10.3)	4	4(2.1)	42	36(18.6)	2	2(2.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)
	皮膚炎	0	0(0.0)	3	2(1.0)	1	1(0.5)	4	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	4	4(2.1)	6	4(2.1)	2	2(1.0)	12	10(5.2)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	皮膚乾燥	4	4(2.1)	9	9(4.6)	0	0(0.0)	13	13(6.7)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	湿疹	2	2(1.0)	3	3(1.5)	1	1(0.5)	6	6(3.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	紅斑	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	過角化	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚剥脱	1	1(0.5)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚刺激	2	2(1.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

症例数について、同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の有害事象が複数発現したとき、より重症のカテゴリを採用した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

実施した臨床試験のうち、死亡、その他の重篤な有害事象は SKN-08-01 試験以外では発現しなかった。

SKN-08-01 試験において認められた重篤な有害事象 15 例（本剤群 7 例、本剤プラセボ群 8 例）は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重篤度は入院又は入院期間の延長が必要であるもの、又はその他の医学的に重要な状態であった。

重篤な有害事象の詳細については 5.3.5.1.1 を参照されたい。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内で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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内で実施された臨床試験では、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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本剤の安全性に及ぼす内因性要因として、人口統計学的因子などについては検討していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

医療環境、他剤の使用状況、喫煙、飲食、食事の習慣等の外因性要因については検討していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物－薬物又は薬物－食事相互作用については検討していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用については検討していない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与については検討していない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

特に依存性を生じやすい患者集団については検討していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

五感、協調運動、その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下、精神機能の障害等については検討していない。

2.7.4.6 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。使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧を**表 2.7.4.6-1**、重篤な有害事象の発現状況一覧を**表 2.7.4.6-2** に示す。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否定されている。

表 2.7.4.6-1 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 2.7.4.6-2 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)

2.7.4.7 付録

該当なし

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）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

佐藤製薬株式会社

2.7.5 参考文献

1) 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.
2) 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.

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）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

佐藤製薬株式会社

目　次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....60
2.7.6.1 臨床試験：一覧表.....60
2.7.6.2 個々の試験の概要.....61
2.7.6.2.1 PR-2699 爪用液剤の第 I 相臨床試験－オープンパッチテスト・光パッチテストによる皮膚安全性の検討－（試験番号：PR2699NL-P1-01）：5.3.3.1.1.....61
2.7.6.2.2 5%PR-2699 爪用液剤の第 I 相臨床試験－爪への単回及び反復塗布試験－（試験番号：PR2699NL-P1-02）：5.3.3.1.2.....67
2.7.6.2.3 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の爪内移行性確認試験（試験番号：SKN-08-03）：5.3.3.2.1.....76
2.7.6.2.4 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（第 III 相）（試験番号：SKN-08-01）：5.3.5.1.1.....85
2.7.6.2.5 LAMP 法及び真菌培養法の相関性試験（試験番号：SKN-08-02）：5.3.5.4.1.....107

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験：一覧表

本邦において実施された本剤（5%PR-2699 爪用液剤及び SKN-08 外用液剤）※に関する臨床試験及び薬物動態関連試験について、一覧を**表 2.7.6.1-1** に示した。

表 2.7.6.1-1 臨床試験及び薬物動態関連試験の一覧

試験の種類 （試験の取扱い）	報告書番号	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	PR-2699 爪用液剤（[redacted]、5%及びプラセボ）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	健康成人での単回およ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	5%PR-2699 爪用液剤を手足爪 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[注)]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	SKN-08 外用液剤を第 1 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	SKN-08 外用液剤を第 1 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）。

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。

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 PR-2699 爪用液剤の第Ⅰ相臨床試験－オープンパッチテスト・光パッチテストによる皮膚安全性の検討－（試験番号：PR2699NL-P1-01）：5.3.3.1.1

日本人健康成人男性を対象に PR-2699 爪用液剤の正常皮膚に対する安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.1-1** に示した。

表 2.7.6.2.1-1 試験の概略＜試験番号：PR2699NL-P1-01＞

項　　目	内　　容
治験の標題	PR-2699 爪用液剤の第Ⅰ相臨床試験－オープンパッチテスト・光パッチテストによる皮膚安全性の検討－
識別番号	試験番号：PR2699NL-P1-01
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に PR-2699 爪用液剤の正常皮膚に対する安全性（蕁麻疹性、皮膚刺激性、光毒性）を 24 時間オープンパッチテスト及び光パッチテストにより検討する。
治験の種類	非盲検によるオープンパッチテスト及び光パッチテスト
対　　象	日本人健康成人男性
被 験 者 数	計画時：24 例、解析時：24 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ①年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性（年齢は同意取得時のもの） ②BMI（Body Mass Index：体重（kg）/［身長（m）］^{2}）が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある者（スクリーニング検査時） ③治験の目的、方法、治験期間中の注意事項を十分理解し、治験に参加することを文書にて同意した者 ④スクリーニング検査において、治験責任医師等により本治験への参加が適格と判定された者 除外基準： ①薬物アレルギー又は皮膚アレルギーのある者ならびに既往歴のある者 ②治験薬塗布予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素沈着、外傷等）を有する者 ③体毛により治験薬塗布予定部位が確保できない者、治験薬塗布予定部位に入れ墨や母斑がある者あるいは頻繁に皮膚を日焼けさせている者 ④絆創膏に対するかぶれの既往歴を有する者 ⑤光線過敏症の既往歴を有する者 ⑥本治験に不適切と考えられる既往歴（薬物中毒、アルコール中毒、心・肝・腎・肺・血液疾患等）を有する者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>⑦過度のアルコールあるいはタバコを常用している者（入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者）
⑧治験薬塗布前 3 箇月以内に 400 mL 以上、2 箇月以内に 200 mL 以上の献血をした者ならびに 1 箇月以内に成分献血をした者
⑨治験薬塗布前 4 週間以内に医薬品を使用している者ならびに治験終了まで他の医薬品の使用を受ける必要のある者
⑩治験薬塗布前 4 箇月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬が投与された者
⑪免疫学的検査又は尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性の者
⑫その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適切と判断された者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験責任医師等（皮膚所見判定医師を除く）が被験者割付表に従い上背部左右のあらかじめ割り付けられた塗布位置（下表及び下図参照）に PR-2699 爪用液剤（PR-2699NL[redacted]%、PR-2699NL5%、PR-2699NL プラセボ）をマイクロピペットを用いそれぞれ 20 μL を 24 時間塗布する（1 カ所は無塗布対象を配置する）。なお、塗布した治験薬が乾くまで被験者は 5 分程度腹臥の姿勢を維持する。

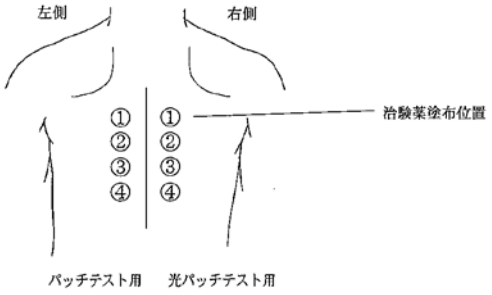
表　塗布位置
<table><tr><th>群</th><th>治験薬の配置
①</th><th>②</th><th>③</th><th>④</th></tr><tr><td>A 群</td><td>PR-2699NL [redacted]%</td><td>PR-2699NL 5%</td><td>PR-2699NL プラセボ</td><td>無塗布対照</td></tr><tr><td>B 群</td><td>無塗布対照</td><td>PR-2699NL [redacted]%</td><td>PR-2699NL 5%</td><td>PR-2699NL プラセボ</td></tr><tr><td>C 群</td><td>PR-2699NL プラセボ</td><td>無塗布対照</td><td>PR-2699NL [redacted]%</td><td>PR-2699NL 5%</td></tr><tr><td>D 群</td><td>PR-2699NL 5%</td><td>PR-2699NL プラセボ</td><td>無塗布対照</td><td>PR-2699NL [redacted]%</td></tr></table>


図　治験薬の塗布部位（上背部）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>観察項目／
スケジュール</td><td>
<table>
<tr><td>試験日</td><td colspan="4">1day</td><td colspan="5">2day</td><td colspan="2">3day</td><td>4day</td><td rowspan="2">中止時</td></tr>
<tr><td>時刻（例示）</td><td>12:00</td><td>16:00</td><td>19:00</td><td>19:30</td><td>19:00</td><td>19:30</td><td>19:35</td><td>19:40</td><td>20:10</td><td>19:00</td><td>19:40</td><td>9:00</td></tr>
<tr><td>塗布後の経過時間</td><td></td><td></td><td>0</td><td>30min</td><td>24h</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去後の経過時間</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0</td><td>30min</td><td>35min</td><td>40min</td><td>70min</td><td>24h</td><td>24h
40min</td><td>38h</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布期間</td><td></td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td></td></tr>
<tr><td>UVA 照射
（右側のみ）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>→</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>診察</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍数、体温</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>自覚症状</td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td><td>○</td></tr>
<tr><td>入院期間</td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td><td>※1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">皮膚所見判定</td><td>蕁麻疹性</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○※2</td></tr>
<tr><td>皮膚刺激性</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○※3</td></tr>
<tr><td>光毒性</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○※4</td></tr>
</table>
※1：臨床検査（末梢血液像を除く）、診察、生理学的検査及び自覚症状・他覚所見により、治験責任医師等の判定の後に退院
※2：蕁麻疹性の判定を実施する前に中止した場合に実施することとした
※3：治験薬除去後 24 時間の皮膚刺激性の判定を実施する前に中止した場合に実施することとした
※4：UVA 照射開始後から治験薬除去後 24 時間 40 分の光毒性の判定を実施する前に中止した場合に実施することとした
</td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td>（1）蕁麻疹性の判定（蕁麻疹の有無）
（2）皮膚刺激性の判定（皮膚刺激性の本邦基準における反応グレード及び評点ならびに皮膚刺激指数）
（3）光毒性の判定（光パッチテストの基準における反応のグレード）
（4）蕁麻疹性、皮膚刺激性、光毒性以外の有害事象の発現の有無</td></tr>
<tr><td>統計解析手法</td><td>（1）被験者背景
人口統計学的項目に関し、計量値は基本統計量、計数値は頻度と出現率を求める。
（2）蕁麻疹性の判定
パッチテスト実施側における治験薬塗布後 30 分の蕁麻疹の有無を治験薬ごとに集計する。
（3）皮膚刺激性の判定
パッチテスト実施側における皮膚刺激性について、本邦パッチテスト研究班の判定基準を用いた治験薬除去後 30 分及び 24 時間における判定を、治験薬ごとに各判定カテゴリーの度数を集計する。
皮膚所見の判定基準（本邦基準）
<table>
<tr><th>状態</th><th>判定</th><th>評点</th></tr>
<tr><td>反応なし</td><td>－</td><td>0</td></tr>
<tr><td>かるい紅斑</td><td>±</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>紅斑</td><td>+</td><td>1</td></tr>
<tr><td>紅斑＋浮腫</td><td>++</td><td>2</td></tr>
<tr><td>紅斑＋浮腫＋丘疹～小水疱</td><td>+++</td><td>3</td></tr>
<tr><td>大水疱</td><td>++++</td><td>4</td></tr>
</table>
（4）皮膚刺激指数の算出
上記（3）による判定を評点化し、次式により治験薬ごとの皮膚刺激指数を算出する。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>皮膚刺激指数＝$\frac{\text{治験薬除去後30分および24時間の反応の強い方の評点の総和}}{\text{被験者数}}\times 100$
（5）皮膚刺激性の評価
治験薬ごとの皮膚刺激指数から、皮膚刺激性の安全性基準により分類する。
皮膚刺激性の安全性基準
<table><tr><th>皮膚刺激指数</th><th>分類</th></tr><tr><td>～≦5</td><td>安全品</td></tr><tr><td>5＜～≦15</td><td>許容品</td></tr><tr><td>15＜～≦30</td><td>要改良品</td></tr><tr><td>30＜～</td><td>危険品</td></tr></table>
（6）光毒性の評価
光パッチテスト実施側における UVA 照射後 30 分及び 24 時間（治験薬除去後 70 分及び 24 時間 40 分）で判定し、治験薬ごとに各カテゴリーの度数を集計する。
光パッチテストの判定基準
<table><tr><th>反応</th><th>判定</th></tr><tr><td>反応なし又はパッチテスト部位と同等</td><td>－</td></tr><tr><td>パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応</td><td>±</td></tr><tr><td>パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応</td><td>＋</td></tr><tr><td>パッチテスト部位と比較して 2 段階強い反応</td><td>++</td></tr><tr><td>パッチテスト部位と比較して 3 段階強い反応</td><td>+++</td></tr><tr><td>パッチテスト部位と比較して 4 段階強い反応</td><td>++++</td></tr></table>
（7）安全性に関する解析
生理学的検査及び臨床検査については、基本統計量（平均値、標準偏差）を算出すると共に、異常変動について検討する。また、自覚症状・他覚所見についても必要に応じて探索的立場から検討する。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
<tr><td>公 表 文 献</td><td>なし</td></tr>
</table>

2.7.6.2.1.1 症例の内訳

本治験における被験者の内訳を**図 2.7.6.2.1-1** に示した。

本治験に登録された 24 例のうち、中止又は脱落した症例はなく、全症例が治験を完了した。本試験では治験実施計画書から逸脱した症例はなかった。

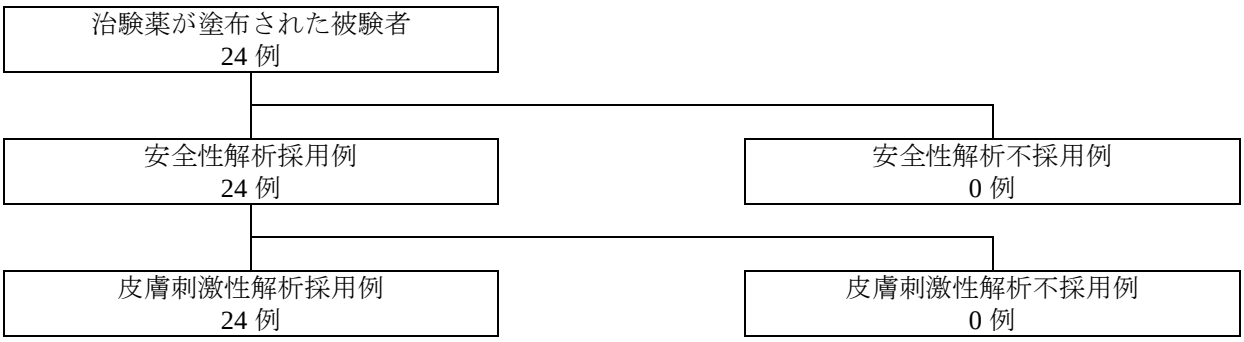


図 2.7.6.2.1-1 被験者の内訳（5.3.3.1.1 図 11.1-1 を引用）

2.7.6.2.1.2 患者背景

本試験における被験者背景を**表 2.7.6.2.1-2** に示した。

表 2.7.6.2.1-2 被験者背景（5.3.3.1.1 表 14.1-2 を改変）

	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値
年齢（歳）	24	23.4	4.7	40	21.5
身長（cm）	24	171.31	5.37	181.5	172.60
体重（kg）	24	59.68	5.48	72.6	58.30
BMI	24	20.32	1.40	22.9	20.15

2.7.6.2.1.3 皮膚刺激性の結果

(1) 蕁麻疹性判定

PR-2699NL[redacted]%、PR2699NL5%、PR-2699NL プラセボ、無塗布対照のいずれも全例に反応は認められなかった。

(2) 皮膚刺激性判定

皮膚刺激性判定結果の要約を**表 2.7.6.2.1-3** に示した。PR-2699NL[redacted]%、PR2699NL5%、PR-2699NL プラセボ、無塗布対照のいずれも全例に反応は認められなかった。また、陽性率はいずれも 0.0%、皮膚刺激指数は 0.00 となり、「安全品」に分類された。

表 2.7.6.2.1-3 皮膚刺激性判定結果 要約（5.3.3.1.1 表 11.4.1-4 を改変）

	PR-2699NL・[redacted]%		PR-2699NL・5%		PR-2699NL・プラセボ		無塗布対照	
	治験薬除去後30分	治験薬除去後24時間	治験薬除去後30分	治験薬除去後24時間	治験薬除去後30分	治験薬除去後24時間	治験薬除去後30分	治験薬除去後24時間
例数	24	24	24	24	24	24	24	24
反応なし（－）	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
軽い紅斑（±）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑（＋）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑＋浮腫（＋＋）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑＋浮腫＋丘疹～小水泡（＋＋＋）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大水疱（＋＋＋＋）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陽性率 ±以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陽性率 ＋以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

症例数（%）

(3) 光毒性判定

PR-2699NL[redacted]%、PR2699NL5%、PR-2699NL プラセボ、無塗布対照のいずれも全例に反応は認められなかった。

2.7.6.2.1.4 安全性の結果

診察において全例に異常は認められなかった。

臨床検査において治験薬除去後38時間に基準値からの逸脱を示した被験者は39件18例(75%)であり、異常変動は認められなかった。治験薬除去 38 時間に基準値からの逸脱を示したのは、総蛋白（基準値下限未満)、乳酸脱水素酵素（基準値下限未満）が各 8 例、総ビリルビン（基準値上限超過）が 7 例、ヘマトクリット値（基準値下限未満)、総コレステロール（基準値下限未満）が各 4 例、白血球数（基準値下限未満）が 2 例、赤血球数（基準値上限超過)、単球（基準値上限超過)、リンパ球（基準値上限超過)、アルブミン・グロブリン比（基準値上限超過)、BUN（基準値下限未満)、尿蛋白（±）が各 1 例であった。また、生理学的検査においては基準値からの逸脱は認められなかった。

本治験において有害事象及び副作用は認められなかった。

2.7.6.2.1.5 結論

本試験から、PR-2699NL[redacted]%、PR-2699NL5%及び PR-2699NL プラセボの正常皮膚への使用において、安全性に問題ないことが確認されたため、第 I 相単回・反復塗布試験への移行は可能であると考えた。

2.7.6.2.2 5%PR-2699 爪用液剤の第Ⅰ相臨床試験－爪への単回及び反復塗布試験－（試験番号：PR2699NL-P1-02）：5.3.3.1.2

日本人健康成人男性を対象に5%PR-2699爪用液剤の単回及び反復塗布における安全性及び薬物動態を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.2-1** に示した。

表 2.7.6.2.2-1 試験の概略＜試験番号：PR2699NL-P1-02＞

項　　目	内　　容
治験の標題	5%PR-2699 爪用液剤の第Ⅰ相臨床試験－爪への単回及び反復塗布試験－
識別番号	試験番号：PR2699NL-P1-02
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に 5%PR-2699 爪用液剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に単回又は反復塗布した際の安全性及び薬物動態について検討する。また、反復塗布試験については参考として爪中薬物濃度も検討する。
治験の種類	オープン試験
対　　象	日本人健康成人男性
被験者数	＜単回塗布試験＞計画時：6 例、解析時：6 例 ＜反復塗布試験＞計画時：6 例、解析時：6 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ①年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性（年齢は同意取得時） ②BMI（Body Mass Index：体重（kg）/［身長（m）］^{2}）が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある者（スクリーニング検査時） ③治験の目的、方法、治験期間中の注意事項を十分理解し、治験に参加することを文書にて同意した者 ④スクリーニング検査において、治験責任医師等により本治験への参加が適格と判定された者 除外基準： ①薬物アレルギー又は皮膚アレルギーのある者並びに既往歴のある者 ②手足爪に外傷、変形、変色等の症状がみられる者 ③爪周辺皮膚に外傷、皮膚炎等の症状がみられる者 ④マニキュアをしている者並びに 1 年以内に爪磨きを行った者 ⑤真菌症の者並びに治験薬塗布前 2 年以内に抗真菌剤による治療を行った者 ⑥本治験に不適切と考えられる既往歴（薬物中毒、アルコール中毒、心・肝・腎・肺・血液疾患等）を有する者 ⑦アトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎等のある者並びにそれらの既往歴のある者 ⑧治験薬塗布前 4 週間以内に医薬品を使用している者並びに治験終了まで他の医薬品の使用を受ける必要のある者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>⑨過度のアルコールあるいはタバコを常用している者（入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者）
⑩治験薬塗布前 3 箇月以内に 400 mL 以上、2 箇月以内に 200 mL 以上の献血をした者並びに 1 箇月以内に成分献血をした者
⑪治験薬塗布前 4 箇月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬が投与された者
⑫過去に本治験薬の治験に参加し治験薬の塗布を受けた者
⑬反復塗布試験の参加については、単回塗布試験に参加し、治験薬の塗布を受けた者
⑭免疫学的検査（非特異的 IgE を除く）又は尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性の者
⑮その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適切と判断された者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>＜単回塗布試験＞
被験者 6 名に対して 5%PR-2699 爪用液剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に治験薬総量 140 μL（手爪：40 μL/片手×2、趾爪：30 μL/片足×2）を 1 日 1 回、単回塗布する。なお、塗布した治験薬が十分に乾くまで（15 分程度）塗布部位を露出させる。
＜反復塗布試験＞
被験者 6 名に対して 5%PR-2699 爪用液剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に治験薬総量 140 μL（手爪：40 μL/片手×2、趾爪：30 μL/片足×2）を 1 日 1 回、7 日間反復塗布する。なお、塗布した治験薬が十分に乾くまで（15 分程度）塗布部位を露出させる。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>＜単回塗布試験＞
<table>
<tr><td>項目</td><td>前日</td><td colspan="7">1day</td><td colspan="3">2day</td><td colspan="2">3day</td><td>事後検査
8day</td><td>中止時</td></tr>
<tr><td>時刻（例示）</td><td rowspan="2">入院</td><td>塗布前</td><td>9:00</td><td>11:00</td><td>12:00</td><td>15:00</td><td>21:00</td><td>8:00</td><td>9:00</td><td>21:00</td><td>8:00</td><td>9:00</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>塗布後の経過時間（h）</td><td>0</td><td>2</td><td>3</td><td>6</td><td>12</td><td>23</td><td>24</td><td>36</td><td>47</td><td>48</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布</td><td></td><td></td><td>◀</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>▶</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>爪及び爪周辺部の皮膚症状</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>血圧、脈拍数</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>体温</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>自覚症状</td><td>◀</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>▶</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>入院期間</td><td>◀</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>▶※1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物濃度測定用採血</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○※2</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物濃度測定用蓄尿</td><td>◀</td><td>―</td><td>―▶◀</td><td>―</td><td>―</td><td>―▶◀</td><td>―</td><td>―</td><td>―▶◀</td><td>―▶◀</td><td>―</td><td>―▶</td><td></td><td></td></tr>
</table>
※1：臨床検査（末梢血液像を除く）、診察、生理学的検査及び自覚症状・他覚所見により、治験責任医師等の判定の後に退院
※2：治験薬除去直前（15 分前）に実施した
＜許容範囲＞
・診察、爪及び爪周辺部の皮膚症状、血圧・脈拍数、体温、12 誘導心電図は規定時間前 30 分を許容範囲とした。
・薬物濃度測定用採血は規定時間の前後 5 分を許容範囲とした。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容

＜反復塗布試験＞

項目	前日	1day						2day	3day	4day		5day	6day
時刻（例示）	入院	塗布前	9:00	11:00	12:00	15:00	21:00	9:00	9:00	8:00	9:00	9:00	9:00
塗布後の経過時間（h）			0	2	3	6	12	24/0	24/0	23	24/0	24/0	24/0
治験薬塗布			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
治験薬除去													
診察		○		○			○	○※1	○※1		○※1	○※1	○※1
爪及び爪周辺部の皮膚症状		○		○			○	○※1	○※1		○※1	○※1	○※1
血圧、脈拍数		○		○				○※1	○※1		○※1	○※1	○※1
体温		○		○				○※1	○※1		○※1	○※1	○※1
12 誘導心電図		○									○※1		
臨床検査		○								○			
自覚症状	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
入院期間	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
薬物濃度測定用採血		○			○	○	○	○※3	○※3		○※3	○※3	○※3
薬物濃度測定用蓄尿	←	—	→	←	—	—	—	→	←	→	←	→	←
爪の採取													

項目	7day				8day			9day		事後検査 15day	中止時
時刻（例示）	9:00	12:00	15:00	21:00	8:00	9:00	21:00	8:00	9:00		
塗布後の経過時間（h）	24/0	3	6	12	23	24	36	47	48		
治験薬塗布	—	—	—	—	—	→					
治験薬除去						○					
診察	○※1					○			○	○	○
爪及び爪周辺部の皮膚症状	○※1					○			○	○	○
血圧、脈拍数	○※1					○			○	○	○
体温	○※1					○			○	○	○
12 誘導心電図						○			○	○	○
臨床検査					○			○		○	○
自覚症状	—	—	—	—	—	—	—	—	→	○	○
入院期間	—	—	—	—	—	—	—	—	→※2		
薬物濃度測定用採血	○※3	○	○	○		○※4	○		○		
薬物濃度測定用蓄尿	→	←	—	→	←	→	←	—	→		
爪の採取						○					

※1：治験薬塗布前に実施した

※2：臨床検査（末梢血液像を除く）、診察、生理学的検査及び自覚症状・他覚所見により、治験責任医師等の判定の後に退院

※3：治験薬塗布直前（15 分前）に実施した

※4：治験薬除去直前（15 分前）に実施した

＜許容範囲＞

・診察、爪及び爪周辺部の皮膚症状、血圧・脈拍数、体温、12 誘導心電図は規定時間前 30 分を許容範囲とした。

・薬物濃度測定用採血は規定時間の前後 5 分を許容範囲とした。

評 価 項 目	（1）安全性（有害事象の発現の有無） （2）薬物動態（血漿中及び尿中の薬物動態及び薬物動態学的パラメータ、爪中薬物濃度［反復塗布試験のみ］）
統計解析手法	（1）被験者背景 人口統計学的項目に関し、計量値は基本統計量、計数値は頻度と出現率を求める。 （2）薬物動態に関する解析 1)単回塗布試験 PR-2699 の血漿中未変化体濃度推移より、ノンコンパートメントモデルを用いて最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、AUC の薬物動態学的パ

項　　目	内　　容
	ラメータを算出する。また、尿中濃度と尿量から排泄量の時間的推移と累積排泄率を求める。 2)反復塗布試験 1 日目塗布時及び 7 日目塗布時の PR-2699 の血漿中未変化体濃度推移より、ノンコンパートメントモデルを用いて最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、AUC の薬物動態学的パラメータを算出する。また、尿中濃度と尿量から排泄量の時間的推移と累積排泄率を求める。 (3) 安全性に関する解析 生理学的検査及び臨床検査については、基本統計量（平均値、標準偏差）を算出すると共に、異常変動について検討する。また、自覚症状・他覚所見についても必要に応じて探索的立場から検討する。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公 表 文 献	なし

2.7.6.2.2.1　症例の内訳

単回塗布試験における被験者の内訳を**図 2.7.6.2.2-1** に、反復塗布試験における被験者の内訳を**図 2.7.6.2.2-2** に示した。本治験に登録された 12 例のうち、中止又は脱落した症例はなく、全症例が治験を完了した。本試験では治験実施計画書から逸脱した症例はなかった。

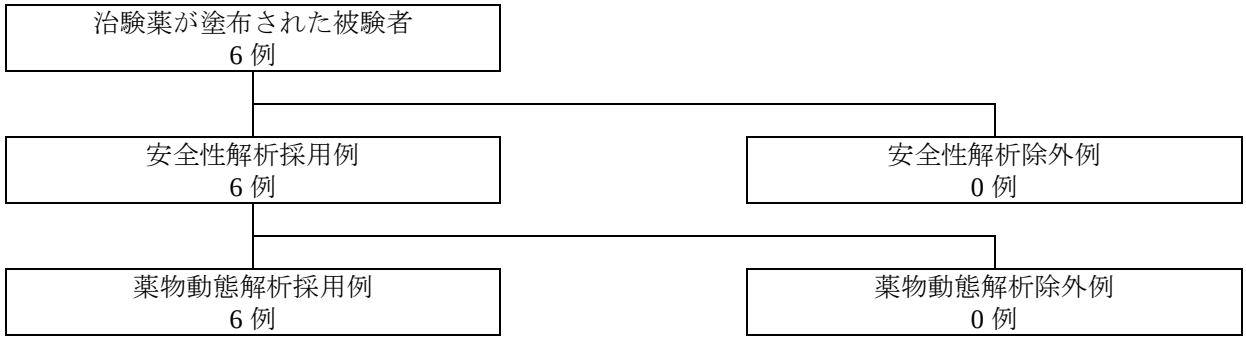


図 2.7.6.2.2-1　単回塗布試験における被験者の内訳（5.3.3.1.2　図 11.1-1 を引用）

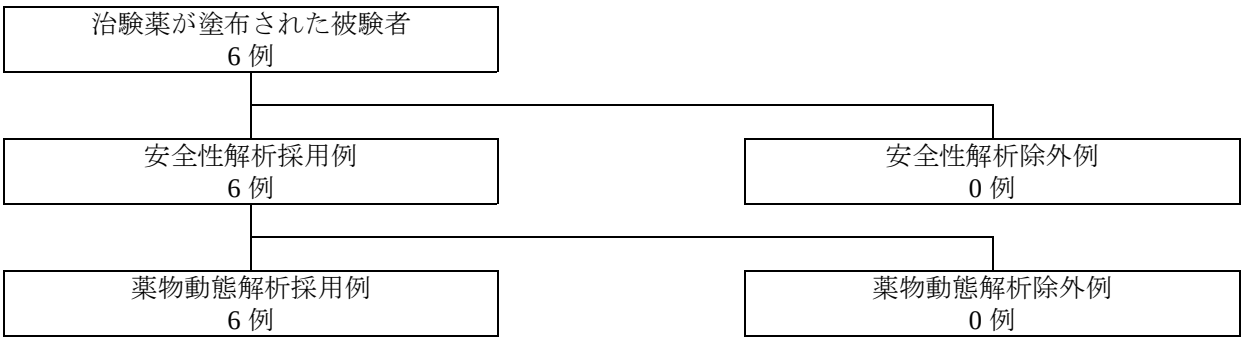


図 2.7.6.2.2-2 反復塗布試験における被験者の内訳（5.3.3.1.2 図 11.1-2 を引用）

2.7.6.2.2.2 患者背景

単回塗布試験及び反復塗布試験それぞれにおける被験者背景を**表 2.7.6.2.2-2** に示した。

表 2.7.6.2.2-2 単回塗布試験及び反復塗布試験における被験者背景

（5.3.3.1.2 表 14.1-2 及び表 14.1-17 を改変）

被験者背景	単回塗布試験				反復塗布試験			
	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
例数	6	6	6	6	6	6	6	6
平均値	22.8	171.07	59.85	20.45	23.5	172.12	62.32	21.08
標準偏差	2.6	6.12	4.41	0.81	2.4	5.42	3.16	1.30
最大値	28	178.0	63.9	21.6	27	180.7	65.9	23.2
中央値	22.0	171.90	61.85	20.20	22.5	171.30	62.65	20.65
最小値	21	162.5	53.3	19.6	21	165.7	57.4	19.9

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

＜単回塗布試験＞

平均血漿中未変化体薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差）を**図 2.7.6.2.2-3** に示した。塗布後 3 時間で 6 例中 4 例に、塗布後 6 時間で全例に血漿中未変化体が認められ、いずれの被験者も塗布後 12～36 時間に C_{max} に達した。

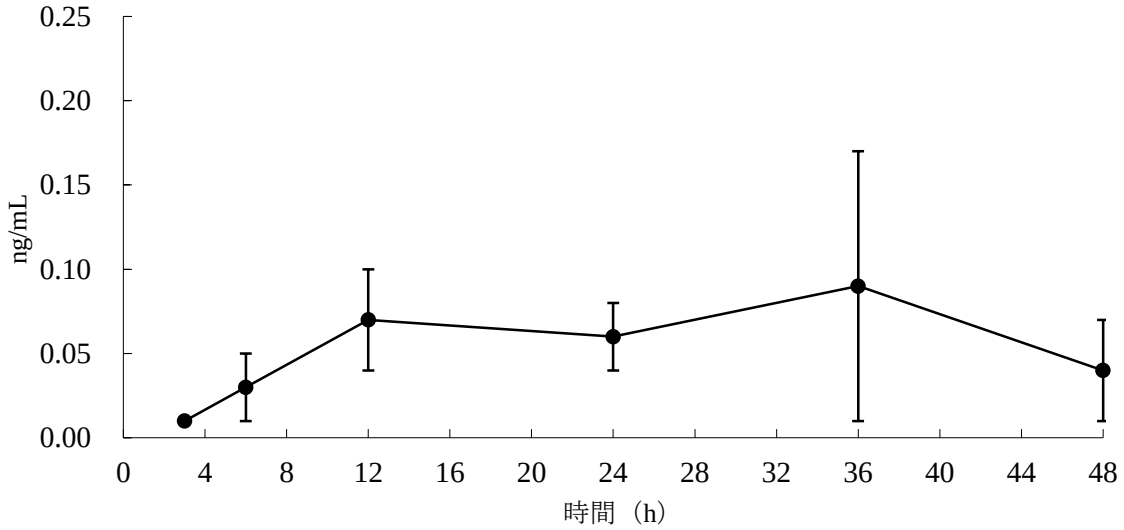


図 2.7.6.2.2-3 単回塗布試験における平均血漿中未変化体薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差）（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1-1 の改変）

血漿中未変化体薬物動態パラメータを**表 2.7.6.2.2-3** に示した。AUC_{0-48} は、2.85±1.41 ng·h/mL 及び 2.54（1.44～4.48） ng·h/mL（算術平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値)、以下同様）であった。同様に、C_{max} は 0.10±0.07 ng/mL 及び 0.08（0.04～0.17） ng/mL であった。T_{max} は、24.0±13.1 h（算術平均値±標準偏差）であった（いずれも ND は 0.005 ng/mL で算出)。

血漿中 Z 体はすべての被験者の全時点で定量限界値未満であった。

尿中未変化体及び Z 体はすべての被験者の全時点で尿中排泄濃度、尿中排泄量、尿中排泄率とも定量限界値未満であった。

表 2.7.6.2.2-3 単回塗布試験における血漿中未変化体薬物動態パラメータ（5.3.3.1.2 表 11.4.1.1-4 の改変）

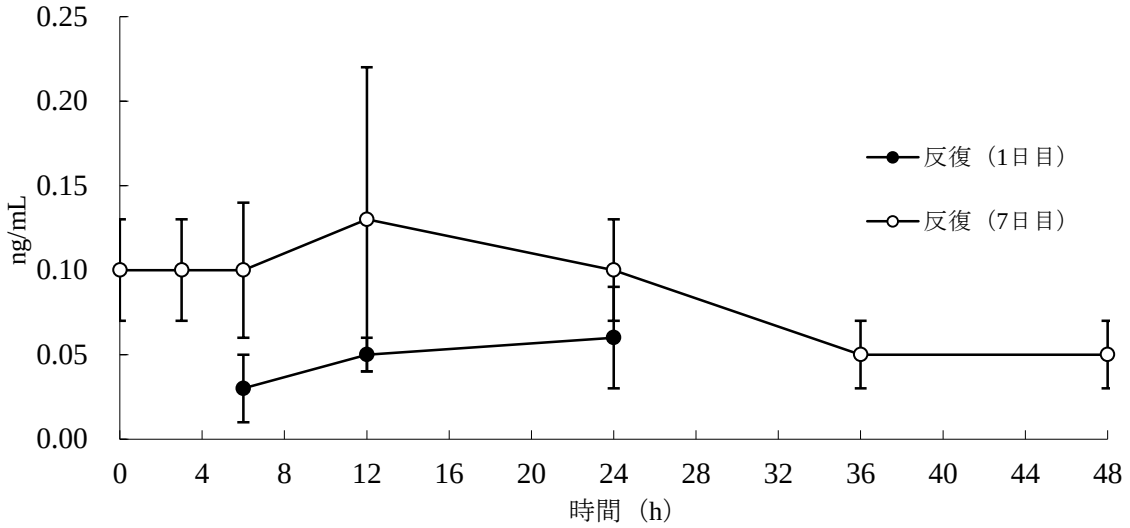
	AUC_t(ng·h/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(h)
例数	6	6	6
算術平均値	2.85	0.10	24.0
標準偏差	1.41	0.07	13.1
最大値	5.04	0.22	36
中央値	2.69	0.09	24.0
最小値	1.10	0.03	12
幾何平均値	2.54	0.08	-
95%信頼区間上限値	4.48	0.17	-
95%信頼区間下限値	1.44	0.04	-

NDを0.005 ng/mLとして算出，t：48 h，-：算出せず

＜反復塗布試験＞

1 日目及び 7 日目塗布時の平均血漿中未変化体薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差）を**図 2.7.6.2.2-4** に示した。1 日目塗布後 3 時間で 6 例中 3 例に、塗布後 12 時間で全例に血漿中未変

化体が認められ、血漿中未変化体濃度は塗布回数が増加するに従って塗布前（トラフ値）の血漿中未変化体濃度が上昇する傾向がみられたが、5 日目塗布以降ではほぼ定常状態に達した。7 日目塗布時では 1 日目塗布時と比較していずれの測定時点でも高値を示した。



※各測定時点において，1/3 を超える被験者で定量限界値未満のデータが見られた場合は，基本統計量の算出を行わなかった。

図 2.7.6.2.2-4 反復塗布試験における平均血漿中未変化体薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差）（5.3.3.1.2 図 11.4.1.1-3 の改変）

血漿中未変化体薬物動態パラメータを**表 2.7.6.2.2-4** に示した。AUC_{0-24}は、1 日目塗布時では、0.97±0.36 ng·h/mL 及び 0.91（0.57～1.44） ng·h/mL、7 日目塗布時では、2.69±1.25 ng·h/mL 及び 2.50（1.62～3.84） ng·h/mL［算術平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値）、以下同様］であった。同様に、C_{max} は、1 日目塗布時では、0.06±0.03 ng/mL 及び 0.06（0.04～0.09） ng/mL であり、7 日目塗布時では、0.14±0.09 ng/mL 及び 0.13（0.08～0.21） ng/mL であった。T_{max} は、1 日目塗布時では、18.0±6.6 時間（算術平均値±標準偏差、以下同様）であり、7 日目塗布時では、5.5±5.2 時間であった（いずれも ND は 0.005 ng/mL で算出）。

血漿中 Z 体は被験者識別コード 206 の 6 日目塗布前（トラフ値）が 0.01 ng/mL であったが、その他の被験者は単日塗布試験と同様にいずれも定量限界値（0.01ng/mL）未満であった。

尿中未変化体及び Z 体はすべての被験者の全時点で尿中排泄濃度、尿中排泄量、尿中排泄率とも定量限界値未満であった。

爪中未変化体濃度は両手拇指の平均値では 528.89±261.07 μg/g 及び 470.19（260.72～847.94）μg/g（算術平均値±標準偏差及び幾何平均値（95%信頼区間下限値～95%信頼区間上限値）、以下同様）、両足拇指の平均値では 3610.17±1105.48 μg/g 及び 3475.17（2530.91～4771.71） μg/g であった。また、爪中 Z 体濃度は両手拇指ではすべての被験者で定量限界値（1 μg/mL）未満、両足拇指では被験者識別コード 205 における平均値が 72.42 μg/g であったが、他の被験者は定量限界値未満であった。

表 2.7.6.2.2-4 反復塗布試験における血漿中未変化体薬物動態パラメータ
（5.3.3.1.2 表 11.4.1.1-8 及び表 11.4.1.1-10 の改変）

	AUC_t(ng･h/mL)		C_{max}(ng/mL)		T_{max}(h)	
	初回塗布時	最終塗布時	初回塗布時	最終塗布時	初回塗布時	最終塗布時
例数	6	6	6	6	6	6
算術平均値	0.97	2.69	0.06	0.14	18.0	5.5
標準偏差	0.36	1.25	0.03	0.09	6.6	5.2
最大値	1.41	5.03	0.10	0.31	24	12
中央値	0.97	2.33	0.06	0.12	18.0	3.0
最小値	0.41	1.60	0.03	0.09	12	0
幾何平均値	0.91	2.50	0.06	0.13	-	-
95%信頼区間上限値	1.44	3.84	0.09	0.21	-	-
95%信頼区間下限値	0.57	1.62	0.04	0.08	-	-

NDを0.005 ng/mLとして算出，t：24h，-：算出せず

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

＜単回塗布試験＞

診察、爪及び爪周辺部の皮膚症状並びに 12 誘導心電図において全ての被験者で異常は認められなかった。

臨床検査において治験薬塗布後に基準値からの逸脱を示した被験者は 6 例（18 件）であり、いずれも「生理的変動の範囲内で問題なし」と判断され異常変動は認められなかった。治験薬塗布後に基準値からの逸脱を示したのは、総ビリルビン（基準値上限超過）が 4 件、総蛋白（基準値下限未満）、アルブミン・グロブリン比（基準値上限超過）、乳酸脱水素酵素（基準値下限未満）、尿素窒素（基準値下限未満）が各 2 件、血色素量（基準値下限未満）、ヘマトクリット値（基準値下限未満）、好中球（基準値下限未満）、リンパ球（基準値上限超過）、アルカリホスファターゼ（基準値下限未満）、pH（基準値上限超過）が各 1 件であった。

また、生理学的検査においては基準値からの逸脱は認められなかった。

有害事象として 2 例 3 件に泥状便が認められたが、いずれも処置なく回復し治験薬との関連性は「関連なし」であり副作用は認められなかった。

＜反復塗布試験＞

診察、爪及び爪周辺部の皮膚症状並びに 12 誘導心電図において全ての被験者で異常は認められなかった。

臨床検査において治験薬塗布後に基準値からの逸脱を示した被験者は 6 例（18 件）であり、いずれも「生理的変動の範囲内で問題なし」と判断され異常変動は認められなかった。治験薬塗布後に基準値からの逸脱を示したのは、ヘマトクリット値（基準値下限未満）、総蛋白（基準値下限未満）、乳酸脱水素酵素（基準値下限未満）が各 3 件、アルブミン・グロブリン比（基準値上限超過）が 2 件、血色素量（基準値下限未満）、好中球（基準値下限未満）、総ビリルビン（基準値上限超過）、アルカリホスファターゼ（基準値下限未満）、総コレステロール（基準値下限未満）、トリグリセリド（基準値上限超過）、血糖（基準値上限超過）が各 1 件であった。

また、生理学的検査においては基準値からの逸脱は認められず、有害事象及び副作用も認めら

れなかった。

2.7.6.2.2.5 結論

5%PR-2699 爪用液剤を手足爪（爪と皮膚との境界部を含む）20 本に単回塗布及び 7 日間反復塗布した結果、安全性に問題はないと考えられた。血漿中薬物動態は、単回塗布試験では T_{max} は 24.0 ±13.1 時間（算術平均値±標準偏差）であった。反復塗布試験においては、トラフ値の推移から 5 日目塗布以降ではほぼ定常状態に達するものと考えられた。7 日目塗布時では 1 日目塗布時と比較していずれの測定時点でも高値を示した。また、尿中薬物動態は単回塗布試験、反復塗布試験とも定量限界値未満であった。さらに両手足の拇指爪中に未変化体が認められたことから、爪への直接的な移行性が推察された。

2.7.6.2.3 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の爪内移行性確認試験（試験番号：SKN-08-03）：5.3.3.2.1

爪白癬患者の病爪における SKN-08 外用液剤の爪内薬物移行性及び安全性の検証を目的として、本治験を実施した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.3-1** に示した。

表 2.7.6.2.3-1 試験の概略＜試験番号：SKN-08-03＞

項　　目	内　　容
治験の標題	爪白癬患者を対象とした SKN-08 の爪内移行性確認試験
識別番号	試験番号：SKN-08-03
治験の目的	爪白癬患者の病爪に SKN-08 外用液剤を 5 週間塗布し、爪中薬物濃度を定量することにより SKN-08 の爪内薬物プロファイルについて検討した。
治験の種類	オープン試験
対　　象	爪白癬患者
被 験 者 数	計画時：12 例、解析時：12 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： ①第 1 趾爪（治験対象罹患爪）に爪白癬［遠位側縁爪甲下真菌症：DLSO（DSO)］症状を有する患者 ②直接鏡検により、治験対象罹患爪に皮膚糸状菌要素を認めた患者 ③Loop-Mediated Isothermal Amplification（LAMP）法により、治験対象罹患爪に白癬菌（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*）を認めた患者 ④同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 ⑤治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準： ①抗真菌剤に対する過敏症又はアレルギーの既往歴がある患者 ②外用剤（貼付剤、パップ剤を除く）による接触皮膚炎で通院治療の既往歴がある患者 ③麻薬、薬物又はアルコール中毒の既往歴がある患者 ④重度の心、肝、腎、肺、血液疾患、糖尿病※を罹患している患者（※：医薬品等の副作用の重篤度分類基準　血糖異常グレード 2 以上に該当するもの） ⑤その他治験対象罹患爪に爪中薬物濃度測定に影響を与えるような異常がある患者 ⑥問診又は視診により、治験対象罹患爪の伸長の見込みがない患者 ⑦同意取得前 36 週間以内に内服、注射剤の抗真菌剤を使用した患者、又は治験期間終了までの間に投与の予定がある患者 ⑧同意取得前 4 週間以内にルリコナゾール又はラノコナゾール含有抗真菌剤の投与

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>を受けた患者、及び治験期間終了までの間にルリコナゾール又はラノコナゾール含有抗真菌剤投与の予定がある患者
⑨同意取得前 4 週間以内に治験対象罹患爪及びその周辺部に外用抗真菌剤の投与を受けた患者、又は治験期間終了までに治験対象罹患爪及びその周辺部に外用抗真菌剤投与の予定がある患者
⑩同意取得時～治験期間終了までの間、治験対象罹患爪に対する爪化粧料等の使用及び付け爪等の使用を希望する患者
⑪同意取得時～治験期間終了までの間、治験対象罹患爪及びその周辺部に皮膚軟化薬（サリチル酸等）、角化症治療薬（レチノイド、ビタミン D 等）の投与の予定がある患者
⑫抗悪性腫瘍剤を使用している患者
⑬既に本治験薬を投与されたことのある患者、本治験又は他の治験及び製造販売後調査等（使用成績調査を除く）に参加中の患者、又は同意取得前 12 週間以内に他の治験及び製造販売後調査等（使用成績調査を除く）に参加した患者
⑭妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者
⑮治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者</td></tr>
<tr><td>治験薬及び投与方法</td><td>治験薬；SKN-08 外用液剤
用量及び投与方法；
治験薬を 1 日 1 回治験対象罹患爪とその周辺部に適量を塗布した（5 週間）。</td></tr>
<tr><td>観察項目／スケジュール</td><td>
<table>
<tr><th>実施期間※1
観察・検査項目</th><th>Visit 1:
同意
取得時</th><th>Visit 2:
登録時
(0day)</th><th>Visit 3:
1week</th><th>Visit 4:
5week</th><th>Visit 5:
9week
（後観察期間
4week）</th><th>中止時</th><th>追跡</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>自覚症状・他覚所見
（問診）</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○※3</td><td>△</td></tr>
<tr><td>一般臨床検査
（採血・採尿）</td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>○※3</td><td>△</td></tr>
<tr><td>爪甲部所見</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>真菌学的検査（直接鏡検）</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>真菌学的検査（LAMP 法）</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態：爪中薬物濃度
（爪採取）</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬塗布状況確認</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○※3</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬処方</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象調査※2</td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>→</td><td></td><td>○※3</td><td>△</td></tr>
</table>
※1：各検査・観察期間の許容範囲は、以下のとおりとした。
Visit 3 及び Visit 4：±1 日
Visit 5：±7 日
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	※2：有害事象又はその後遺症が持続している場合、原則として症状（検査値）が治験開始前の状態に回復又は正常に回復するまで、必要な項目について追跡調査を行った。 ※3：塗布期間中（Visit 2～Visit 4 の間）の中止の際に行った。 ○：実施する項目 △：可能な限り実施する項目
評 価 項 目	爪中薬物濃度； 治験薬塗布開始 1 週後、5 週後及び 9 週後（後観察期間 4 週後）の爪中薬物濃度（ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体）を比較した。 安全性； 有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動）発現率
統計解析手法	解析集団； （1）最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set） 対象疾患でない症例、「選択基準⑤」を満たさない症例、「除外基準⑮」に抵触する症例、解析すべき評価項目のデータが無い症例、治験薬が塗布されていない症例を除いた集団を最大の解析対象集団とした。 （2）治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS：Per Protocol Set） FAS 採用症例のうち、選択基準を満たさない症例、除外基準に抵触する症例、併用禁止薬、併用禁止療法又はその他の非薬剤における禁止事項違反の症例、中止基準違反の症例、その他重大な治験実施計画書に対する違反症例を除いた集団を治験実施計画書適合集団とした。 （3）安全性評価に関する解析対象集団 治験薬を塗布した症例のうち、安全性に関して解析すべき塗布後の評価項目のデータが全く無い症例を除いた集団を安全性解析対象集団とした。 評価項目の解析； 主要評価項目 （1）主解析 爪中薬物濃度（ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体）について、時期別（同意取得時、治験薬塗布開始 1 週後、5 週後及び 9 週後）に記述統計量を算出した。また、時期別推移図（Box-Plot）を作成した。なお、PPS を主解析対象集団とした。 （2）副次解析 主解析対象集団の解析に加えて副解析対象集団（FAS）での解析を実施、主解析の頑健性について検討した。 安全性評価項目の解析； 有害事象、副作用及び臨床検査値
治験責任医師	[redacted]

項　　目	内　　容
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公 表 文 献	なし

2.7.6.2.3.1　症例の内訳

爪内移行性確認試験の被験者の内訳を**図 2.7.6.2.3-1** に示した。本治験に登録された 12 例のうち、中止又は脱落した症例はなく、全症例が治験を完了した。本試験では治験実施計画書から逸脱した症例はなかった。

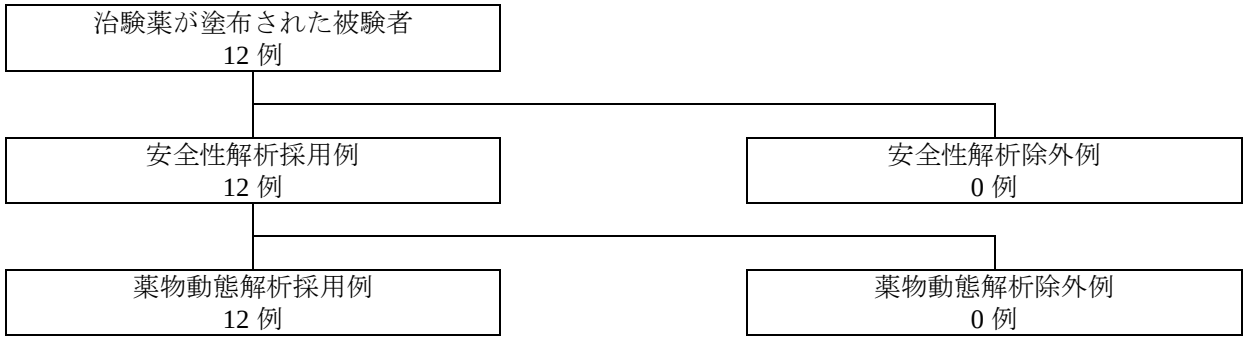


図 2.7.6.2.3-1　症例の内訳

2.7.6.2.3.2　患者背景

爪内移行性確認試験の被験者背景を**表 2.7.6.2.3-2** に示した。

表 2.7.6.2.3-2 被験者背景（5.3.3.2.1 表 11.2-1 の改変）

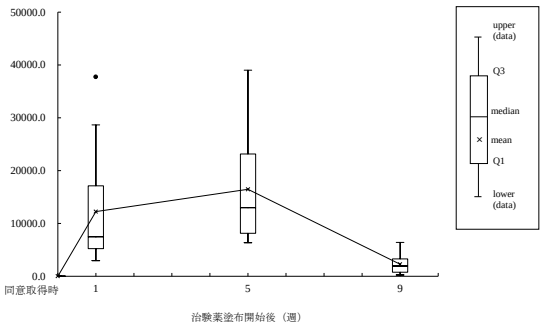
項目	区分	症例数（%）
症例数		12
性別	男性	11（91.7）
	女性	1（8.3）
年齢（歳）	平均値	48.4
	標準偏差	5.57
	最小値	41
	中央値	49.5
	最大値	58
	20 ≦ < 35	0（0.0%）
	35 ≦ < 50	6（50.0%）
	50 ≦ < 65	6（50.0%）
	65 ≦ < 80	0（0.0%）
身長（cm）	平均値	171.58
	標準偏差	7.871
	最小値	157.1
	中央値	174.25
	最大値	180.4
体重（kg）	平均値	67.03
	標準偏差	9.627
	最小値	49.3
	中央値	65.20
	最大値	83.4
治験対象罹患爪	右足の第 1 趾	5（41.7）
	左足の第 1 趾	7（58.3）
LAMP 法による菌種同定結果	*T. rubrum*	11（91.7）
	T. mentagrophytes	1（8.3）

2.7.6.2.3.3 薬物動態の結果

治験薬塗布開始 1 週後、5 週後及び 9 週後に行った爪中薬物濃度（ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体）の推移を図 2.7.6.2.3-2 に示した。

ルリコナゾールの平均濃度は、治験薬塗布開始 5 週後が 16439.42 µg/g と最も高かった。ルリコナゾール Z 体の平均濃度は、治験薬塗布開始 9 週後の 132.694 µg/g が最も高かった。

・ルリコナゾール（μg/g）



・ルリコナゾール Z 体（μg/g）

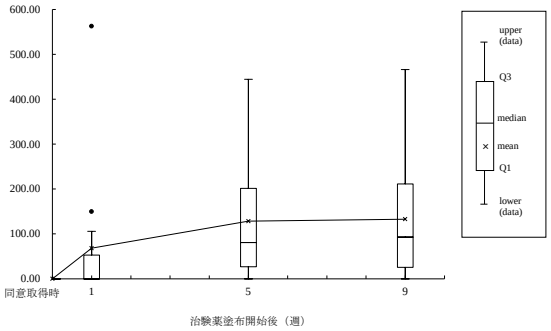


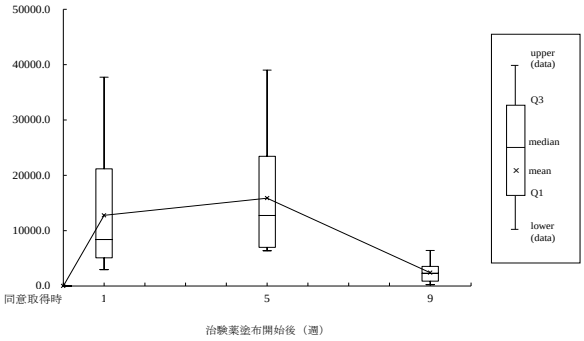
図 2.7.6.2.3-2　爪中薬物濃度の推移図（Box-Plot）（5.3.3.2.1　図 11.4-1 を引用）

＜部分集団の検討＞

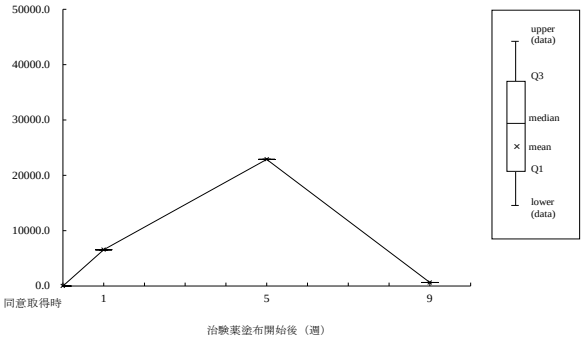
性別ごとの爪中薬物濃度の推移を**図 2.7.6.2.3-3** に示した。ルリコナゾールの平均濃度は、男性では治験薬塗布開始 5 週後が 15853.91 μg/g と最も高く、女性においても、治験薬塗布開始 5 週後が 22880.00 μg/g と最も高かった。ルリコナゾール Z 体の平均濃度は、男性では治験薬塗布開始 9 週後が 138.882 μg/g と最も高く、女性では治験薬塗布開始 5 週後の 191.900 μg/g が最も高かった。爪中ルリコナゾール濃度の推移について、男女間に違いは見られなかった。

・ルリコナゾール（μg/g）

【男性】

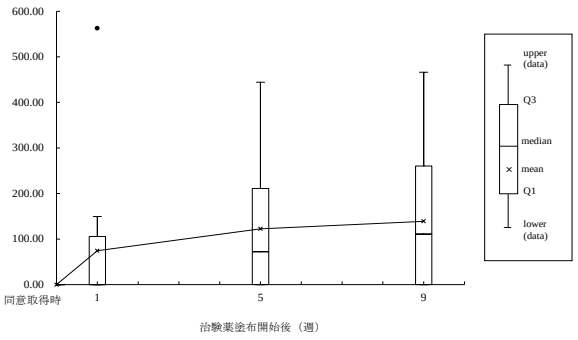


【女性】



・ルリコナゾール Z 体（μg/g）

【男性】



【女性】

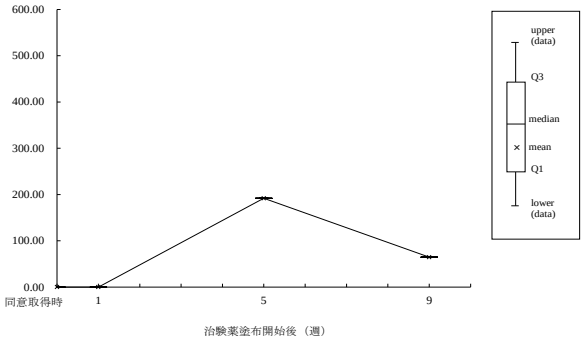
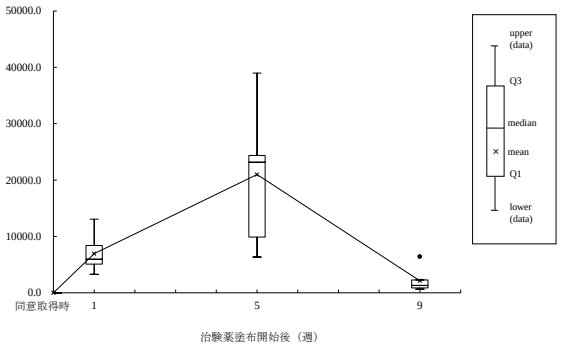


図 2.7.6.2.3-3　性別ごとの爪中薬物濃度の推移図（5.3.3.2.2　図 11.4-2 を引用）

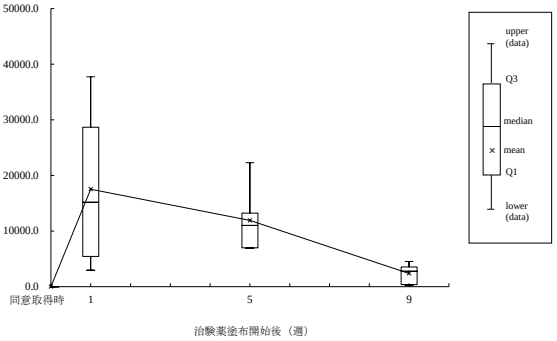
年齢ごとの爪中薬物濃度の推移を**図 2.7.6.2.3-4** に示した。ルリコナゾールの平均濃度は、35 歳以上 50 歳未満では、治験薬塗布開始 5 週後が 20983.50 μg/g と最も高く、50 歳以上 65 歳未満では、治験薬塗布開始 1 週後の 17510.33 μg/g が最も高かった。ルリコナゾール Z 体の平均濃度は、35 歳以上 50 歳未満では、治験薬塗布開始 5 週後が 151.580 μg/g と最も高く、50 歳以上 65 歳未満では、治験薬塗布開始 9 週後の 140.667 μg/g が最も高かった。爪中ルリコナゾール濃度及びルリコナゾール Z 体濃度の推移について、年齢区分間で大きな違いは認められなかった。

・ルリコナゾール（μg/g）

【35 歳以上 50 歳未満】

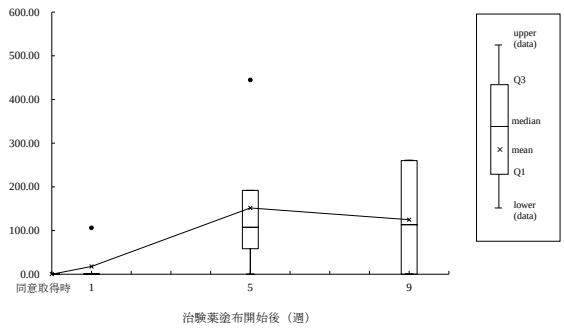


【50 歳以上 65 歳未満】



・ルリコナゾール Z 体（μg/g）

【35 歳以上 50 歳未満】



【50 歳以上 65 歳未満】

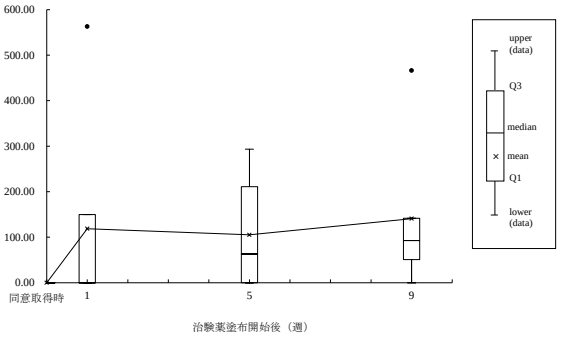


図 2.7.6.2.3-4　年齢ごとの爪中薬物濃度の推移図（5.3.3.2.1　図 11.4-3 の改変）

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

本治験では、有害事象及び副作用を発現した症例はいなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び副作用の発現は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査において、異常変動は認められなかった。同意取得時には正常値であったが、治験薬塗布開始 5 週後又は中止時に異常値が認められた項目は、赤血球数、ヘモグロビン量、好中球、AL-P 及び LDH が各 1 例（8.3%）、ヘマトクリット値が 2 例（16.7%）、トリグリセリドが 4 例（33.3%）であったがいずれも生理的変動の範囲内と判断された。

尿検査においても異常変動は認められなかった。同意取得時から治験薬塗布開始 5 週後又は中止時までに、ウロビリノーゲンの異常値（＋）が 1 例（8.3%）に認められたが生理的変動の範囲内と判断された。

2.7.6.2.3.5 結論

本治験では、爪白癬患者の病爪に SKN-08 外用液剤を 5 週間塗布し、爪中薬物濃度を定量することにより、SKN-08 の爪内薬物プロファイルについて検討した。

主要評価項目である爪中ルリコナゾール濃度の測定を、治験薬塗布開始 1 週後、5 週後及び 9 週後に実施した結果、治験薬塗布開始 1 週後からルリコナゾールは検出され、5 週後が最も高く（平均値：16439.42 μg/g）、9 週後でも検出されたが、大きく減少した。ルリコナゾール Z 体濃度は、ルリコナゾール濃度よりもかなり低かったが、治験薬塗布開始 1 週後から検出され、9 週後の 132.694 μg/g（平均値）が最も高かった。

性別ごとに爪中薬物濃度を測定した結果では、女性被験者が 1 例ではあったが、男女ともに SKN-08 外用液剤の爪中への浸透が確認できた。また、年齢ごとの爪中薬物濃度の比較においても、年齢を問わず SKN-08 外用液剤の爪中への浸透が確認できた。これらの結果から、性別及び年齢を問わず、SKN-08 外用液剤の爪中への薬物移行性が確認された。

安全性評価では、有害事象及び副作用を発現した症例はいなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び副作用の発現も認められず、SKN-08 外用液剤の高い安全性が示された。

SKN-08 外用液剤の有効成分であるルリコナゾールは、塗布 1 週後から爪中に移行し、塗布開始 5 週後での過度の蓄積性は認められず、投与終了 4 週後である塗布開始 9 週後には大部分が消失していることが、本治験において確認された。これらの結果は、病爪に対するルリコナゾールの高い薬物透過性を示しており、爪白癬に対して十分な効果と安全性が期待できる外用抗真菌剤であると考えられた。

以上の結果から、爪白癬患者の病爪における SKN-08 外用液剤の爪内薬物移行性が確認され、安全性においても問題ないことが示された。

2.7.6.2.4 爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（第 III 相）（試験番号：SKN-08-01）：5.3.5.1.1

爪白癬患者を対象に、SKN-08 外用液剤の爪白癬に対する有効性、安全性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.4-1** に示した。

表 2.7.6.2.4-1 試験の概略＜試験番号：SKN-08-01＞

項　　目	内　　容
試験の標題	爪白癬患者を対象とした SKN-08 の比較臨床試験（第 III 相）
識別番号	試験番号：SKN-08-01
試験の目的	爪白癬に対する SKN-08 外用液剤の有効性、安全性についてプラセボを比較対照とした二重盲検並行群間比較臨床試験により検討した。
試験の種類	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対　　象	爪白癬を有する患者
被験者数	計画時： 合計　300 例 SKN-08 外用液剤群　200 例 SKN-08 プラセボ外用液剤群　100 例 解析時（ランダム化された症例）： 合計　293 例 SKN-08 外用液剤群　194 例 SKN-08 プラセボ外用液剤群　99 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 ① 第 1 趾爪（治験対象罹患爪）に爪白癬［遠位側縁爪甲下真菌症：DLSO（DSO）］症状を有する患者 ② 直接鏡検により、治験対象罹患爪に皮膚糸状菌を認めた患者 ③ Loop-mediated isothermal amplification（LAMP）法により、治験対象罹患爪に白癬菌（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes*）を認めた患者 ④ 爪白癬による爪甲混濁部が遊離縁側に存在する患者 ⑤ 治験対象罹患爪の爪甲混濁面積比が 20%以上、50%以下の患者 ⑥ 治験対象罹患爪の爪床から爪甲表面までの高さが 3 mm 未満の患者 ⑦ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 ⑧ 治験に先立ち、治験薬及び本治験の目的及び内容について十分な説明を受け、治験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準 ① 抗真菌剤に対する過敏症又はアレルギーの既往歴がある患者 ② 外用剤（貼付剤、パップ剤を除く）による接触皮膚炎で通院治療の既往歴があ

項　　目	内　　容
	る患者 ③ 麻薬、薬物又はアルコール中毒の既往歴がある患者 ④ 重度の心、肝、腎、肺、血液疾患、糖尿病*を罹患している患者［*：医薬品等の副作用の重篤度分類基準　血糖異常グレード2以上に該当するもの］ ⑤ 治験対象罹患爪の近位爪郭部付近に混濁部を有する患者又は楔状の爪甲混濁部を有する患者 ⑥ その他治験対象罹患爪に薬効評価に影響を与えるような異常がある患者 ⑦ 問診又は視診により治験対象罹患爪の伸長の見込みがない患者 ⑧ 同意取得前36週間以内に内服、注射剤の抗真菌剤を使用した患者、又は治験期間終了までの間に投与の予定がある患者 ⑨ 副腎皮質ホルモン（外用剤**、内服剤、注射剤）の投与を受けている患者、又は治験期間終了までの間に投与の予定がある患者（**：治験対象罹患爪及びその周辺部以外への外用は可） ⑩ 免疫不全患者又は免疫抑制剤を使用している患者、又は治験期間終了までに投与の予定がある患者（ただし、治験対象罹患爪及びその周辺部以外への外用は可） ⑪ 抗悪性腫瘍剤を使用している患者 ⑫ 同意取得前 4 週間以内に治験対象罹患爪及びその周辺部に外用抗真菌剤の投与を受けた患者 ⑬ 同意取得時～治験期間終了までの間、治験対象罹患爪に対する爪化粧料等の使用及び付け爪等を希望する患者 ⑭ 同意取得時～治験期間終了までの間、治験対象罹患爪及びその周辺部に皮膚軟化薬（サリチル酸等）、角化症治療薬（レチノイド、ビタミンD等）の投与の予定がある患者 ⑮ 既に本治験薬の投与を受けた患者、又は同意取得前24週間以内に他の治験及び製造販売後調査等（使用成績調査を除く）に参加し、投与を受けた患者、又は参加中の患者 ⑯ 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者 ⑰ 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適格と判断した患者

項　　目	内　　容
観察項目／スケジュール	

観察・検査項目＼実施期間※5)	同意取得	登録時	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	※1) 後観察期間	中止時	※2) 追跡
同意取得	○																
被験者背景	○																
被験者の登録		○															
自覚症状・他覚所見（問診）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△
爪甲部所見（背景確認）	○																
爪甲部所見（混濁部の有無）														○	○	○	
爪伸長に関する問診・視診	○	○															
真菌学的検査（直接鏡検）	○				○			○			○			○	○	○	
真菌学的検査（LAMP 法）	○													○	○	○	
一般臨床検査（採血・採尿）	○				○			○			○			○		○	△
薬物動態：血漿中濃度（採血）	○				○			○			○			○	○	○	
写真撮影・画像解析	○※4)	○	○	○	○※4)	○	○	○※4)	○	○	○※4)	○	○	○※3) ※4)	○※4)	○※3) ※4)	
治験薬塗布状況確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
治験薬処方		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
有害事象調査		◀- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	▶		○	△

※1：治験薬塗布開始 48 週後治癒症例のみに後観察期間（4 週）後の観察・検査を実施する。

※2：有害事象又はその後遺症が持続している場合、原則として症状（検査値）が治験開始前の状態に回復又は正常に回復するまで、必要な項目について追跡調査を行う。

※3：爪切除により爪甲混濁部が消失した場合は爪切除後に再度写真撮影を行う（切除後の写真については画像解析は実施しない）

※4：撮影した写真の画像解析を実施する。

※5：各検査・観察時期の許容範囲は、予定日±7 日とする。

評 価 項 目	<u>主要評価項目</u> 治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第 1 趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率 下記(1)及び(2)を満たすとき、爪白癬が治癒したとみなした。 (1) 爪白癬爪甲混濁部の消失 (2) 直接鏡検における皮膚糸状菌要素陰性 <u>副次評価項目</u> ① 治験薬塗布開始 12、24、36、48 週後における治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率 ② 治験薬塗布開始 12、24、36、48 週後における治験対象罹患爪の爪甲健常部面積の変化量 ③ 治験薬塗布開始 12、24、36、48 週後における治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率 ④ 治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の LAMP 法の白癬菌陰性率 ⑤ 治験薬塗布開始 12、24、36、48 週後における治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率 投与群ごとの爪甲混濁部面積比減少率を 0%未満（悪化）、0%以上 25%未満（不

項　　目	内　　容
	変)、25%以上 50%未満（中等度改善)、50%以上 75%未満（有効)、75%以上（著効）に分類したときの各割合。あわせて、投与群ごとに各評価時点の爪甲混濁部面積比減少率について、50%以上（著効、有効）の割合を算出した。 ⑥　後観察期間終了後における治験対象罹患爪の爪白癬再発率 治験薬塗布期間終了後の治癒症例に対し、後観察期間（4 週）後に治験対象罹患爪が下記 1)及び 2)を満たすとき、爪白癬が再発したとみなした。 1)　爪甲混濁部が認められる 2)　直接鏡検における皮膚糸状菌要素陽性 安全性； 有害事象及び副作用（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動）発現率 薬物動態； • 治験薬塗布開始 12、24、36、48 週後における血漿中濃度（ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体） • 後観察を実施した被験者は後観察後の血漿中濃度（ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体）
統計解析手法	主要評価：FAS を主解析対象集団として、投与群ごとに治験薬塗布開始 48 週後における有効性評価対象第 1 趾爪（治験対象罹患爪）の爪白癬治癒率を算出し、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。 副次評価： Student-t 検定、Fisher の直接確率法、Wilcoxon の順位和検定
試験責任医師	[redacted]　他　計 27 名
試験実施施設	[redacted]　他　計 27 施設
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公 表 文 献	なし

2.7.6.2.4.1　症例の内訳

本試験の被験者の内訳を**図 2.7.6.2.4-1** に示した。

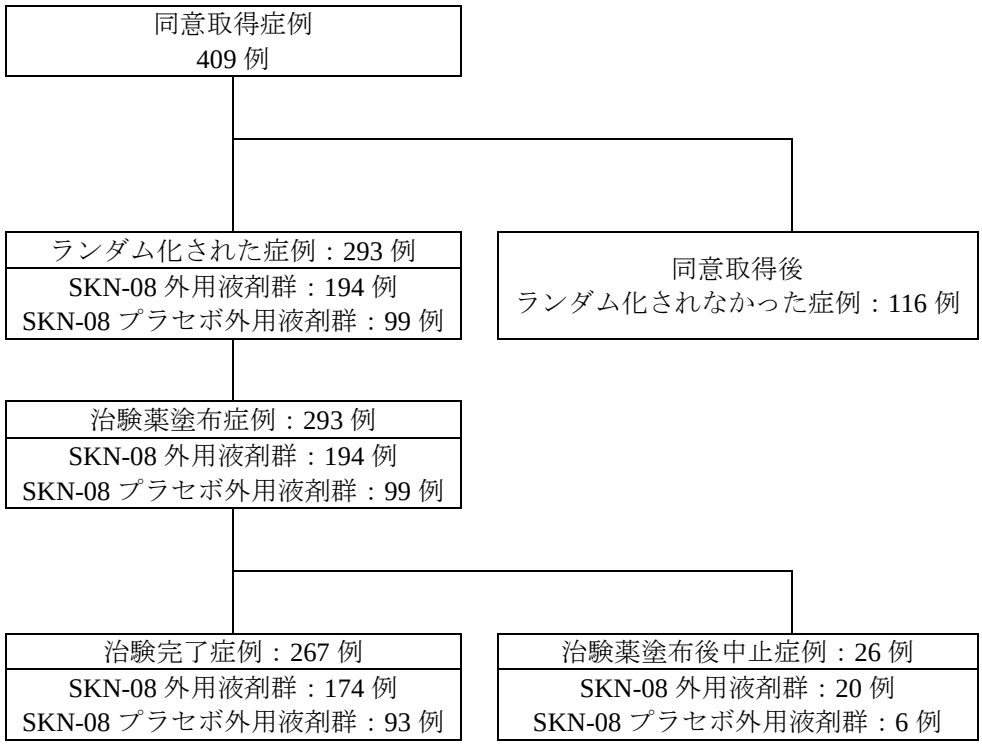
同意を取得した 409 例のうち、293 例（SKN-08 外用液剤群 194 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 99 例）がランダム化された。このうち、治験薬塗布前に中止となった症例はなく、全症例が治験薬塗布症例であった。治験薬塗布後中止症例は SKN-08 外用液剤群が 20 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群が 6 例であった。中止理由の内訳（重複集計）は、「効果不十分又は症状悪化」が 6 例（SKN-08 外用液剤群 4 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 例)、「有害事象発現」が 14 例（SKN-08 外用液剤群 12 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 例)、「合併症悪化」が 1 例（SKN-08 外用液剤群 1 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 0 例)、「観察、検査の実施が不可能」が 5 例（SKN-08 外用液剤群 3 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 例)、「その他」が 1 例（SKN-08 外用液剤群 1 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 0 例）であった。

ランダム化された症例のうち、33 件 23 例（SKN-08 外用液剤群 26 件 17 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 7 件 6 例）に治験実施計画書からの逸脱が認められた。逸脱の内容は、「投与規定違反

又は服薬不良であった被験者」が 10 件（SKN-08 外用液剤群 7 件、SKN-08 プラセボ外用液剤群 3 件)、「禁止されている併用薬の投与又は併用療法を受けた被験者」が 11 件（SKN-08 外用液剤群 11 件、SKN-08 プラセボ外用液剤群 0 件)、「主要有効性検査項目・安全性検査項目の観測が不備であった被験者」が 5 件（SKN-08 外用液剤群 3 件、SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 件)、「その他」が 7 件（SKN-08 外用液剤群 5 件、SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 件）であった。

治験薬塗布症例 293 例のうち、FAS 不採用となった症例はなかった。

また、治験薬塗布症例 293 例（SKN-08 外用液剤群 194 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 99 例）の全症例が安全性解析対象として採用された。



中止理由		
治験薬塗布後中止症例：26 例	SKN-08 外用液剤群	SKN-08 プラセボ 外用液剤群
効果不十分又は症状悪化	4 例	2 例
有害事象発現	12 例	2 例
合併症悪化	1 例	0 例
被験者の同意撤回	0 例	0 例
選択基準あるいは除外基準に抵触	0 例	0 例
観察、検査の実施が不可能	3 例	2 例
塗布状況が 50%未満	0 例	0 例
その他	1 例	0 例

図 2.7.6.2.4-1 被験者の内訳＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 図 10.1-1 を引用）

2.7.6.2.4.2 被験者背景

本試験の解析対象症例 293 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.4-2** に示した。背景因子のいずれに関しても、症例の分布には両群間で差がなかった。

また、FAS における治験薬塗布期間全体を通した塗布率の平均値は、SKN-08 外用液剤群 87.10%、SKN-08 プラセボ外用液剤群 87.39%であり、両群間で大きな違いは見られなかった。時期別集計においても、両群の分布に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.6.2.4-2 被験者背景＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.2-1 を引用）

（1／2）

項目	区分	SKN-08 外用液剤群	SKN-08 プラセボ 外用液剤群	合計
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
症例数		194	99	293
年齢（歳）	症例数	194	99	293
	平均値	56.9	58.9	57.6
	標準偏差	13.46	13.26	13.40
	最小値	24	21	21
	中央値	59.0	62.0	60.0
	最大値	79	78	79
	20≦ ＜35	10(5.2)	4(4.0)	14(4.8)
	35≦ ＜50	50(25.8)	24(24.2)	74(25.3)
	50≦ ＜65	63(32.5)	34(34.3)	97(33.1)
	65≦ ＜80	71(36.6)	37(37.4)	108(36.9)
性別	男性	129(66.5)	76(76.8)	205(70.0)
	女性	65(33.5)	23(23.2)	88(30.0)
身長（cm）	症例数	194	99	293
	平均値	164.94	166.17	165.35
	標準偏差	8.852	7.799	8.517
	最小値	143.0	147.2	143.0
	中央値	165.25	167.20	166.00
	最大値	186.0	180.2	186.0
体重（kg）	症例数	194	99	293
	平均値	64.86	65.99	65.24
	標準偏差	11.638	10.903	11.389
	最小値	40.0	42.0	40.0
	中央値	64.00	66.00	65.00
	最大値	100.0	99.0	100.0
入院・外来別	入院	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外来	194(100.0)	99(100.0)	293(100.0)
治験対象罹患爪	右足の第 I 趾	92(47.4)	52(52.5)	144(49.1)
	左足の第 I 趾	102(52.6)	47(47.5)	149(50.9)
爪床から爪甲表面までの高さ（mm）	症例数	194	99	293
	平均値	1.73	1.73	1.73
	標準偏差	0.634	0.605	0.623
	最小値	0.4	0.3	0.3
	中央値	1.70	1.80	1.70
	最大値	2.9	2.9	2.9
	＜1	20(10.3)	11(11.1)	31(10.6)
	1≦ ＜2	106(54.6)	51(51.5)	157(53.6)
	2≦ ＜3	68(35.1)	37(37.4)	105(35.8)

表 2.7.6.2.4-2 被験者背景＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.2-1 を引用）

（2／2）

項目	区分	SKN-08 外用液剤群	SKN-08 プラセボ 外用液剤群	合計
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
同意取得時の LAMP 法：*T. rubrum*	陽性	148(76.3)	76(76.8)	224(76.5)
	陰性	46(23.7)	23(23.2)	69(23.5)
同意取得時の LAMP 法：*T. mentagrophytes*	陽性	46(23.7)	23(23.2)	69(23.5)
	陰性	148(76.3)	76(76.8)	224(76.5)
同意取得時の爪甲混濁部面積比（%）	症例数	194	99	293
	平均値	37.17	37.93	37.43
	標準偏差	6.973	6.978	6.972
	最小値	19.9	21.0	19.9
	中央値	36.69	37.48	37.25
	最大値	50.5	50.1	50.5
	20≦ ＜30	30(15.5)	13(13.1)	43(14.7)
	30≦ ＜40	90(46.4)	44(44.4)	134(45.7)
	40≦ ≦50	74(38.1)	42(42.4)	116(39.6)
既往歴の有無	なし	109(56.2)	66(66.7)	175(59.7)
	あり	85(43.8)	33(33.3)	118(40.3)
合併症の有無	なし	5(2.6)	1(1.0)	6(2.0)
	あり	189(97.4)	98(99.0)	287(98.0)
併用薬剤使用の有無	なし	0(0.0)	1(1.0)	1(0.3)
	あり	194(100.0)	98(99.0)	292(99.7)
併用療法実施の有無	なし	145(74.7)	74(74.7)	219(74.7)
	あり	49(25.3)	25(25.3)	74(25.3)
治験対象罹患爪に対するその他の非薬剤における事項の実施の有無	なし	194(100.0)	99(100.0)	293(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.7.6.2.4.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目

主解析対象集団である FAS における、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を**表 2.7.6.2.4-3** に示した。

爪白癬治癒率は、SKN-08 外用液剤群 14.9%（29/194 例）、SKN-08 プラセボ外用液剤群 5.1%（5/99 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤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 2.7.6.2.4-3 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 を引用）

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
SKN-08 外用液剤群	194	29	14.9	*P* = 0.012
SKN-08プラセボ 外用液剤群	99	5	5.1	

(2) 副次評価項目

1) 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率

FAS における、治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率を**表 2.7.6.2.4-4** に示した。

治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率の平均値は、SKN-08 外用液剤群では 14.07%であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では 0.77%であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（48 週後：*P*=0.003、Student-t 検定）。

表 2.7.6.2.4-4 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積比増加率（FAS）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 表 11.4-3 を引用）

時期	投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Student-t 検定	
								統計量	*P* 値
治験薬塗布開始 12 週後	SKN-08 外用液剤群	192	5.57	22.027	-62.6	6.48	64.3	2.129	*P* = 0.034
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	98	-0.43	23.982	-94.4	-0.98	55.4		
治験薬塗布開始 24 週後	SKN-08 外用液剤群	187	7.34	27.826	-100.0	10.16	77.0	1.654	*P* = 0.099
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	94	1.40	29.512	-100.0	9.31	61.9		
治験薬塗布開始 36 週後	SKN-08 外用液剤群	178	7.69	29.882	-93.4	10.18	71.3	2.166	*P* = 0.031
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	-0.84	32.461	-100.0	2.53	85.8		
治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	14.07	35.486	-87.3	14.63	98.3	3.023	*P* = 0.003
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	0.77	31.846	-84.6	1.30	63.2		

単位：%

2) 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積の変化量

FAS における、治験対象罹患爪の爪甲健常部面積の変化量を**表 2.7.6.2.4-5** に示した。

治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の爪甲健常部面積の変化量の平均値は、SKN-08 外用液剤群では 14.30 mm^2 であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では-3.31 mm^2 であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.033、Student-t 検定）。

表 2.7.6.2.4-5 治験対象罹患爪の爪甲健常部面積の変化量（FAS）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 表 11.4-5 を引用）

時期	投与群	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Student-t 検定	
								統計量	*P* 値
治験薬塗布開始 12 週後	SKN-08 外用液剤群	192	9.42	49.036	-215.8	12.70	120.6	1.218	*P* = 0.224
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	98	2.15	46.245	-106.0	4.80	122.7		
治験薬塗布開始 24 週後	SKN-08 外用液剤群	187	7.20	55.867	-243.3	15.30	141.3	0.662	*P* = 0.508
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	94	2.52	55.978	-142.7	2.00	120.5		
治験薬塗布開始 36 週後	SKN-08 外用液剤群	178	6.65	59.250	-242.4	11.25	160.2	1.037	*P* = 0.301
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	-1.20	58.897	-165.0	-1.30	196.7		
治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	14.30	64.191	-221.9	20.80	168.2	2.146	*P* = 0.033
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	-3.31	63.289	-221.9	0.30	147.7		

単位：mm^2

3） 治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率

FAS における、治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率を**表 2.7.6.2.4-6** に示した。

治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率について、SKN-08 外用液剤群で陰性と判定された症例は 45.4%（79/174 例）であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では 31.2%（29/93 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.026、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.2.4-6 治験対象罹患爪の直接鏡検陰性率（FAS）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 表 11.4-6 を引用）

症例数(%)

時期	投与群	対象症例数	陰性	陽性	Fisher の直接確率法
同意取得時	SKN-08 外用液剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	99	0(0.0)	99(100.0)	
治験薬塗布開始 12 週後	SKN-08 外用液剤群	192	67(34.9)	125(65.1)	*P* = 0.032
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	98	22(22.4)	76(77.6)	
治験薬塗布開始 24 週後	SKN-08 外用液剤群	187	70(37.4)	117(62.6)	*P* = 0.511
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	94	31(33.0)	63(67.0)	
治験薬塗布開始 36 週後	SKN-08 外用液剤群	178	71(39.9)	107(60.1)	*P* = 0.430
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	32(34.4)	61(65.6)	
治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	79(45.4)	95(54.6)	*P* = 0.026
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	29(31.2)	64(68.8)	

4） 治験対象罹患爪の LAMP 法の白癬菌陰性率

FAS における、治験対象罹患爪 LAMP 法の白癬菌陰性率を**表 2.7.6.2.4-7** に示した。

治験薬塗布開始 48 週後における治験対象罹患爪の LAMP 法の白癬菌陰性率は、SKN-08 外用液剤群では 56.9%（99/174 例）であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では 36.6%（34/93 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.002、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.2.4-7 治験対象罹患爪 LAMP 法の白癬菌陰性率（FAS）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 表 11.4-7 を引用）

症例数(%)

白癬菌	時期	投与群	対象症例数	陰性	陽性	Fisher の直接確率法
T. rubrum	同意取得時	SKN-08 外用液剤群	194	46(23.7)	148(76.3)	
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	99	23(23.2)	76(76.8)	
	治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	105(60.3)	69(39.7)	*P* = 0.003
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	38(40.9)	55(59.1)	
T. mentagrophytes	同意取得時	SKN-08 外用液剤群	194	148(76.3)	46(23.7)	
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	99	76(76.8)	23(23.2)	
	治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	168(96.6)	6(3.4)	*P* = 0.743
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	89(95.7)	4(4.3)	
T. rubrum 又は *T. mentagrophytes*	同意取得時	SKN-08 外用液剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	99	0(0.0)	99(100.0)	
	治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	99(56.9)	75(43.1)	*P* = 0.002
		SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	34(36.6)	59(63.4)	

表 2.7.6.2.4-7' 治験薬塗布開始 48 週後における原因菌種別の白癬菌陰性率（FAS）：LAMP 法＜試験番号：SKN-08-01＞（表 2.7.6.2.4-7 を改変）

症例数(%)

原因菌種（同意取得時）	投与群	対象症例数	陰性	陽性	Fisher の直接確率法
T. rubrum	SKN-08 外用液剤群	132	62(47.0)	70(53.0)	*P* = 0.001
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	72	17(23.6)	55(76.4)	
T. mentagrophytes	SKN-08 外用液剤群	42	37(88.1)	5(11.9)	*P* = 0.466
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	21	17(81.0)	4(19.0)	

5） 治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率

FAS における、治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率を 5 カテゴリに分類したものを**表 2.7.6.2.4-8** に、2 カテゴリに分類したものを**表 2.7.6.2.4-9** に示した。

治験薬塗布開始 48 週後において、治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率が 5 カテゴリで 75%以上（著効）であった症例は、SKN-08 外用液剤群では 20.1%（35/174 例）であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では 11.8%（11/93 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.003、Wilcoxon の順位和検定）。ま

た、治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率が 2 カテゴリで 50%以上であった症例は、SKN-08 外用液剤群では 32.8%（57/174 例）であったのに対して、SKN-08 プラセボ外用液剤群では 19.4%（18/93 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤群に対する有意な治療効果が認められた（*P*=0.022、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.2.4-8 治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率：5 カテゴリ（FAS）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.4-8 を引用）

症例数(%)

時期	投与群	対象症例数	0%未満（悪化）	0%以上25%未満（不変）	25%以上50%未満(中等度改善)	50%以上75%未満（有効）	75%以上（著効）	Wilcoxon の順位和検定	
								統計量	*P* 値
治験薬塗布開始 12 週後	SKN-08 外用液剤群	192	67(34.9)	59(30.7)	41(21.4)	23(12.0)	2(1.0)		
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	98	50(51.0)	25(25.5)	17(17.3)	4(4.1)	2(2.0)		
治験薬塗布開始 24 週後	SKN-08 外用液剤群	187	60(32.1)	49(26.2)	47(25.1)	23(12.3)	8(4.3)		
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	94	39(41.5)	18(19.1)	22(23.4)	11(11.7)	4(4.3)		
治験薬塗布開始 36 週後	SKN-08 外用液剤群	178	60(33.7)	41(23.0)	32(18.0)	34(19.1)	11(6.2)		
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	42(45.2)	25(26.9)	12(12.9)	7(7.5)	7(7.5)		
治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	55(31.6)	31(17.8)	31(17.8)	22(12.6)	35(20.1)	-2.984	*P* = 0.003
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	46(49.5)	15(16.1)	14(15.1)	7(7.5)	11(11.8)		

表 2.7.6.2.4-9 治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率：2 カテゴリ（FAS）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 11.4-9 を引用）

症例数(%)

時期	投与群	対象症例数	50%未満	50%以上	Fisher の直接確率法
治験薬塗布開始 12 週後	SKN-08 外用液剤群	192	167(87.0)	25(13.0)	
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	98	92(93.9)	6(6.1)	
治験薬塗布開始 24 週後	SKN-08 外用液剤群	187	156(83.4)	31(16.6)	
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	94	79(84.0)	15(16.0)	
治験薬塗布開始 36 週後	SKN-08 外用液剤群	178	133(74.7)	45(25.3)	
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	79(84.9)	14(15.1)	
治験薬塗布開始 48 週後	SKN-08 外用液剤群	174	117(67.2)	57(32.8)	*P* = 0.022
	SKN-08 プラセボ外用液剤群	93	75(80.6)	18(19.4)	

6） 治験対象罹患爪の爪白癬再発率

FAS において、治験対象罹患爪の爪白癬の再発は、SKN-08 外用液剤群及び SKN-08 プラセボ外用液剤群ともに認められなかった。

7） その他

すべての有効性評価項目について、PPS においても FAS と同様な結果が得られた。

また、部分集団解析として、性別、年齢、同意取得時の治験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比及び爪床から爪甲表面までの高さにより、各患者集団における有効性を検討したが、有効性に懸念のある患者集団はなかった。

2.7.6.2.4.4 安全性の結果

有害事象の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 401 件 152 例（78.4%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 195 件 76 例（76.8%）であった（**表 2.7.6.2.4-10**）。

本治験において、死亡は報告されなかった。その他の重篤な有害事象の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 7 件 7 例（3.6%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 8 件 8 例（8.1%）であった。

程度が高度の有害事象の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 9 件 9 例（4.6%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 2 件 2 例（2.0%）であった。

表 2.7.6.2.4-10 症状（SOC 及び PT）別有害事象集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用）（1／5）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
合計		401	152(78.4)	195	76(76.8)
血液およびリンパ系障害		0	0(0.0)	1	1(1.0)
	貧血	0	0(0.0)	1	1(1.0)
心臓障害		1	1(0.5)	3	2(2.0)
	不整脈	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	心房細動	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	心肥大	0	0(0.0)	1	1(1.0)
耳および迷路障害		4	3(1.5)	2	1(1.0)
	感音性難聴	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	メニエール病	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	回転性めまい	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	頭位性回転性めまい	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	耳不快感	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	耳管狭窄	0	0(0.0)	1	1(1.0)
内分泌障害		1	1(0.5)	0	0(0.0)
	バセドウ病	1	1(0.5)	0	0(0.0)
眼障害		4	4(2.1)	6	6(6.1)
	眼瞼炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	白内障	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	アレルギー性結膜炎	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	眼瞼湿疹	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	緑内障	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	結膜充血	0	0(0.0)	1	1(1.0)
胃腸障害		19	19(9.8)	17	14(14.1)
	腹部不快感	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	腹痛	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2.4-10 症状（SOC 及び PT）別有害事象集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用）（2／5）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
胃腸障害（続き）					
	痔瘻	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	口唇炎	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	潰瘍性大腸炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	便秘	1	1(0.5)	2	2(2.0)
	齲歯	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	十二指腸潰瘍	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	腸炎	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	食中毒	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	出血性胃潰瘍	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	胃炎	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	胃食道逆流性疾患	1	1(0.5)	3	3(3.0)
	痔核	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	メレナ	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	歯周病	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	歯痛	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	大腸ポリープ	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	肛門びらん	0	0(0.0)	1	1(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	4(2.1)	4	4(4.0)
	胸部不快感	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	倦怠感	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	圧痛	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	乾燥症	3	3(1.5)	1	1(1.0)
	異物感	1	1(0.5)	0	0(0.0)
肝胆道系障害		2	2(1.0)	3	3(3.0)
	胆石症	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	肝機能異常	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	脂肪肝	1	1(0.5)	1	1(1.0)
免疫系障害		13	13(6.7)	4	4(4.0)
	季節性アレルギー	13	13(6.7)	4	4(4.0)
感染症および寄生虫症		94	68(35.1)	49	38(38.4)
	体部白癬	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	気管支炎	0	0(0.0)	3	2(2.0)
	蜂巣炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	ウイルス性結膜炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	膀胱炎	1	1(0.5)	2	2(2.0)
	憩室炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	毛包炎	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	胃腸炎	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	歯肉炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	単純ヘルペス	0	0(0.0)	2	2(2.0)
	帯状疱疹	2	2(1.0)	2	2(2.0)
	膿痂疹	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	インフルエンザ	7	7(3.6)	2	2(2.0)
	鼻咽頭炎	52	43(22.2)	26	24(24.2)
	外耳炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	爪囲炎	9	9(4.6)	1	1(1.0)
	歯周炎	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	咽頭炎	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	肺炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)

表 2.7.6.2.4-10 症状（SOC 及び PT）別有害事象集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用）（3／5）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
感染症および寄生虫症（続き）					
	鼻炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	副鼻腔炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	頭部白癬	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	足部白癬	2	2(1.0)	2	2(2.0)
	尿路感染	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	ウイルス性腸炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	細菌性腸炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	口腔ヘルペス	3	3(1.5)	1	1(1.0)
傷害、中毒および処置合併症		40	33(17.0)	24	17(17.2)
	節足動物刺傷	6	6(3.1)	3	3(3.0)
	凍瘡	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	鎖骨骨折	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	腓骨骨折	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	足骨折	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	手骨折	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	損傷	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	裂傷	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	爪裂離	6	6(3.1)	4	3(3.0)
	橈骨骨折	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	肋骨骨折	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	外傷性血腫	10	10(5.2)	10	8(8.1)
	擦過傷	4	4(2.1)	2	2(2.0)
	肉離れ	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	挫傷	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	創傷	5	5(2.6)	0	0(0.0)
	半月板損傷	1	1(0.5)	0	0(0.0)
臨床検査		11	7(3.6)	7	4(4.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	血中ブドウ糖減少	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	血中ブドウ糖増加	1	1(0.5)	3	2(2.0)
	血中尿素増加	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	4	4(2.1)	2	1(1.0)
	白血球数増加	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1(0.5)	0	0(0.0)
代謝および栄養障害		7	6(3.1)	3	2(2.0)
	糖尿病	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	高コレステロール血症	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	高尿酸血症	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	食欲減退	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	高脂血症	2	2(1.0)	1	1(1.0)
筋骨格系および結合組織障害		17	16(8.2)	8	6(6.1)
	関節痛	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	関節炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2.4-10 症状（SOC 及び PT）別有害事象集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用）（4／5）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
	背部痛	5	5(2.6)	2	2(2.0)
	滑液包炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	腰部脊柱管狭窄症	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	筋肉内出血	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	筋骨格痛	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	変形性関節症	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	四肢痛	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	足底筋膜炎	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	滑液嚢腫	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	腱鞘炎	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	椎間板突出	0	0(0.0)	1	1(1.0)
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）		7	7(3.6)	7	5(5.1)
	メラノサイト性母斑	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	膵癌	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	脂漏性角化症	5	5(2.6)	1	1(1.0)
	皮膚乳頭腫	1	1(0.5)	4	3(3.0)
神経系障害		4	4(2.1)	2	2(2.0)
	脳梗塞	1	1(0.5)	1	1(1.0)
	頚髄症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	片頭痛	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	傾眠	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	自律神経ニューロパチー	1	1(0.5)	0	0(0.0)
精神障害		1	1(0.5)	0	0(0.0)
	不眠症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
腎および尿路障害		1	1(0.5)	0	0(0.0)
	血尿	1	1(0.5)	0	0(0.0)
生殖系および乳房障害		2	2(1.0)	0	0(0.0)
	良性前立腺肥大症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	精巣上体炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7	7(3.6)	0	0(0.0)
	咳嗽	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	発声障害	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	誤嚥性肺炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	上気道の炎症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	声帯の炎症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		159	94(48.5)	51	34(34.3)
	日光性角化症	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	血性水疱	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚嚢腫	2	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚炎	8	6(3.1)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	19	15(7.7)	6	5(5.1)
	皮膚乾燥	15	14(7.2)	2	2(2.0)
	異汗性湿疹	4	4(2.1)	1	1(1.0)
	湿疹	32	26(13.4)	15	13(13.1)
	皮脂欠乏性湿疹	7	7(3.6)	2	2(2.0)
	紅斑	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2.4-10 症状（SOC 及び PT）別有害事象集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用）（5／5）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
皮膚および皮下組織障害（続き）					
	皮下出血	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	過角化	16	14(7.2)	5	5(5.1)
	肥厚性瘢痕	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	嵌入爪	6	5(2.6)	1	1(1.0)
	汗疹	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	爪甲離床症	0	0(0.0)	1	1(1.0)
	掌蹠角皮症	4	4(2.1)	2	2(2.0)
	炎症後色素沈着変化	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	痒疹	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	乾癬	3	1(0.5)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	2	2(1.0)	3	3(3.0)
	皮膚びらん	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	皮膚剥脱	2	2(1.0)	1	1(1.0)
	皮膚刺激	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	日光皮膚炎	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	顔面腫脹	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	蕁麻疹	4	4(2.1)	1	1(1.0)
	爪破損	8	7(3.6)	2	2(2.0)
	爪床出血	5	5(2.6)	3	3(3.0)
	爪甲脱落症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏症	3	3(1.5)	3	3(3.0)
	皮膚腫瘤	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	アンドロゲン性脱毛症	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	機械性蕁麻疹	0	0(0.0)	1	1(1.0)
外科および内科処置		0	0(0.0)	1	1(1.0)
	智歯抜歯	0	0(0.0)	1	1(1.0)
血管障害		3	3(1.5)	3	3(3.0)
	血腫	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	高血圧	1	1(0.5)	3	3(3.0)
	血管痛	1	1(0.5)	0	0(0.0)

副作用の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 55 件 44 例（22.7%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 6 件 4 例（4.0%）であった（**表 2.7.6.2.4-11**）。なお、死亡及び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。

表 2.7.6.2.4-11 症状（SOC 及び PT）別副作用集計（安全性解析対象集団）
＜試験番号：SKN-08-01＞（5.3.5.1.1 表 12.2-4 を引用）

投与群		SKN-08 外用液剤群 (N=194)		SKN-08 プラセボ 外用液剤群 (N=99)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
合計		55	44(22.7)	6	4(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		3	3(1.5)	1	1(1.0)
	乾燥症	3	3(1.5)	1	1(1.0)
感染症および寄生虫症		8	8(4.1)	0	0(0.0)
	爪囲炎	8	8(4.1)	0	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		2	2(1.0)	2	1(1.0)
	爪裂離	2	2(1.0)	2	1(1.0)
皮膚および皮下組織障害		42	36(18.6)	3	3(3.0)
	皮膚炎	4	3(1.5)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	12	10(5.2)	1	1(1.0)
	皮膚乾燥	13	13(6.7)	2	2(2.0)
	湿疹	6	6(3.1)	0	0(0.0)
	紅斑	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	過角化	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚剥脱	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	皮膚刺激	3	3(1.5)	0	0(0.0)

血液学的検査及び血液生化学検査の結果、SKN-08 外用液剤群で異常変動が見られた項目は、白血球数、AST、ALT、γ-GTP、AL-P、グルコース及び BUN が各 1 例（0.5%）、SKN-08 プラセボ外用液剤群では白血球数が 1 例（1.0%）、グルコースが 3 例（3.0%）であり、投与群間に大きな違いはなかった。また、尿検査の異常変動が見られた項目は、糖の SKN-08 外用液剤群 4 例（2.1%）、SKN-08 プラセボ外用液剤群 1 例（1.0%）であった。いずれの異常変動にも因果関係は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 薬物動態の結果

SKN-08 外用液剤群の全症例における、薬物動態の解析結果を**表 2.7.6.2.4-12**、**図 2.7.6.2.4-2** に示した。

ルリコナゾールの血漿中濃度の平均値は、治験薬塗布開始 12 週後 0.161 ng/mL に上昇し、24 週後 0.173 ng/mL、36 週後 0.174 ng/mL、48 週後 0.171 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。

ルリコナゾール Z 体の血漿中濃度の平均値は、治験薬塗布開始 12 週後 0.004 ng/mL、24 週後 0.005 ng/mL、36 週後 0.006 ng/mL、48 週後 0.006 ng/mL となり、治験薬塗布終了 4 週後には消失した。

表 2.7.6.2.4-12 血漿中濃度の推移（SKN-08 外用液剤群）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 表 12.5-1 を引用）

検査項目（単位）	時期	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ルリコナゾール（ng/mL）	同意取得時	194	0.001971	0.0174471	0.00000	0.000000	0.22430
	治験薬塗布開始 12 週後	190	0.161492	0.1593264	0.00000	0.114050	0.88560
	治験薬塗布開始 24 週後	185	0.173299	0.2875965	0.01147	0.092320	2.79700
	治験薬塗布開始 36 週後	178	0.173630	0.2818482	0.00000	0.103550	2.97500
	治験薬塗布開始 48 週後	173	0.170608	0.3511333	0.00000	0.097130	3.98000
	治験薬塗布終了 4 週後	29	0.002007	0.0052951	0.00000	0.000000	0.02048
ルリコナゾール Z 体（ng/mL）	同意取得時	194	0.000000	0.0000000	0.00000	0.000000	0.00000
	治験薬塗布開始 12 週後	190	0.003615	0.0112519	0.00000	0.000000	0.12260
	治験薬塗布開始 24 週後	185	0.004613	0.0183997	0.00000	0.000000	0.22420
	治験薬塗布開始 36 週後	178	0.005635	0.0176343	0.00000	0.000000	0.19760
	治験薬塗布開始 48 週後	173	0.006172	0.0221835	0.00000	0.000000	0.24950
	治験薬塗布終了 4 週後	29	0.000000	0.0000000	0.00000	0.000000	0.00000

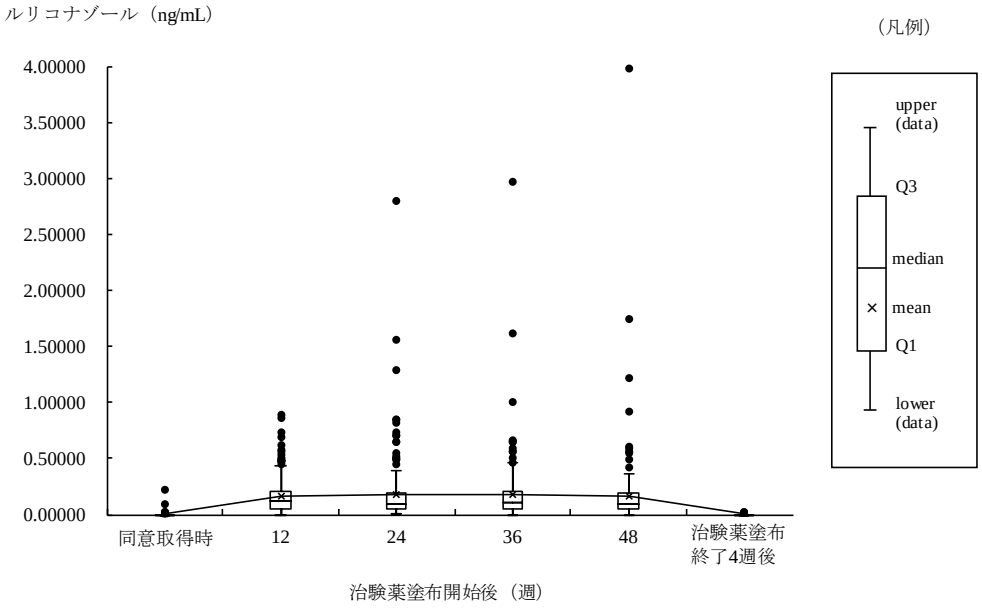


図 2.7.6.2.4-2 血漿中濃度の推移図（SKN-08 外用液剤群）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 図 12.5-1 を引用）（1／2）

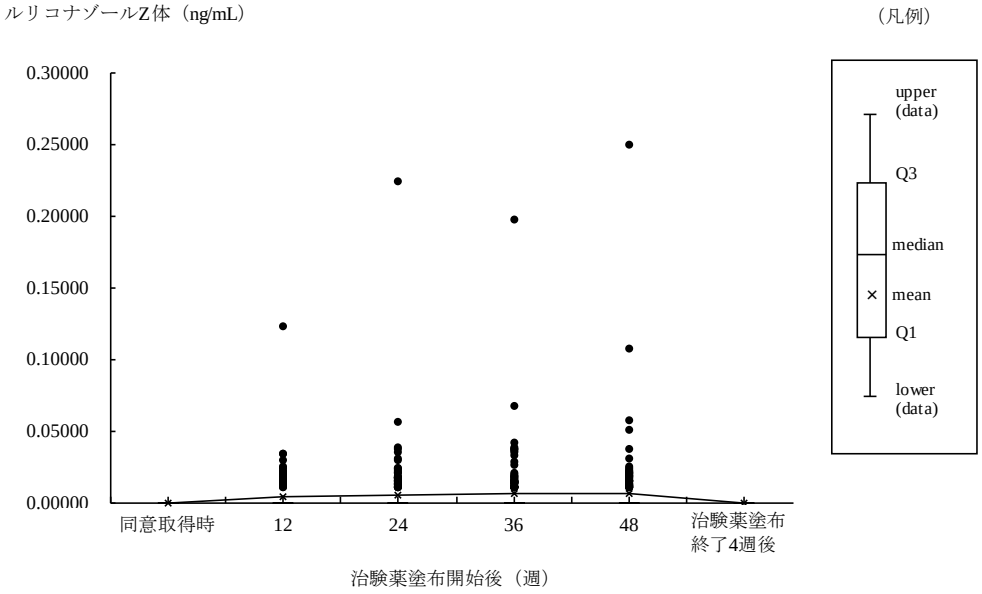


図 2.7.6.2.4-2 血漿中濃度の推移図（SKN-08 外用液剤群）＜試験番号：SKN-08-01＞
（5.3.5.1.1 図 12.5-1 を引用）（2／2）

2.7.6.2.4.6 結論

本試験は、爪白癬患者を対象として、SKN-08 外用液剤の有効性及び安全性について、SKN-08 プラセボ外用液剤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。

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（SKN-08 外用液剤群 194 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 99 例）が FAS に該当した。

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の爪白癬治癒率は、主解析対象集団である FAS において、SKN-08 外用液剤群 14.9%（29/194 例）、SKN-08 プラセボ外用液剤群 5.1%（5/99 例）であり、SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤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）。

副次評価項目では、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健常部面積の変化量、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 SKN-08 外用液剤群の SKN-08 プラセボ外用液剤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。

安全性について、安全性解析対象集団 293 例を対象に評価した。有害事象の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 401 件 152 例（78.4%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 195 件 76 例（76.8%）であった。本治験において死亡は報告されず、その他の重篤な有害事象は SKN-08 外用液剤群 7 件 7 例、SKN-08 プラセボ外用液剤群 8 件 8 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

副作用の発現状況は、SKN-08 外用液剤群 55 件 44 例（22.7%）及び SKN-08 プラセボ外用液剤群 6 件 4 例（4.0%）であった。なお、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。

薬物動態について、SKN-08 外用液剤群を対象に解析した。ルリコナゾール及びルリコナゾール Z 体の血漿中濃度は、治験薬塗布開始 12 週後から 48 週後まで緩やかに推移し、治験薬塗布終了 4 週後には、ほぼ消失した。

以上の結果から、SKN-08 外用液剤は、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。

2.7.6.2.5 LAMP 法及び真菌培養法の相関性試験（試験番号：SKN-08-02）：5.3.5.4.1

爪白癬の検査法として、真菌培養法と LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法の相関性を確認し、LAMP 法の真菌学的検査法としての信頼性を検討するために本試験を計画した。

本試験の概略を**表 2.7.6.2.5-1** に示した。

表 2.7.6.2.5-1 試験の概略＜試験番号：SKN-08-02＞

項　　目	内　　容
試験の標題	LAMP 法及び真菌培養法の相関性試験
識別番号	試験番号：SKN-08-02
試験の目的	爪白癬の主要な起因菌（*T. rubrum*、*T. mentagrophytes*）に対する検査手法として、真菌培養法と LAMP 法の相関性を検討した。
試験の種類	単施設観察研究
対　　象	爪白癬を有する患者
被 験 者 数	計画時（真菌培養陽性例数）50 例、解析時 90 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 ① 趾爪（試験対象罹患爪）に爪白癬症状（爪甲部混濁、肥厚）を有する患者 ② 直接鏡検により試験対象罹患爪に皮膚糸状菌要素を認めた患者 ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 ④ 実施に先立ち、本試験の目的及び内容について十分な説明を受け、試験参加について被験者本人から文書同意を得られた患者 除外基準 ① 同意取得前 36 週間以内に内服、注射剤の抗真菌剤の投与を受けた患者 ② 同意取得前 4 週間以内に試験対象罹患爪及びその周辺部に外用抗真菌剤の投与を受けた患者 ③ 同意取得時から試験期間終了までの間、試験対象罹患爪に対する爪化粧料等の使用及び付け爪等を使用している患者 ④ その他、試験対象罹患爪及びその周辺部に爪白癬の診断に影響を及ぼす異常のある患者 ⑤ 試験責任医師又は試験分担医師が本試験の被験者として不適格と判断した患者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>観察項目／
スケジュール</td><td>
<table>
<tr><th>実施期間
観察・検査項目</th><th>同意取得</th><th>登録時</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>被験者の登録</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>爪甲部所見（視診）</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>真菌学的検査　直接鏡検</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>真菌学的検査　LAMP 法</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>真菌学的検査　真菌培養法</td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>爪甲検体採取</td><td></td><td>○</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td>主要評価項目
真菌培養法において T. rubrum 又は T. mentagrophytes が同定されたときを陽性として、以下を算出した。
主解析
・真菌培養法陽性一致率：真菌培養法陽性検体に対する LAMP 法陽性検体の割合
副次解析
・LAMP 法と真菌培養法の頻度の集計、陽性一致率、陰性一致率及び全体一致率

副次評価項目
真菌培養法において T. rubrum、T. mentagrophytes 又は Trichophyton sp.のいずれかが同定されたときを陽性として、以下を算出した。
・真菌培養法陽性一致率（副次評価）
・直接鏡検陽性一致率
・LAMP 法における直接鏡検陽性一致率
・真菌培養法における直接鏡検陽性一致率
・LAMP 法と真菌培養法における T. rubrum 陽性一致率
・LAMP 法と真菌培養法における T. mentagrophytes 陽性一致率
・T. rubrum に関する LAMP 法と真菌培養法のクロス集計
・T. mentagrophytes に関する LAMP 法と真菌培養法のクロス集計
・真菌培養法で Trichophyton sp.が同定された症例における LAMP 法判定結果
・LAMP 法と真菌培養法の判定結果のクロス集計</td></tr>
<tr><td>統計解析手法</td><td>主要評価項目
真菌培養法において T. rubrum 又は T. mentagrophytes が同定されたときを陽性として、以下の解析を行った。
・主解析：真菌培養法陽性一致率を算出し、95%信頼区間を算出した。
・副次解析：LAMP 法（陽性、陰性）と真菌培養法（陽性、陰性）について、頻度を集計し、陽性一致率、陰性一致率及び全体一致率を算出した。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	副次評価項目 真菌培養法において *T. rubrum*、*T. mentagrophytes*、*Trichophyton sp.*のいずれかが同定されたときを陽性として、以下の解析を行った。 ・真菌培養法陽性一致率（副次評価）を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・直接鏡検陽性一致率を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・LAMP 法における直接鏡検陽性一致率を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・真菌培養法における直接鏡検陽性一致率を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・LAMP 法と真菌培養法における *T. rubrum* 陽性一致率を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・LAMP 法と真菌培養法における *T. mentagrophytes* 陽性一致率を算出し、また 95%信頼区間を算出した。 ・*T. rubrum* における LAMP 法（陽性、陰性）と真菌培養法（陽性、陰性）の頻度集計を行った。また、陽性一致率、陰性一致率及び全体一致率を算出した。 ・*T. mentagrophytes* における LAMP 法（陽性、陰性）と真菌培養法（陽性、陰性）の頻度集計を行った。また、陽性一致率、陰性一致率及び全体一致率を算出した。 ・真菌培養法で *Trichophyton sp.*が同定された症例における LAMP 法判定結果の頻度集計を行った。 ・LAMP 法（*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* について、陽性又は陰性）と真菌培養法（*T. rubrum*、*T. mentagrophytes*、*Trichophyton sp.*、目的菌の発育を認めず）の頻度集計を行った。
試験責任医師	[redacted]
試験実施施設	[redacted]
試験実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公 表 文 献	なし

2.7.6.2.5.1 症例の内訳

登録全症例（90 例）を相関性評価の解析対象症例とした。

相関性評価の解析対象症例のうち、真菌培養法により *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定された症例は 59 例、*T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 又は *Trichophyton sp.*のいずれかが同定された症例は 61 例であった。

2.7.6.2.5.2 患者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性の集計結果において、相関性評価の解析対象集団 90 例及び真菌培養法が陽性（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定）であった被験者 59 例の被験者背景を**表 2.7.6.2.5-2** に示した。

表 2.7.6.2.5-2 被験者背景（5.3.5.4.1 表 3 及び表 4 の改変）

項目	区分	記述統計量又は症例数 (%)	
		相関性評価の解析対象集団	真菌培養法が陽性（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* を同定）を示した症例
症例数		90	59
年齢（歳）	平均値	55.8	55.5
	標準偏差	12.31	12.02
	最小値	28	28
	中央値	54.0	54.0
	最大値	79	78
性別	男	71 (78.9)	48 (81.4)
	女	19 (21.1)	11 (18.6)
爪検体採取部位	右	59 (65.6)	41 (69.5)
	左	31 (34.4)	18 (30.5)
	第 1 趾	86 (95.6)	57 (96.6)
	第 2 趾	1 (1.1)	0 (0.0)
	第 3 趾	1 (1.1)	1 (1.7)
	第 4 趾	1 (1.1)	1 (1.7)
	第 5 趾	1 (1.1)	0 (0.0)

2.7.6.2.5.3 相関性の結果

(1) 主要評価項目（*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* の同定を陽性とする）

1) 真菌培養法陽性一致率

真菌培養法において陽性であった 59 例全例が LAMP 法においても陽性を示し、真菌培養法陽性一致率は 100%であった（95%信頼区間：95.0～100.0%）。

2) LAMP 法と真菌培養法の頻度の集計

T. rubrum 又は *T. mentagrophytes* が同定された場合の真菌培養法及び LAMP 法の結果をクロス集計し、**表 2.7.6.2.5-3** に示した。真菌培養法及び LAMP 法の陽性一致率は 100%（59/59 例）、陰性一致率は 12.9%（4/31 例）、全体一致率 70.0%（63/90 例）であった。

表 2.7.6.2.5-3 LAMP 法と真菌培養法のクロス集計（5.3.5.4.1 表 6 を引用）

症例数 (%)

（N=90）		LAMP 法		
		陽性	陰性	計
真菌培養法	陽性※	59 (65.6)	0 (0.0)	59 (65.6)
	陰性	27 (30.0)	4 (4.4)	31 (34.4)
	計	86 (95.6)	4 (4.4)	90

※：*T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定された場合

(2) 副次評価項目（*T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 又は *Trichophyton sp.* の同定を陽性とする）

1) 真菌培養法陽性一致率（副次評価）

真菌培養法において陽性を示した 61 例全例が LAMP 法においても陽性を示し、真菌培養法陽性一致率は 100%であった（95%信頼区間：95.2～100.0%）。

2） 直接鏡検陽性一致率

直接鏡検と LAMP 法の陽性一致率は 95.6%（86/90 例）、直接鏡検と真菌培養法の陽性一致率は 67.8%（61/90 例）であった。

3） LAMP 法と真菌培養法における各種菌種の陽性一致率

T. rubrum 陽性一致率と *T. mentagrophytes* 陽性一致率は共に 100%（*T. rubrum*：55/55 例、*T. mentagrophyte*：4/4 例）であった。

4） *Trichophyton sp.*同定症例における LAMP 法判定結果

真菌培養法において *Trichophyton sp.*が同定された症例は 2 例であり、LAMP 法においても陽性を示した。LAMP 法の同定結果の内訳は、*T. rubrum* と同定された症例が 1 例、*T. mentagrophytes* と同定された症例が 1 例であった。

5） LAMP 法と真菌培養法の判定結果のクロス集計

直接鏡検陽性（90 例）に対する LAMP 法と真菌培養法の菌種同定の結果をクロス集計し、**表 2.7.6.2.5-4** に示した。

真菌培養法において *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定された全例（59 例）で、LAMP 法においても同様の菌種が検出された。また、真菌培養法において *Trichophyton sp.*が同定された 2 例は、LAMP 法において *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* が 1 例ずつ検出された。

真菌培養法において目的菌の発育を認めなかった症例は 29 例であり、LAMP 法における判定結果の内訳は、*T. rubrum* に陽性を示した症例が 22 例、*T. mentagrophytes* に陽性を示した症例が 3 例、陰性であった症例が 4 例であった。

表 2.7.6.2.5-4 直接鏡検陽性（90 例）に対する LAMP 法と真菌培養法の菌種同定の結果

（5.3.5.4.1 表 16 の改変）

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

2.7.6.2.5.4 結論

真菌培養法は爪白癬由来検体の培養成功率が低いことがしばしば問題視されている。本試験において真菌培養法より LAMP 法が高感度であることが示唆された。また、真菌培養法では検体採取から菌種同定まで数週間から数ヶ月という長い期間を要し、本試験でも結果を得るまで 8 週間の期間を必要としたが、LAMP 法では 2,3 日で同定結果を得ることができた。

LAMP 法は菌種の同定も含め真菌培養法における陽性と非常に高い一致を示し、高感度かつ迅速に結果が得られることから、真菌感染症の起因菌同定に用いる検査法として有用な手法である。