

ネイリンカプセル 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
佐藤製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正
使用以外の営利目的に利用することはできません。

佐藤製薬株式会社

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に
関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

佐藤製薬株式会社

目 次

表一覧.....	3
図一覧.....	4
略号一覧表.....	5
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	6
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	6
1.5.2 疾患の概要、治療法及び治療上の課題.....	6
1.5.3 開発の経緯	7
1.5.4 臨床計画	16
1.5.5 ネイリンカプセル 100 mg の特長と有用性のまとめ.....	16
1.5.6 申請内容	18
1.5.7 参考文献	19
1.5.8 開発の経緯図	20

表一覧

表 1.5.5-1 各爪白癬治療薬の完全治癒率.....	17
------------------------------	----

図一覧

図 1.5.1-1	ラブコナゾールの構造式.....	6
図 1.5.1-2	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の構造式.....	6

略号一覧表

略号	英語	日本語
APD	action potential amplitude	活動電位持続時間
APD _{50 (90)}	APD at 50% (90%) repolarization	50% (90%) 再分極時活動電位持続時間
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration - time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration - time curve from time zero to time t	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration - time curve from time zero to infinite time	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
MATE	multidrug and toxin extrusion	H ⁺ /有機カチオン交換輸送体
MIC ₉₀	90% minimum inhibitory concentration	90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
t _{max}	time of maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラブコナゾール (図 1.5.1-1) は 1990 年にエーザイ株式会社において合成された新規のトリアゾール系化合物であり、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより真菌の生育を抑制する。ラブコナゾールの抗真菌スペクトルは広範であり *Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属等の皮膚糸状菌、*Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属等の各種病原真菌に対し、高い抗真菌活性を示す¹⁾。また、シャーガス病の病原体として知られる寄生原虫 *Trypanosoma cruzi* (クルーズトリパノソーマ) に対しても活性を有する。

ラブコナゾールの生物学的利用率を高めるため、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 (図 1.5.1-2) が合成された。ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物はプロドラッグ化により経口投与後速やかに吸収され、体内においては速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換される。本剤はホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の経口投与製剤である。

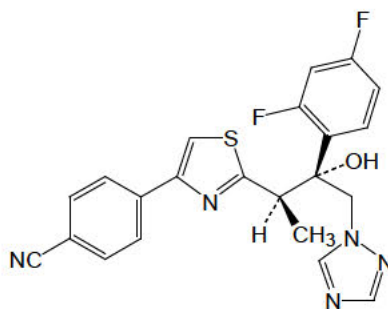


図 1.5.1-1 ラブコナゾールの構造式

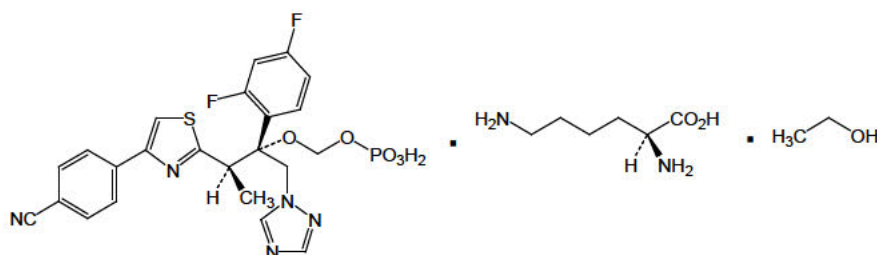


図 1.5.1-2 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の構造式

1.5.2 疾患の概要、治療法及び治療上の課題

爪真菌症は、爪甲や爪床に真菌が感染することで引き起こされる疾患である。症状としては、爪の混濁や変形などがあり、爪の著しい肥厚により痛みが生じる場合がある。爪真菌症の原因菌は、皮膚糸状菌や *Candida* 属真菌をはじめ、*Scopulariopsis* 属、*Acremonium* 属、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属など多くの真菌が知られているが、爪真菌症のうち、原因菌が皮膚糸状菌であるものを爪白癬という。本邦における爪真菌症症例の大部分は爪白癬であり、爪白癬の原因菌の 98% が *Trichophyton rubrum* (81%) 及び *Trichophyton mentagrophytes* (17%) の 2 種類で占められている²⁾。

日本医真菌学会では 1991 年より本邦における皮膚真菌症患者に関する疫学調査を継続して行っているが、直近の調査（2011 年次³⁾）では、皮膚科新来患者（36,052 例）のうち最も患者数が多かった疾患は皮膚糸状菌症（2,980 例）であり、次いでカンジダ症（378 例）、マラセチア症（152 例）であった。皮膚糸状菌症の病型別では、多い順に足白癬（1,930 例）、爪白癬（780 例）、体部白癬（203 例）、股部白癬（112 例）、手白癬（43 例）、頭部白癬・ケルスス禿瘡（16 例）であった。足白癬、爪白癬は夏季に、また人口比では主として高齢者に多くみられた。

JFW（Japan foot week）研究会が 1999～2000 年に行った皮膚科外来患者を対象とした足疾患に関する無作為調査である「足・爪白癬疫学調査成績」によると、潜在的な国内の爪白癬患者は 1200 万人に及ぶと試算されている⁴⁾。

爪白癬は病変が高度になると陥入爪や爪甲肥厚、鉤彎症を伴い、疼痛を認め、歩行、起立、運動に支障を生じる等の身体的障害や QOL 損失の可能性がある⁵⁾。また、患者の約 70%が足白癬を合併しているという報告もあり、爪白癬を未治療のまま放置することで足白癬の再発や家族内感染の引き金ともなり得る⁶⁾。以上のことから、爪真菌症を治療することの意義は高い。

2017 年 9 月現在、本邦における爪真菌症に適応を持つ経口抗真菌剤はテルビナフィン塩酸塩（以下、テルビナフィン）とイトラコナゾールの 2 剤のみである。

テルビナフィンは爪真菌症患者に対して長期間の連続投与法により、治療効果を示す。しかし、肝障害、血液障害といった重篤な副作用の懸念のため、投与前及び投与開始後に定期的な臨床検査の実施を必要とすることが添付文書の「警告」として定められており、当該薬剤の投与対象患者が限定されることが臨床上的の問題とされている。一方、イトラコナゾールはパルス療法が承認されたことで、治療期間の短縮によりテルビナフィンに比べ治療完了率が高く、患者の服薬コンプライアンスが改善されている⁷⁾。しかし、イトラコナゾールはチトクローム P450（CYP）3A4 の代謝を阻害するため、多くの薬剤との薬物相互作用が問題とされている⁸⁾。すなわち、イトラコナゾールの添付文書においては、2017 年 9 月現在で 20 種類以上の薬物が併用禁忌に、80 種類以上の薬物が併用注意に設定されており、常に薬物相互作用に関する情報のチェックを怠らぬよう、国内ガイドライン⁹⁾に記載がある。その他、脂溶性が高いことから食事の影響を受けることも臨床上的の問題とされている⁸⁾。

2014 年以降、本邦において、爪白癬に適応とする外用抗真菌剤としてエフィナコナゾールとルリコナゾールが上市された。海外では、ネイルラッカータイプの爪真菌症治療用の外用剤（Penlac、Loceryl）が承認されているが、国内では承認されていない。外用抗真菌剤は経口抗真菌剤のテルビナフィン及びイトラコナゾールよりも安全性の面では優れるが、有効性の面では劣り、経口抗真菌剤 2 剤より長期間の投与が必要である。

爪白癬は患者数が多く、治療ニーズは高いものの、前述のとおり、既承認の経口抗真菌剤は全身性の副作用や薬物相互作用に注意が必要であり、対象患者が限定されうること、また外用抗真菌剤は有効性及び投与期間の面で課題を有していることから、治療に十分な満足を得られていない。そのため、有効性・安全性に優れた薬剤の開発が求められている。

1.5.3 開発の経緯

エーザイ株式会社では、イトラコナゾールの抗真菌活性とフルコナゾールの安全性を創薬ター

ゲットに合成を展開し、[] 年に新規トリアゾール系抗真菌薬であるラブコナゾールの合成に成功した。

ラブコナゾールは [] 年に [] 社に導出され、爪真菌症及び深在性真菌症に対する臨床試験により各真菌感染症に対する有効性と安全性が認められた。その後、[] 社はラブコナゾールの生物学的利用率の向上のため、ラブコナゾールプロドラッグである [] (ラブコナゾールホスホノキシメチルプロドラッグ、ジリシン塩) を合成した。また、エーザイ株式会社は [] にさらに改良を加え、[] のジリシン塩をモノリシン塩としたラブコナゾールホスホノキシメチルプロドラッグである E1224 (本申請化合物) を合成した。

その後、エーザイ株式会社は、米国で [] 年から [] 年の間に健康成人を対象とした臨床試験を実施した。現在、エーザイ株式会社と独立非営利財団 Drugs for Neglected Diseases initiative (顧みられない病気の開発イニシアティブ) により、シャーガス病及び真菌性菌腫を対象とした開発が海外において行われている。

[] 年に株式会社セレンファーマとエーザイ株式会社は、日本を対象とした E1224 に対するライセンス契約を締結し、開発化合物名を E1224 から BFE1224 に変更し、爪真菌症治療薬としての開発を開始した。株式会社セレンファーマは、[] 年から [] 年の間に日本人健康成人男性を対象とした臨床試験 [BFE1224-010 試験 (単回経口投与試験)、BFE1224-020 試験 (7 日間反復経口投与試験) 及び BFE1224-030 試験 (薬物動態試験：食事の影響)] により BFE1224 の薬物動態及び安全性を検討した。BFE1224-020 試験及び BFE1224-030 試験において活性本体であるラブコナゾールの爪中濃度を測定し、ラブコナゾールの爪中移行と滞留性を確認した。本剤は当初、[] 剤として製剤化されていたが [] カプセル剤に変更され、臨床試験 (BFE1224-040 試験) による生物学的同等性が確認された。株式会社セレンファーマは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と [] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日・[]) を行い、得られた助言に基づき、[] 年から [] 年に第 II 相試験 [BFE1224-210 試験 (爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験)] を実施した。

佐藤製薬株式会社は、[] 年に株式会社セレンファーマと BFE1224 の共同開発を開始した。第 II 相試験の結果を元に [] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日・[]) 及び [] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日・[]) を行い、得られた助言に基づき、[] 年から [] 年に佐藤製薬株式会社が、第 III 相臨床試験 [SKS-11-01 試験 (爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験)] を実施し、爪白癬に対する有効性が認められた。

また、[] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日・[])、[] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日までに実施・[])、及び [] 相談 (実施日・受付番号：[] 年 [] 月 [] 日までに実施・[]) にて [] について助言を受け、3 つの第 I 相臨床試験 [BFE1224-050 試験 (薬物動態試験：肝機能障害患者)、BFE1224-060 試験 (薬物動態試験：食事の影響)、BFE1224-070 試験 (薬物動態試験：薬物相互作用)] を実施した。

本剤の開発の経緯図を 1.5.8 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験

本剤の[]は、[]株式会社において行った。本剤の基準ロットの安定性試験は、申請時には長期保存試験 [] 箇月までの結果を得ている。今後 [] 箇月までの予定で試験を継続中であるが、測定時期 [] 箇月及び [] 箇月を必要に応じて追加する。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

In vitro 抗真菌活性評価において、BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールは、*Trichophyton* 属の国内爪白癬患者由来臨床分離株及び国内皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対して、イトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した [90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度 (MIC₉₀) : 0.06 µg/mL]。一方、ラブコナゾールのプロドラッグであるホスラブコナゾールの抗真菌活性は、ラブコナゾールの 1/64 と弱く、ラブコナゾールに変換された後、効果を発揮すると考えられた。また、ラブコナゾールは *Candida* 属真菌の国内皮膚真菌症患者由来の臨床新鮮分離株に対してもイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した。さらに、ラブコナゾールは *Trichophyton* 属以外の皮膚糸状菌、*Aspergillus* 属を含むその他の糸状菌、黒色真菌等の幅広い真菌に対しても抗真菌活性を示した。ラブコナゾールは、イトラコナゾールと同程度のエルゴステロール生合成阻害活性を示した。

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。また、マウスを用いた *Candida albicans* 全身感染症モデルにおいて、BFE1224 の経口投与は高い延命効果を示した。

副次的薬理試験では、コレステロール生合成に対するラブコナゾールの阻害作用評価において、ラブコナゾールは、イトラコナゾールと同程度のコレステロール産生阻害作用を示した。

安全性薬理試験では、ラブコナゾール及び BFE1224 の塩違い化合物である [] は、各種受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターに対する作用、並びに酵素阻害作用を示さなかった。

中枢に及ぼす影響に関しては、BFE1224 のラット静脈内投与において、ホスラブコナゾールとして 80 mg/kg 投与群で一過性の直腸温の低下がみられたものの、その他の評価項目に変化はみられなかった。

心血管系に及ぼす影響に関しては、in vitro 電気生理学的試験において、[] はウサギプルキンエ繊維の活動電位に対し 50%再分極時活動電位持続時間 (APD₅₀) をわずかに短縮させた。ラブコナゾールは hERG (human ether-a-go-go related gene) チャネル電流阻害作用を示し、ウサギプルキンエ繊維の APD₅₀ は短縮したものの、APD₉₀ は短縮しなかった。ラット摘出心臓を用いた試験では []、ラブコナゾール共に陰性変力作用及び陰性変時作用を示さなかった。イヌを用いた [] の単回静脈内持続投与試験において、用量依存的で可逆的な心拍数上昇、高用量投与群で便の変化及び中等度の QT 間隔の変化がみられた。

呼吸系に及ぼす影響は、BFE1224 のラット静脈内投与において、ラットの呼吸器機能に影響し

なかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

BFE1224 は溶液中でホスラブコナゾールとして存在し、ラット及びサルで速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換された。In vitro 代謝試験より、この変換にはアルカリホスファターゼが関与していると考えられた。

ラブコナゾールの血漿タンパク結合率は高く、ヒト血漿においては 98.5%～99.0%であった。

また、ラットに ^{14}C -BFE1224 を経口投与後 336 時間では、鉤爪の放射能濃度が全組織中で最も高値であったことから、他の組織に比べ鉤爪への貯留性は高いことが示唆された。

妊娠及び授乳ラットにおいてはラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄が示された。

In vitro 代謝試験において、ラブコナゾールは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 によって代謝されないことが示され、ラット、サル、及びヒトの凍結肝細胞を用いて代謝物をプロファイリングした結果、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

In vitro CYP 阻害試験において、ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）、及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった。また、ラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する in vitro 誘導能試験においては、全ての分子種を誘導する可能性が示されたが、陽性対照と比べると軽度であった。

各種トランスポーターに対して、ラブコナゾールは有機カチオントランスポーター（OCT）2 を介する ^{14}C -メトホルミンの取り込み、P-糖タンパク質（P-gp）を介する ^3H -ジゴキシン及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）を介する ^3H -プラゾシンの輸送に対して阻害作用を示した。一方、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、 H^+ /有機カチオン交換輸送体（MATE）1、MATE2-K、及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を発現している細胞もしくはベシクルの各典型的基質の取り込みに対する阻害は認められなかった。

1.5.3.2.3 毒性試験

BFE1224 の安全性を確認するため、ラット（4 週、13 週、及び 26 週）及びサル（4 週、13 週、及び 39 週）を用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo（ラット）遺伝毒性試験、ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験、並びにその他の毒性試験として in vitro 光毒性試験及びラットを用いた構成成分又は代謝物の毒性試験を実施した。原薬中の不純物の安全性は、一般毒性はラット反復投与毒性試験、変異原性については in silico 解析により評価した。

ラット及びサルを用いた BFE1224 反復経口投与試験において、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大、またラットにおいて、肝細胞肥大に伴い小葉中心性又は中間性の肝細胞空胞化が認められたが、肝代謝酵素誘導による適応性変化と判断された。ラットでは甲状腺濾胞細胞の肥大が認められたが、肝代謝酵素誘導に伴う変化であり、毒性学的意義は低いと判断された。ラット及びサルで副腎皮質細胞の空胞増加が、またラットにおいて卵巣間細胞の空胞増加が認められ、アゾール系抗真菌薬の共通作用である P450 依存性ステロイド合成系酵素阻害作用によるものと考えられた。ラットにおいて、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、総タンパク、アルブミン、グロブリン、及び総コレステロールの増加、並びにトリグリセリ

ドの変化が認められ、PT 及び APTT の延長や総タンパクの変化は肝代謝酵素誘導に伴う二次的な変化、総コレステロール及びトリグリセリドの変化は、P450 依存性ステロイド合成系酵素阻害作用に基づくと考えられた。ラット 13 週間反復経口投与試験において、5 週間の回復期間後に全ての所見は完全に回復した。サル 13 週間反復経口投与試験においては、6 週間の回復期間後に副腎以外の所見は完全に回復した。30 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加は継続してみられたものの、束状帯内層に局限してみられたことから、回復過程であると判断された。

ラット 26 週間及びサル 39 週間反復経口投与試験の無毒性量における、血漿中ラブコナゾールの安全域は、BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第 I 相単回投与試験（1.5.3.3.1 参照）と比較したとき、最高血漿中濃度（ C_{max} ）で 0.74～1.0 及び 0.14～0.74 倍、0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-24} ）で 0.081～0.23 及び 0.017～0.17 倍であった。しかし、無毒性量設定の根拠となった毒性所見である副腎皮質細胞の空胞増加は、軽微～軽度であり、可逆的な変化であった。また、ラット及びサルで認められた毒性所見は、他のアゾール系抗真菌薬でも認められており、安全域も BFE1224 と同様にない又は狭かった。

遺伝毒性試験においては、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験において、ラブコナゾールは代謝非活性化条件下の細胞毒性が認められた濃度、XXXXXXXXXX は代謝活性化／非活性化条件下で染色体異常を誘発した。しかしながら、細菌を用いた復帰突然変異試験で突然変異を誘発せず、ラットを用いた骨髓小核試験で染色体異常を誘発せず、肝臓の不定期 DNA 合成（UDS）試験で DNA 損傷を誘発しなかったことから、ラブコナゾール及び BFE1224 に遺伝毒性はないと考えられた。

生殖毒性試験においては、ラットを用いた XXXXXXXXXX の静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄の生殖機能に影響は認められず、雌では致死量で性周期に影響が認められたが、妊娠又は初期胚発生に影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、BFE1224 のラット経口投与試験において、20 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（過剰肋骨、頸肋）が認められた。ウサギでは、ラブコナゾールの経口投与試験において、10 mg/kg/日投与群の胎児に過剰肋骨（第 7 頸椎）のわずかな増加、また XXXXXXXXXX の静脈内投与試験において、8 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（胸骨椎体の骨化遅延）、並びに 16 mg/kg/日投与群で体重減少、頸肋、及び骨格異常（頭蓋骨の骨の異常、肩甲骨の形状異常）が認められた。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、BFE1224 のラット経口投与試験において、80 mg/kg/日投与群の F₁ 出生児に死産数の増加、出生児率及び生後 4 日生存率の低下、体重減少、及び外表異常（短尾、索状尾、及び鎖肛）が認められたが、発育後の行動及び生殖機能に影響はみられなかった。また、20 mg/kg/日以上投与群の F₁ 出生児に水晶体混濁を示す例数の増加がみられ、病理組織学的検査で水晶体核における一次水晶体線維の膨化と判断された。二次水晶体線維形成に異常は認められなかったことから、水晶体混濁は胎生期に発生したものと考えられた。また、ラットでは類似の変化が背景病変として報告されており、自然発生性の病変が増加したものと考えられた。さらに、一般毒性試験において、ラット及びサル共に眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査に異常はみられなかったことから、発育後の動物に対する影響はないと考えられた。

BFE1224 の原薬に含まれる不純物のうち、安全性確認が必要な不純物 XXXXXXXXXX 種は、ラット 26 週間反

復経口投与毒性試験において、いずれも申請規格上限における 1 日摂取量を上回った用量で実施されていたことから、これらの不純物の安全性は確認されていると判断された。また、*in silico* 解析により、構造的なアラートを示さなかったことから、遺伝毒性の懸念はないと判断された。BFE1224 に光毒性は認められなかった。構成成分及び代謝物の毒性試験において認められた毒性は、類縁物質A※、類縁物質B※、及び類縁物質C※に起因するものではなく、ホスラブコナゾール又はラブコナゾールによるものと考えられた。

1.5.3.3 臨床試験における成績

1.5.3.3.1 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第 I 相単回投与試験（試験番号：BFE1224-010）

健康成人男性 32 例を対象に、BFE1224 ■をラブコナゾールとして 100、200、400、及び 600 mg 単回投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を検討した。

BFE1224 ■の単回経口投与後、血漿中に BFE1224 はほとんど検出されなかったことから、BFE1224 は経口投与後速やかにラブコナゾールに変換されることが確認された。

また、100～600 mg の用量範囲において、ラブコナゾールの最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 2～4 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 71～101 時間で体内からの消失速度が遅いことが確認された。回帰分析により薬物動態パラメーターの用量比例性を評価した結果、 C_{max} 及び 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）で用量比例性が認められた。

尿中 BFE1224 濃度は、全投与群の全時点で定量下限（25 ng/mL）未満であった。

BFE1224 ■の単回投与後 840 時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は全ての投与群で 0.1%以下であった。

有害事象は、100 mg 投与群 6 例中 1 例に 3 件、600 mg 投与群 6 例中 1 例に 1 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1.5.3.3.2 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした臨床第 I 相反復投与試験（試験番号：BFE1224-020）

健康成人男性 18 例を対象に、BFE1224 ■をラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を検討した。

BFE1224 ■の 7 日間反復経口投与の中で、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、試験 1 日目投与後 1 時間における 400 mg 投与群 6 例中 1 例のみで、他の時点では定量下限（25 ng/mL）未満であった。他の被験者では、全ての時点で定量下限未満であった。

BFE1224 ■の反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、200 mg 投与群、400 mg 投与群ともに各投与後 2 時間でピークに達し、その後緩徐に減少した。また、最終投与後 2 時間目のピーク以降は、最終投与後 24 時間に 2 度目のピークがみられ、その後減少した。また、7 日間投与では、定常状態には到達しないことが確認された。

血漿中ラブコナゾールの初回投与後及び最終投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、両投与群共に反復投与により増大した。また、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、初回投与から投与後 24 時間まで、最終投与から投与後 24 時間まで、及び最終投与後から最終観測時点までの全てにおいて用量相関が認め

られた。血漿中ラブコナゾールの最終投与後以降の消失速度は用量により影響されないことが示された。

BFE1224 ■の 7 日間経口反復投与後、最終投与後 192 時間までのラブコナゾールの尿中累積排泄率はいずれの投与群でも 0.1%以下であった。

爪中 BFE1224 濃度は、指爪及び趾爪とも全ての測定実施時期で定量下限 (50.0 ng/g) 未満であった。爪中ラブコナゾール濃度は、両投与群、全測定時期にて指爪が趾爪と比較して高濃度を示し、指爪、趾爪ともに用量依存的に増大した。

有害事象は、200 mg 投与群 6 例中 1 例に 1 件、400 mg 投与群 6 例中 4 例に 8 件発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象としては、400 mg 投与群の白血球数減少 2 例 (33.3%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例 (16.7%)、血中クレアチニン増加 1 例 (16.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例 (16.7%)、そう痒症 1 例 (16.7%)、及び中毒性皮疹 1 例 (16.7%) があった。

1.5.3.3.3 BFE1224 の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験 (試験番号 : BFE1224-030)

健康成人男性 6 例を対象に、BFE1224 ■をラブコナゾールとして 400 mg 経口単回投与したときの食事の影響をクロスオーバー法により検討した。

治験薬投与後における投与条件群間 (空腹時投与及び食後投与) での C_{max} の平均値の差の 90% 信頼区間は、わずかに上限を超えていたが、 AUC_{0-t} では同等性の要件範囲内であった。したがって、BFE1224 ■投与後のラブコナゾールの薬物動態は、食事の影響をほとんど受けないと考えられた。

有害事象は、空腹時投与群で 1 例 1 件 (血中ビリルビン増加)、食後投与群で 1 例 2 件 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1.5.3.3.4 BFE1224 の■剤とカプセル剤の日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験 (試験番号 : BFE1224-040)

健康成人男性 30 例を対象として、BFE1224 ■と BFE1224 カプセルの 2 剤 2 期の非盲検無作為化クロスオーバー法による比較試験を実施し、得られた血漿中ラブコナゾール濃度から BFE1224 ■と BFE1224 カプセルの生物学的同等性を検討した。

BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90% 信頼区間は C_{max} 、 AUC_{0-t} 共に同等性許容域である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、BFE1224 ■と BFE1224 カプセルは生物学的に同等であった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、BFE1224 カプセル投与時の蕁麻疹 1 例であった。

1.5.3.3.5 肝機能障害者及び健康成人を対象とした BFE1224 の薬物動態試験 (試験番号 : BFE1224-050)

軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 Grade A : A-P 群) 6 例と対応 (年齢、性別、体重) した健康成人 (A-H 群) 6 例、並びに中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Grade B : B-P 群) 4 例と

対応（年齢、性別、体重）した健康成人（B-H 群）4 例を対象に、BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 100 mg 単回投与した時の薬物動態及び安全性を検討した。

A-P 群と A-H 群での検討では、主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）の A-H 群に対する A-P 群の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、健康成人と肝機能障害者の薬物動態に違いはないと判断する基準内であった。 C_{max} は A-P 群の方が A-H 群よりも低値を示し、 t_{max} は A-P 群において A-H 群より遅延したが、他のパラメーターには、被験者群間に大きな差は認められなかった。A-P 群及び A-H 群の血漿中ラブコナゾール濃度のピーク時期とその後の血漿中濃度の推移に大きな差は認められなかった。このことから、軽度の肝機能障害者における BFE1224 カプセルの有効性と安全性は健康成人と差異なく、用量調節の必要はないと考えられた。

一方、B-P 群と B-H 群の検討では、 $AUC_{0-\infty}$ の B-H 群に対する B-P 群の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、健康成人と肝機能障害者の薬物動態に違いはないと判断する基準外であった。 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は B-P 群の方が B-H 群よりも高値を示し、 $t_{1/2}$ は B-P 群で長くなったが、他のパラメーターには両群間に大きな違いは認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象としては、A-P 群で上腹部痛 1 例、A-H 群で蕁麻疹 1 例、及びリンパ節症 1 例であった。

1.5.3.3.6 BFE1224 の健康成人を対象とした食事の影響試験（試験番号：BFE1224-060）

健康成人男性 20 例を対象に、BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 100 mg 単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性について非盲検無作為化クロスオーバー法により検討した。

BFE1224 カプセル投与後における投与群間（空腹時投与及び食後投与）での AUC_{0-t} の平均値の比の 90%信頼区間は同等性の判断基準内であった。 C_{max} では同等性の判断基準を下回っていたものの、臨床上的安全性や有効性において影響を及ぼすものではないものと考えられた。BFE1224 カプセルは食事に関係なく投与可能な薬剤と考えられた。

有害事象は空腹時投与群で 3 例 3 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1.5.3.3.7 健康被験者を対象としたレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に対する BFE1224 の影響を検討する薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070）

健康成人男性 12 例を対象に、レパグリニド（CYP2C8 の基質）、ジゴキシン（P-gp の基質）、及びロスバスタチン（BCRP の基質）の薬物動態に対する本剤の影響、並びに安全性を検討した。本試験は試験 1 日目にレパグリニド、試験 2 日目にジゴキシン及びロスバスタチンを単回経口投与（BFE1224 非併用）、試験 5 日目～11 日目に BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、試験 10 日目にレパグリニド、試験 11 日目にジゴキシン及びロスバスタチンを単回経口投与（BFE1224 併用）する非盲検試験であった。

本試験の結果、本剤の CYP2C8、P-gp、及び BCRP に対する影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は発現しなかった。

1.5.3.3.8 BFE1224 の爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号：BFE1224-210）

爪白癬患者 94 例を対象に、BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 100 mg/日 12 週間連続投与する群（100 mg 投与群：29 例）、200 mg/日又は 400 mg/日を 7 日間投与後、21 日間の休薬を 1 サイクルとし、これを 3 サイクル繰り返す群（200 mg 投与群：31 例、400 mg 投与群：34 例）の 3 群について薬物動態、有効性、及び安全性を検討した。

BFE1224 反復経口投与後の治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度は、100 mg 投与群にて算術平均値 100.70 ng/g、幾何学的平均値 85.75 ng/g であった。100 mg 投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、算術平均値では治験薬投与開始後第 20 週で最高値（120.16 ng/g）となり第 28 週まで皮膚糸状菌に対する MIC₉₀（60 ng/mL）を維持し、幾何学的平均値では第 16 週で最高値（98.57 ng/g）となり、第 24 週まで MIC₉₀ を維持した。

100 mg 投与群の血漿中ラブコナゾール濃度は、治験薬投与開始後に徐々に増加し、第 8 週以降定常状態となり、12 週間の治験薬投与期間終了後、測定最終時点である第 16 週まで減少した。

治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率は、100 mg 投与群と 400 mg 投与群で同程度であったが、200 mg 投与群は他の投与群よりも低い値を示した。治験薬投与開始後 24 週の著効率は、100 mg 投与群が他の投与群より高い値を示した。治験薬投与開始後 48 週の直接鏡検による真菌学的評価でも、100 mg 投与群は他の投与群より高い値を示した。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、100 mg 投与群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 8 例（27.6%）、肝機能検査異常 3 例（10.3%）、口唇炎 2 例（6.9%）、腹部膨満 1 例（3.4%）、及び円形脱毛症 1 例（3.4%）が、200 mg 投与群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 例（16.1%）、膀胱炎 1 例（3.2%）、腹部不快感 1 例（3.2%）、皮脂欠乏性湿疹 1 例（3.2%）、及び痒疹 1 例（3.2%）が、400 mg 投与群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 10 例（29.4%）、肝機能検査異常 2 例（5.9%）、高尿酸血症 1 例（2.9%）、便秘 1 例（2.9%）、及び上腹部痛 1 例（2.9%）があった。これら全ての有害事象の転帰は回復又は軽快であった。

1.5.3.3.9 爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験（試験番号：SKS-11-01）

爪白癬患者 153 例を対象として、BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 1 日 1 回 100 mg を 12 週間投与した時の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照薬とした二重盲検比較試験により検討した。

治験薬投与症例数は、BFE1224 群 101 例及びプラセボ群 52 例であった。有効性の主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週の爪白癬完全治癒率は、有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）において BFE1224 群 59.4%（60/101 例）、プラセボ群 5.8%（3/52 例）であり、BFE1224 群で完全治癒率が有意に高かった（ $P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法）。副次評価項目でも、ほとんどの項目で BFE1224 群はプラセボ群に対して有意に高い有効性を示し、特に本治験の最終評価時点である治験薬投与開始後 48 週では全ての有効性に関する評価項目で BFE1224 群はプラセボ群に比べて有意に高い治療効果を示した。

治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象は、BFE1224 群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 16 例（15.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9 例（8.9%）、ア

スパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 例（7.9%）、腹部不快感 4 例（4.0%）、及び血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（2.0%）であった。一方、プラセボ群では下痢 2 例（3.8%）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の全ての転帰は回復又は軽快であった。有害事象の大部分の程度は軽度又は中等度であった。死亡はいずれの群においても認められなかった。重篤な有害事象が BFE1224 群 101 例中 6 例（5.9%）に認められたが、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

1.5.4 臨床計画

BFE1224 は 3 つの国内第 I 相臨床試験（BFE1224-010 試験、BFE1224-020 試験、BFE1224-030 試験）で健康成人での安全性と薬物動態を確認した後、比較臨床試験の実施が計画された。比較臨床試験を実施する前の 年 月に機構との 相談（ ）を行った。相談の結果、

助言を受けた。助言を踏まえ、第 II 相試験（BFE1224-210 試験）を実施し、得られた結果から適切な用法・用量を選択し、第 III 相試験（SKS-11-01 試験）において本剤の有効性及び安全性を検証することとした。

年 月に をもって 相談（ ）、年 月に をもって 相談（ ）を行い、第 III 相試験の用法・用量を「BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する」、主要評価項目を治験薬投与開始後 48 週の完全治癒（爪白癬爪甲混濁部の消失、かつ直接鏡検が陰性）率とすることとした。

第 III 相比較臨床試験の結果、治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率は、BFE1224 群がプラセボ群を有意に上回った。重篤な副作用はなく、全ての副作用が可逆的なものであったことから忍容性も良好であることが示された。

また を相談した 相談（ 、及び ）にて 3 つの国内第 I 相試験（BFE1224-050 試験、BFE1224-060 試験、BFE1224-070 試験）実施の助言を受けた。これらの試験を実施し、肝機能障害患者での本剤の使用に関する安全性及び薬物動態、最終製剤における食事の影響、並びに CYP 及び薬物トランスポーターの基質となる薬剤と本剤との薬物相互作用を確認した。

以上の臨床試験の結果より、本剤が爪白癬に対し有用な薬剤であると考え、承認申請を行うこととした。

1.5.5 ネイリンカプセル 100 mg の特長と有用性のまとめ

本剤はイトラコナゾールの抗真菌活性とフルコナゾールの安全性を目標として創成された新規トリアゾール系抗真菌剤であり、既存の経口抗真菌剤が抱える臨床的問題点を解消する優れた特性を有し、爪白癬の患者に対して新たな治療の選択肢を提供することが期待される、いわば「新世代のトリアゾール系抗真菌剤」¹⁾である。本剤の特長を以下に示す。

- ・ 広範な抗真菌スペクトルと高い抗真菌活性

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、広範な抗真菌スペクトルと高い抗真菌活性を示す。また、爪白癬の主要原因菌である *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対し、イトラコナゾールと同程度の抗真菌活性を示す（1.5.3.2.1 参照）。

・高い完全治癒率

本剤の有効性を検討した比較臨床試験（SKS-11-01 試験）では、爪白癬治療における真のエンドポイントである「完全治癒率」の観点から本剤の治療効果を検証し、高い有効性が示された（2.5.4 参照）。本剤は既存薬を上回る治療効果が期待できる。

表 1.5.5-1 各爪白癬治療薬の完全治癒率
（表 2.5.6-1 から抜粋）

	BFE1224	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
剤形	経口剤	経口剤	経口剤
用法・用量	100 mg （ラブコナゾールとして） 1 日 1 回 経口投与 12 週間	250 mg※ 1 日 1 回 経口投与 12 週間	200 mg 1 日 2 回経口 投与 1 週間＋休薬 3 週間で 3 サイクル
評価時期	48 週後	72 週後	72 週後
完全治癒率	59.4%	46%	23%

※：テルビナフィン塩酸塩の国内承認用量は 125 mg である。

・患者背景によらず治療効果が期待できる

本剤の比較臨床試験（SKS-11-01 試験）における完全治癒率に関して、年齢、性別、スクリーニング時の同定菌種、スクリーニング時の爪甲混濁部面積比などの部分集団の検討を行ったが、ほとんどの部分集団でプラセボ群に対し有意に高い治療効果が示された（2.5.4.2.6 参照）。

・臨床的に問題となる薬物相互作用の可能性が低い

本剤の開発においては最新ガイドライン（案）である平成 26 年 7 月 8 日付事務連絡「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」¹⁰⁾に準拠し、薬物相互作用の有無や程度を含めた評価と考察を行った。CYP 分子種及び薬物トランスポーターの阻害作用については *in vitro* 試験においては複数の CYP 分子種又は薬物トランスポーターに対して阻害を示したが、臨床薬物相互作用試験の結果から、CYP3A4 以外に临床上問題となる阻害は認められず、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。また、CYP3A4 に関しては、上述のガイドラインにおいて、イトラコナゾールは CYP3A の「強い阻害薬」に分類されるのみならず、「強い阻害薬」の中でも、特に強い阻害作用を示す可能性がある旨が説明されている（ガイドライン 表 7-1 参照）。本剤の CYP3A4 阻害による併用薬の AUC 上昇率が約 3～4 倍であったことから、本剤は「中程度の阻害薬」に分類されると判断できる（2.5.3.3.2 参照）。したがって、本剤は CYP3A4 阻害に関しても、特にイトラコナゾールと比較して、臨床的に問題となる薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

・重篤な肝障害を示さない

テルビナフィンの添付文書には「警告」として重篤な肝障害が生じる可能性が記載されている（1.7.1 参照）。本剤の臨床試験において、肝機能検査値の上昇は認められたものの重篤なものではなく、本剤の投与完了／中止後に全て回復しており、また、肝障害を示唆する臨床所見も認められていない（2.5.5.8 参照）。動物を用いた毒性試験等においても、肝臓への直接的な毒性作用は認められていない（1.5.3.2.3 参照）。したがって、次の肝機能障害患者における考察も踏まえて、本剤は臨床現場においてテルビナフィンが呈する課題（1.5.2 参照）を改善する可能性がある。

・軽度肝機能障害患者における投与量調整の必要性が低い

健康成人と肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A）における本剤の薬物動態を検討し、両者に違いがないことが示された（1.5.3.3.5 参照）。本剤は、経口抗真菌剤としては初めて、肝障害者と健康成人との薬物動態に違いがないことが確認された薬剤である。

・腎機能障害患者における投与量調整の必要性が低い

既存の経口抗真菌剤は腎障害患者に対しては慎重投与であるが、本剤の排泄に腎臓の寄与は小さく、腎機能障害患者において本剤の投与量調節の必要性は低い（2.5.3.2.2 参照）。

・食事の影響を受けない

イトラコナゾールがその脂溶性の高さから食直後投与を必要とするのに対し、本剤は食事に関係なく服用可能であるため、実生活における患者の自由度が高く、服薬コンプライアンス維持に貢献できる（2.5.3.3.1 参照）。

・1日1回1カプセルの12週間投与

イトラコナゾールのパルス療法（4カプセルを1日2回服用）と比較して、本剤は1回の服薬カプセル数がはるかに少ない。また、一般的に1日1回6ヵ月間投与されるテルビナフィン⁷⁾と比較し、本剤は約3ヵ月と短期間であるため、治療完了率が高いことが期待される。さらには、外用抗真菌剤による治療は、罹患爪が複数ある場合、その全ての爪に長期間薬剤を塗布する必要があるが、本剤は1日1回1カプセルを12週間という短期間の投与で全ての罹患爪を治療することができる。以上のように、本剤は爪白癬を治療する患者にとって高い利便性を有し、服薬コンプライアンスの維持に貢献できると期待される。

1.5.6 申請内容

本剤の効能・効果及び用法・用量について、以下のとおり製造販売承認申請を行う。

効能・効果：〈適応菌種〉皮膚糸状菌（トリコフィトン属）、〈適応症〉爪白癬 用法・用量：通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100mg）を12週間経口投与する。

1.5.7 参考文献

- 1) Yamaguchi H. Potential of Ravuconazole and its prodrugs as the new oral therapeutics for onychomycosis. *Med Mycol J.* 2016; 57(4): E93-E110.
- 2) 常深祐一郎, 宮地良樹 編. ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編. メディカルレビュー社. 2016; 44-62.
- 3) 日本医真菌学会疫学調査委員会 (論文執筆者・委員長 清佳浩). 2011 年次皮膚真菌症疫学調査報告. *Med Mycol J.* 2015; 56(4): J129-J135.
- 4) 渡辺晋一 編. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.
- 5) 原田敬之. 爪白癬. *Med Mycol J.* 2011; 52: 77-95.
- 6) 渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅沼廣幸ほか. 本邦における足・爪白癬の疫学調査成績. *日皮会誌.* 2001; 111(14): 2101-2112.
- 7) 竹村司, 原弘之. 趾爪白癬に対する経口抗真菌薬の有効性および安全性についての臨床的検討—イトラコナゾールパルス療法・連続療法とテルビナフィン連続療法の 3 群間比較—. *西日皮膚.* 2007; 69(4): 428-433.
- 8) 渡辺晋一 編. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 49-130.
- 9) 渡辺晋一, 望月隆, 五十棲健ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. *日皮会誌.* 2009; 119(5): 851-862.
- 10) 平成 26 年 7 月 8 日付事務連絡「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」の公表について

1.5.8 開発の経緯図

ライセンス		
製剤開発	原薬	構造決定、物性並びに規格及び試験方法
		安定性試験
	製剤	製剤検討
		規格及び試験方法の検討
非臨床試験	薬理試験	安定性試験
		薬効薬理試験
		副次的薬理試験
	毒性	安全性薬理試験
		薬物動態
		単回投与毒性試験
		反復投与毒性試験
		遺伝毒性試験
		生殖発生毒性試験
		その他の毒性
臨床試験	第I相	単回投与試験 (BFE1224-010試験)
		反復投与試験 (BFE1224-020試験)
		食事の影響試験 (BFE1224-030試験)
		食事の影響試験 (BFE1224-060試験)
		生物学的同等性試験 (BFE1224-040試験)
		肝機能障害患者 (BFE1224-050試験)
		薬物相互作用試験 (BFE1224-070試験)
	第II相	用法用量検討試験 (BFE1224-210試験)
	第III相	比較臨床試験 (SKS-11-01試験)

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.6 外国における
使用状況等に関する資料

佐藤製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における製造販売承認状況

本剤は本邦で開発された世界初となる新有効成分含有医薬品であり、海外にて製造販売承認を取得した実績はない。

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD

第1部（モジュール1）：
（申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報）

1.7 同種同効品一覧表

佐藤製薬株式会社

目 次

表一覧.....	3
1.7 同種同効品一覧表.....	4

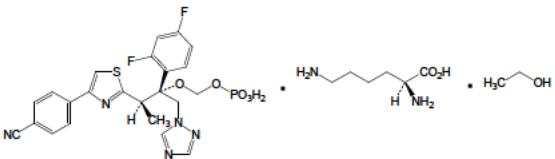
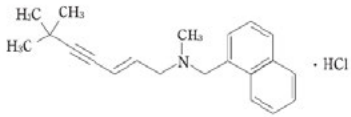
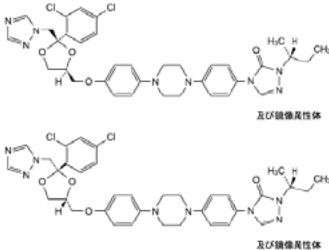
表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表（内用剤）	4
表 1.7-2 同種同効品一覧表（外用剤）	25

1.7 同種同効品一覧表

ネイリンカプセル 100 mg の同種同効品として、「爪白癬」の効能を有する内用剤であるイトリゾールカプセル 50 及びラミシール錠 125 mg を表 1.7-1 に、「爪白癬」の効能を有する外用剤であるクレナフィン爪外用液 10%、ルコナック爪外用液 5%を表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（内用剤）

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
製造販売元	佐藤製薬株式会社	サンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	—	平成 9 年 7 月 2 日	平成 5 年 7 月 2 日
承認番号	—	20900AMY00169000	(05AM 輸)0202
再審査年月 再評価年月	—	2005 年 3 月 —	2001 年 3 月 —
規制区分		処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	剤形：カプセル剤 含量（1 カプセル中）：ラブコナゾールとして 100 mg	剤形：錠剤 含量（1 錠中）：テルビナフィンとして 125 mg	剤形：カプセル剤 含量（1 カプセル中）：イトラコナゾール 50 mg
効能・効果	〔適応菌種〕 皮膚糸状菌（トリコフィトン属） 〔適応症〕 爪白癬	皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症。 但し、外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る。	〔適応菌種〕 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロト

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。	1. 深在性皮膚真菌症 白癬性肉芽腫、スポロトリコーシス、クロモミコーシス 2. 表在性皮膚真菌症 白 癬： 爪白癬、手・足白癬、生毛部白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡、生毛部急性深在性白癬、硬毛部急性深在性白癬 ◆ 手・足白癬は角質増殖型の患者及び趾間型で角化・浸軟の強い患者、生毛部白癬は感染の部位及び範囲より外用抗真菌剤を適用できない患者に限る。 カンジダ症：爪カンジダ症 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 本剤の投与は、罹患部位、重症度及び感染の範囲より本剤の内服が適切と判断される患者にのみ使用し、外用抗真菌剤で治療可能な患者には使用しないこと。	リックス属、ホンセカエア属 〔適応症〕 ●内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ●深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス ●表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 ●爪白癬 《効能・効果に関連する使用上の注意》 表在性皮膚真菌症に対しては、難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。
用法・用量	通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100 mg）を12週間経口投与する。	通常、成人にはテルビナフィンとして125 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	●内臓真菌症（深在性真菌症）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200 mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200 mgを1日2回（1日用量400 mg）食直後に経口投与する。 ●深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200 mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200 mgとする。

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。なお、本剤は、新しい爪が伸びてこない限り一旦変色した爪所見を回復させるものではない。[「臨床成績」の項参照]	〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「4．副作用」の項参照）	●表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして 50～100 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200 mg とする。 ●爪白癬（パルス療法）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回（1 日量 400 mg）食直後に 1 週間経口投与し、その後 3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、3 サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 1) 爪白癬（パルス療法）： ・本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。 ・本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。 ・減量時の有効率に関しては、「臨床成績」の項を参照のこと。 2) 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）の発現に注意すること。

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
			一方、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。
警告	—	重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）及び汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査及び血液検査を行い、本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。（【禁忌】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照） 本剤の投与開始にあたっては、添付文書を熟読すること。	—
禁忌	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	1. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕（「4. 副作用」の項参照） 2. 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害のある患者〔血液障害が増悪するおそれがある。〕（「4. 副作用」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1) ピモジド、キニジン、ペプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アスナプレビル、パニプレビル、スボレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサバン、リオシグアトを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者 [「不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。」]

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害を有する患者〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕 (2)ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔「副作用」の項参照〕 (2)アゾール系抗真菌剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロノボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者は肝障害が増悪するおそれがあるので、本剤の投与中は頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。〕（「4．副作用」の項参照） (2) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 (3) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。重篤な肝障害は主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれるので、投与開始後2ヵ月間は月1回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。（「4．副作用」の項参照） (2) 汎血球減少、無顆粒球症及び血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「4．副作用」の項参照） (3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、本剤の投与	5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者 2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 3) 腎障害のある患者〔本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。〕 4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者〔うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 5) ワルファリンを投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照） 6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。 2) 本剤の長期間投与に際しては、肝機能検査を定期的に行うことが望ましい。 3) 虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 4) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	3.相互作用 ラブコナゾールは CYP3A を阻害する。[「薬物動態」の項参照]	中は観察を十分に行うこと。(「4. 副作用」の項参照) (4) 本剤の投与は、皮膚真菌症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与すること。 (5) 本剤の投与にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の副作用について患者に十分説明するとともに、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示するなど注意を喚起すること。 (6) 眠気、めまい・ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素チトクローム P450 の分子種 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19 によって代謝され、また、CYP2D6 を阻害する。	が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。 5) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期(6ヵ月程度)にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。 6) 内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤 400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。 3. 相互作用 本剤は、主に肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。なお、パルス療法中の患者において休薬期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール																						
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50																						
			1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ベプリジル ベプリコール</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。</td><td rowspan="10">本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>トリアゾラム ハルシオン</td><td>トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。</td></tr><tr><td>シンバスタチン リポバス</td><td>シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。</td></tr><tr><td>アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード</td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td></tr><tr><td>エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン</td><td>これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。</td></tr><tr><td>バルデナフィル レビトラ</td><td>バルデナフィルの AUC が増加し C_{max} が上昇するとの報告がある。</td></tr><tr><td>エプレレノン セララ</td><td>エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。</td></tr><tr><td>プロナンセリン ロナセン</td><td>プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>シルデナフィル レバチオ</td><td>シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルと</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ベプリジル ベプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	シンバスタチン リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの AUC が増加し C _{max} が上昇するとの報告がある。	エプレレノン セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	シルデナフィル レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルと
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ベプリジル ベプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																							
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。																								
シンバスタチン リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。																								
アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																								
エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリン マレイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。																								
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの AUC が増加し C _{max} が上昇するとの報告がある。																								
エプレレノン セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。																								
プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。																								
シルデナフィル レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルデナフィルと																								

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール		
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50		
				リトナビルとの併用により、シルデナフィルの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある。	
			タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 312% 及び 22% 増加したとの報告がある）。	
			アスナブレビル スベプラ、ジ メンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
			パニブレビル パニヘップ	パニブレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	
			スボレキサント ベルソムラ	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
			イブルチニブ イムブルピカ	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
			チカグレロル プリリント	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	
			アリスキレン ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により、アリスキレンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ約 5.8 倍及び約 6.5 倍に上昇したとの報告がある。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
			ダビガトラン ブラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	本剤の P 糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
			リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の CYP3A4 及び

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール																										
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50																										
				陰性が増大するおそれがある（リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 158% 及び 72% 増加したとの報告がある）。	P 糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。																								
			リオシグアト アデムバス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある（リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 150% 及び 46% 増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある）。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。																								
併用注意（併用に注意すること）			2) 併用注意（併用に注意すること）																										
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A により主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム</td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]</td><td>ラブコナゾールの CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇があらわれることがある。 [「重要な基本的注意」の項参照]</td><td>アゾール系抗真菌剤で INR 上昇が報告されている。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A により主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	ラブコナゾールの CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇があらわれることがある。 [「重要な基本的注意」の項参照]	アゾール系抗真菌剤で INR 上昇が報告されている。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シメチジン フルコナゾール</td><td>本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。</td><td>これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。</td></tr><tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度が低下するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。</td><td>リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトर्फアン</td><td>これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるため、併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤の CYP2D6 の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。</td></tr><tr><td>黄体・卵胞ホルモン混合製剤</td><td>月経異常があらわれたとの報告がある</td><td>機序不明。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。	三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトर्फアン	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるため、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の CYP2D6 の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。	黄体・卵胞ホルモン混合製剤	月経異常があらわれたとの報告がある	機序不明。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
CYP3A により主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	ラブコナゾールの CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																											
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇があらわれることがある。 [「重要な基本的注意」の項参照]	アゾール系抗真菌剤で INR 上昇が報告されている。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。																											
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるため、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。																											
三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトर्फアン	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるため、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の CYP2D6 の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。																											
黄体・卵胞ホルモン混合製剤	月経異常があらわれたとの報告がある	機序不明。																											
			<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td colspan="3">併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。</td></tr><tr><td>アトルバスタチン</td><td>横紋筋融解症があらわれやすくなる。</td><td rowspan="4">本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン等)</td><td>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。</td></tr><tr><td>メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されることがある。</td></tr><tr><td>コルヒチン</td><td>コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。</td></tr><tr><td>ジソピラミド</td><td>ジソピラミドの血中</td><td></td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。			アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン等)	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	ジソピラミド	ジソピラミドの血中							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。																													
アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。																											
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン等)	ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。																												
メチルプレドニゾン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。																												
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。																												
ジソピラミド	ジソピラミドの血中																												

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール																											
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50																											
		<table><tr><td>経口避妊薬等</td><td>で注意すること。</td><td></td></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告があるので、併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にシクロスポリンの投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。</td><td>機序不明。</td></tr></table>	経口避妊薬等	で注意すること。		シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告があるので、併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にシクロスポリンの投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	機序不明。		<table><tr><td></td><td>濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。</td><td></td></tr><tr><td>ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム</td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。</td><td></td></tr><tr><td>抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール ペロスピロン クエチアピン</td><td>・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C_{max}、AUC、t_{1/2} がそれぞれ 19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 5.7 倍及び 6.8 倍増加したとの報告がある。</td><td></td></tr><tr><td>免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物</td><td></td><td></td></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ</td><td></td><td></td></tr><tr><td>オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン メサドン</td><td>・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが 32%減少し、AUC が 51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンの AUC が 144%上昇したとの</td><td></td></tr></table>		濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。		ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。		抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール ペロスピロン クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C _{max} 、AUC、t _{1/2} がそれぞれ 19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 5.7 倍及び 6.8 倍増加したとの報告がある。		免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物			抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ			オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン メサドン	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが 32%減少し、AUC が 51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンの AUC が 144%上昇したとの			
経口避妊薬等	で注意すること。																													
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告があるので、併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にシクロスポリンの投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	機序不明。																												
	濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。																													
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。																													
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール ペロスピロン クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールの C _{max} 、AUC、t _{1/2} がそれぞれ 19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 5.7 倍及び 6.8 倍増加したとの報告がある。																													
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物																														
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ																														
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン メサドン	・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが 32%減少し、AUC が 51%増加したとの報告がある（オキシコドン注射剤）。また、オキシコドンの AUC が 144%上昇したとの																													

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール			
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50			
			プブレンノルフィン セレギリン ガランタミン モザバブタン トルバブタン エレトリブタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アブレピタント イミダフェナシン ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセット エバスチン サキナビル ダルナビル マラビロク オキシブチニン ドンペリドン	報告がある（オキシ コドン経口剤）。 ・トルバブタンとの 併用が避けられない 場合は、トルバブタ ンの減量あるいは、 低用量から開始する など用量に注意する こと。 ・本剤とイミダフェ ナシンの併用によ り、イミダフェナシ ンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.32 倍及 び 1.78 倍増加したと の報告がある。		
			シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエ リスロマイシンの併 用によりシルデナフ イルの C_{max} 、AUC の 増加が認められたと の報告がある。		
			タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中 濃度を上昇させるお それがある（タダラ フィルとケトコナゾ ールの併用により、 タダラフィルの AUC 及び C_{max} がそ れぞれ 312% 及び 22% 増加したとの報 告がある）。		
			ワルファリン	ワルファリンの作用 が増強し、著しい INR 上昇があらわれ ることがある（「重 要な基本的注意」の項 参照）。		
			シメプレビル	シメプレビルの血中 濃度が上昇し、副作 用が発現するおそれ		

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール		
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50		
				があるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
			アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
			フェソテロジン	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	
			ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
			ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 (ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン等) ペラパミル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
			イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の CYP3A4 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
			ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT 延長があらわれることがある。	本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えら

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール		
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50		
			アビキサバン	アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	れる。 本剤の CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
			ジゴキシン ブスルファン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが 20%減少したとの報告がある。	機序不明
			併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
			クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 53.13% 及び 82.46% 増加したとの報告がある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
			併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
			インジナビル テラプレビル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
			ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビル/リトナビルとクトコナゾールの併用により、ダルナビルとクトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。	
			カルバマゼピン エトラピリン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。 また、これらの薬剤	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール		
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50		
				の血中濃度が上昇する可能性がある。	の肝代謝が促進される。また、本剤の CYP3A4 に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
			併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
			リファンピシン フェニトイン イソニアジド フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン	本剤の血中濃度が低下することがある。本剤とネビラピンの併用により、本剤の C _{max} 、AUC 及び t _{1/2} がそれぞれ 38%、61% 及び 31% 減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
			H ₂ 遮断薬	本剤の血中濃度が低下することがある。併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
			プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール等)	本剤の血中濃度が低下することがある。	
			制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル等)	本剤と制酸剤の併用により、本剤の C _{max} 及び AUC がそれぞれ 70% 及び 66% 減少したとの報告がある。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
			併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
			メロキシカム	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 64% 及び 37% 減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	4.副作用 爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、101 例中、24 例（23.8%）に副作用が認められた。 主な副作用は、γ-GTP 増加 16 例（15.8%）、ALT（GPT）増加 9 例（8.9%）、AST（GOT）増加 8 例（7.9%）、腹部不快感 4 例（4.0%）及び血中 Al-P 増加 2 例（2.0%）であった。 (1)重大な副作用 肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認めら	4. 副作用 承認時までの調査 767 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 81 例（10.56%）であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 29 件（3.78%）、下痢 15 件（1.96%）、悪心 14 件（1.83%）、腹痛 13 件（1.69%）、胃部膨満感 10 件（1.30%）、めまい 8 件（1.04%）、発疹 7 件（0.91%）、頭痛 6 件（0.78%）、食欲不振 4 件（0.52%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、AST（GOT）上昇 13 件（1.69%）、ALT（GPT）上昇 12 件（1.56 %）、γ-GTP 上昇 8 件（1.04 %）、LDH 上昇 5 件（0.65%）等であった。 市販後の使用成績調査 6,929 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 825 例（11.91%）であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 114 件（1.65%）、肝障害・肝機能異常等の肝胆道系障害 106 件（1.53%）、腹痛 53 件（0.76%）、悪心 37 件（0.53%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球減少 90 件（1.30 %）、γ-GTP 上昇 72 件（1.04 %）、貧血 62 件（0.89%）、ALT（GPT）上昇 51 件（0.74 %）、LDH 上昇 42 件（0.61%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） (1) 重大な副作用 1) 重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）（0.01%）：発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感等の随伴症状に注意する	4. 副作用 ＜再審査終了時＞ 内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症症例（爪白癬に対するパルス療法症例を除く）5,425 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 431 例（7.94%）544 件に認められた。その主なものは肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）増加等）130 件（2.40%）、胃不快感 70 件（1.29%）、嘔気 31 件（0.57%）、発疹 20 件（0.37%）等であった。 ＜パルス療法承認時＞ 爪白癬に対するパルス療法（200～400mg/日）の臨床試験症例 185 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 25 例（13.51%）62 件に認められた。その主なものは ALT（GPT）増加 9 件（4.86%）、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加各 8 件（4.32%）、Al-P 増加、LDH 増加各 3 件（1.62%）、腹痛、ビリルビン値増加、鼓腸放屁各 2 件（1.08%）等であった。 ＜イトリゾール注 1%承認時＞ 内臓真菌症に対する臨床試験（注射剤を 2 週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与）での安全性評価対象例 51 例（うちカプセル剤継続投与 36 例）中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 34 例（66.67%）に認められ、主なものは、ALT（GPT）増加、下痢、低カリウム血症等であった。 なお、注射剤投与期間は 51 例中 25 例（49.02%）72 件、カプセル剤投与期間は 36 例中 24 例（66.67%）44 件に副作用が認められた。 1) 重大な副作用 (1) うっ血性心不全、肺水腫（頻度不明）：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	れた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	とともに、投与開始後 2 ヶ月間は月 1 回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）：咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、紫斑、皮下出血等の随伴症状に注意し、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合に	意し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （2）肝障害（0.25%）、胆汁うっ滞（頻度不明）、黄疸（0.02%）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （3）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （4）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （5）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール																																																																						
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50																																																																						
	(2)その他の副作用 下記のような症状があらわれた場合^(注)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>1%～10%</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、便秘</td><td>消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>γ-GTP 増加</td><td>ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 Al-P 増加</td><td>白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少</td></tr></table>		10%以上	1%～10%	1%未満	消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎	臨床検査	γ-GTP 増加	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 Al-P 増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少	は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 7) 亜急性皮膚エリテマトーデス（頻度不明）：亜急性皮膚エリテマトーデスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>1%～5%未満</td><td>0.1%～1%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^(注)</td><td>乾癬様発疹、血清病様反応</td><td>—</td><td>発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑</td><td>光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>関節痛</td><td>—</td><td>—</td><td>筋肉痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>—</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP の上昇</td><td>—</td></tr><tr><td>血液</td><td>—</td><td>白血球減少</td><td>貧血</td><td>—</td></tr><tr><td>消化器</td><td>脾炎</td><td>胃部不快感</td><td>腹痛、悪心、下痢、胃部膨</td><td>嘔吐、舌炎</td></tr></table>		頻度不明	1%～5%未満	0.1%～1%未満	0.1%未満	過敏症 ^(注)	乾癬様発疹、血清病様反応	—	発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑	光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎	筋・骨格系	関節痛	—	—	筋肉痛	肝臓	—	γ-GTP 上昇	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP の上昇	—	血液	—	白血球減少	貧血	—	消化器	脾炎	胃部不快感	腹痛、悪心、下痢、胃部膨	嘔吐、舌炎	し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td></td><td>鼻炎</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>血管浮腫</td></tr><tr><td>代謝・栄養</td><td></td><td>低カリウム血症</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>不整脈</td><td>心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁</td><td>おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛</td><td>軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加</td><td>血中ビリルビン増加、LAP 増加</td><td></td></tr></table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	感染症			鼻炎	過敏症			血管浮腫	代謝・栄養		低カリウム血症		循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧	消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍	肝臓	肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加	
	10%以上	1%～10%	1%未満																																																																						
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎																																																																						
臨床検査	γ-GTP 増加	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 Al-P 増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少																																																																						
	頻度不明	1%～5%未満	0.1%～1%未満	0.1%未満																																																																					
過敏症 ^(注)	乾癬様発疹、血清病様反応	—	発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑	光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎																																																																					
筋・骨格系	関節痛	—	—	筋肉痛																																																																					
肝臓	—	γ-GTP 上昇	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP の上昇	—																																																																					
血液	—	白血球減少	貧血	—																																																																					
消化器	脾炎	胃部不快感	腹痛、悪心、下痢、胃部膨	嘔吐、舌炎																																																																					
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																						
感染症			鼻炎																																																																						
過敏症			血管浮腫																																																																						
代謝・栄養		低カリウム血症																																																																							
循環器		不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧																																																																						
消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁	おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛	軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍																																																																						
肝臓	肝機能異常、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH 増加	血中ビリルビン増加、LAP 増加																																																																							

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
1.7 同種同効品一覧表

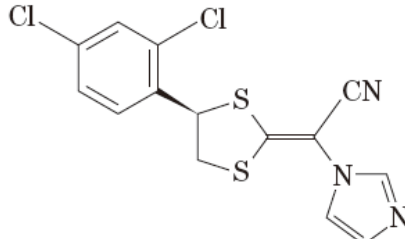
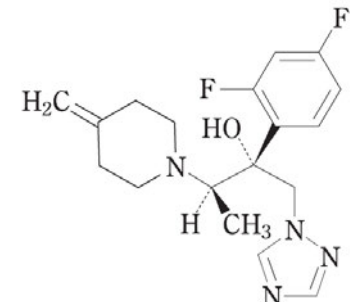
一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物				テルビナフィン塩酸塩					イトラコナゾール				
販売名	ネイリンカプセル 100mg				ラミシール錠 125 mg					イトリゾールカプセル 50				
	その他 口角口唇炎 膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、 皮脂欠乏性湿疹、 痒疹 (注) 国内爪白癬患者を対象とした臨床試験において認められた副作用							満感、食欲不振、口渇			加、 γ -GTP 増加、 Al-P 増加			
		精神神経系	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ		めまい、ふらつき、頭痛、眠気	注意力低下、不眠、しびれ	呼吸器				咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽			
		泌尿器	－	－	BUN 上昇	頻尿	皮膚	発疹、そう痒症	紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応	白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹				
		感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、霧視、視力低下	－	味覚異常・味覚消失	－	精神神経系	倦怠感	肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害	眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦				
		その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少	－	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感	動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇	腎臓	BUN の上昇	尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害	頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 ^{注)} 、腎尿細管障害				
						注) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。					血液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少	貧血	白血球増多、顆粒球減少、好中球減少
											生殖器			月経異常、勃起不全
											その他	浮腫	発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴	胸痛、血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫
											臨床検査	トリグリセライドの上昇	血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加	血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP 増加、CK (CPK) 増加
	注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿検査異常													

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラット又はウサギにおいて、臨床曝露量（ラブコナゾールとして）を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響（骨格変異、骨化遅延、骨化不全等）、出生児に水晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等）及び生存率の低下が、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形（口蓋裂、小眼球症等）が認められている。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている。〕 (2)授乳中の婦人は、本剤投与中の授乳を避けること。〔動物実験（ラット）で乳汁排泄が報告されている。〕 6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない。）。	5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝され、胆汁中及び尿中に排泄されるが、高齢者では一般に肝・腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、副作用の発現に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの器官形成期の大量投与（200mg/kg）により母獣の摂餌量の減少、体重増加の抑制が観察されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない。）。	5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用（副作用の項参照）があらわれた場合は減量又は休薬するなど慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、マウス）で催奇形性が報告されている。〕 2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 小児への投与は使用例が限られており、重症な感染症例で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。 なお、承認時までの臨床試験（効能・効果追加承認時を含む）及び再審査期間内に得られた小児に対する使用例数は65症例（1歳以上7歳未満22例、7歳以上15歳未満43例）であり、副作用は4例に下痢、低カリウム血症、AST（GOT）、LDH、カリウム

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
	7.適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1)薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2)必要に応じて、やすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。	8. 過量投与 徴候、症状：悪心、腹痛、めまいが報告されている。 処置：薬物除去には活性炭投与、症状により対症療法を行う。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている) 10. その他の注意 サルへの長期大量 (150mg/kg 以上) 経口投与により網膜上に黄白色点が発現したとの報告があるので、本剤を 6 ヶ月以上の長期にわたり投与する場合には眼科学的検査を実施することが望ましい。	の上昇が認められた。 8. 過量投与 徴候、症状： 高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール 1000 mg から 3000 mg までを経口投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。 処置： 過量投与した場合には応急措置をとること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 10. その他の注意 類似化合物（ミコナゾール）では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

一般的名称	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	テルビナフィン塩酸塩	イトラコナゾール
販売名	ネイリンカプセル 100mg	ラミシール錠 125 mg	イトリゾールカプセル 50
添付文書の 作成年月日	—	2017 年 5 月改訂（第 21 版）	2017 年 7 月改訂（第 28 版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表（外用剤）

一般的名称	ルリコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	クレナフィン爪外用液 10%
製造販売元	佐藤製薬株式会社	科研製薬株式会社
承認年月日	平成 28 年 1 月 22 日	平成 26 年 7 月 4 日
承認番号	22800AMX00024000	22600AMX00739000
規制区分	－	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	剤形：液剤 1 g 中にルリコナゾール 50 mg	剤形：液剤 1 g 中にエフィナコナゾール 100 mg
効能・効果	〈適応菌種〉 皮膚糸状菌（トリコフィトン属） 〈適応症〉 爪白癬 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。 2. 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。	〈適応菌種〉 皮膚糸状菌（トリコフィトン属） 〈適応症〉 爪白癬 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。 2. 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。
用法・用量	1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉	1 日 1 回罹患爪全体に塗布する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

一般的名称	ルリコナゾール	エフィナコナゾール																								
販売名	ルコナック爪外用液 5%	クレナフィン爪外用液 10%																								
	本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（本剤の臨床試験において、48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確認されていない。）。	本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと（48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない）。																								
警告	－	－																								
禁忌	－	－																								
使用上の注意	1. 副作用 国内臨床試験において本剤が投与された 242 例中、副作用の発現症例は 44 例（18.2%）であった。主な副作用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥 13 例（5.4%）、接触皮膚炎 10 例（4.1%）、爪囲炎 8 例（3.3%）、湿疹 6 例（2.5%）、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各 3 例（1.2%）等であった。下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.10～1%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激</td><td>皮膚剥脱、紅斑、過角化</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>爪囲炎、乾燥症</td><td>爪裂離</td><td>爪変色及びその周囲の皮膚変色</td></tr></table> 注) 国内における自発報告のため、頻度不明。 2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。] 3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立してい		1%以上	0.10～1%未満	頻度不明 ^{注)}	皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化		その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離	爪変色及びその周囲の皮膚変色	1.副作用 第Ⅲ相試験（国際共同及び海外試験）における安全性評価対象例 1227 例（日本人患者 184 例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 78 例（6.4%）であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎 26 例（2.1%）、水疱 18 例（1.5%）、紅斑 9 例（0.7%）、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各 7 例（0.6%）、爪甲脱落 4 例（0.3%）等であった。なお、日本人患者（184 例）での副作用発現症例は 17 例（9.2%）であり、その大部分は適用部位の皮膚炎 15 例（8.2%）であった。（承認時）以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>頻度</td><td>1%以上</td><td>0.10～1%未満</td></tr><tr><td>分類</td><td></td><td></td></tr><tr><td>適用部位（投与部位）</td><td>皮膚炎、水疱</td><td>紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>鼻咽頭炎、頭痛</td></tr></table> 2.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [動物実験（ラット皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。] 3.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立してい	頻度	1%以上	0.10～1%未満	分類			適用部位（投与部位）	皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹	その他		鼻咽頭炎、頭痛
	1%以上	0.10～1%未満	頻度不明 ^{注)}																							
皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化																								
その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離	爪変色及びその周囲の皮膚変色																							
頻度	1%以上	0.10～1%未満																								
分類																										
適用部位（投与部位）	皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、変色、湿疹																								
その他		鼻咽頭炎、頭痛																								

一般的名称	ルリコナゾール	エフィナコナゾール
販売名	ルコナック爪外用液 5%	クレナフィン爪外用液 10%
	ない（使用経験がない）。 4. 適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1)本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。 (2)爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。 (3)適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。 (4)必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。 (5)治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。 (6)爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。 (7)眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。 (8)本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。 5. その他の注意 アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験（モルモット）を実施した結果、皮膚感作性及び皮膚光感作性が認められている。	ない（使用経験がない）。 4.適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1) 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間（爪が生えかわるまでの期間）が必要になること。 (2) 爪白癬の原因菌は爪甲及びその下の皮膚に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。 (3) 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。 (4) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。 (5) 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。 (6) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。 (7) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。 (8) 保存及び使用の際には火気を避けること（「取扱い上の注意」の項参照）。
添付文書の 作成年月日	2017 年 3 月改訂（第 4 版）	2016 年 3 月改訂（第 4 版）

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

佐藤製薬株式会社

目 次

- 1.8.1 添付文書（案）
 - 1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠
 - 1.8.2.1 効能・効果（案）
 - 1.8.2.2 設定根拠
 - 1.8.2.3 参考文献
 - 1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠
 - 1.8.3.1 用法・用量（案）
 - 1.8.3.2 設定根拠
 - 1.8.3.3 参考文献
 - 1.8.4 使用上の注意（案）及び設定根拠
-

1.8.1 添付文書（案）

ネイリン®カプセル 100mg

NAILIN® Capsules 100mg

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物カプセル

貯法	湿気を避け室温保存
使用期限	外箱および内袋に記載

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

成分・含量 (1カプセル中)	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1mg (ラブコナゾールとして 100mg)
添加物	酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	キャップ部は赤色及びボディ部は黄色の3号硬カプセル
外形・大きさ	 長径 15.6mm 径 5.8mm
識別コード	SATO 18 (カプセル、PTPシートに表示)

【効能・効果】

<適応菌種>

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

<適応症>

爪白癬

<効能・効果に関する使用上の注意>

直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100mg）を12週間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。なお、本剤は、新しい爪が伸びてこない限り一旦変色した爪所見を回復させるものではない。[「臨床成績」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害を有する患者 [「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- (2) ワルファリンを投与中の患者 [「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [「副作用」の項参照]
- (2) アゾール系抗真菌剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。 [「相互作用」の項参照]

3. 相互作用

ラブコナゾールはCYP3Aを阻害する。 [「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aにより主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	ラブコナゾールのCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。 [「重要な基本的注意」の項参照]	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

4. 副作用^{1) 2)}

爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、101例中、24例（23.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、γ-GTP増加16例（15.8%）、ALT（GPT）増加9例（8.9%）、AST（GOT）増加8例（7.9%）、腹部不快感4例（4.0%）及び血中ALP増加2例（2.0%）であった。

(1) 重大な副作用

肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれた場合^(注)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%～10%	1%未満
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎
臨床検査	γ-GTP増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ALP増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹

(注) 国内爪白癬患者を対象とした臨床試験において認められた副作用

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{3) ~6)}

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [動物実験では、ラット又はウサギにおいて、臨床曝露量（ラブコナゾールとして）を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響（骨格変異、骨化遅延、骨化不全等）、出生児に水晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等）及び生存率の低下が、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形（口蓋裂、小眼球症等）が認められている。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人は、本剤投与中の授乳を避けること。 [動物実験（ラット）で乳汁排泄が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない。）。

7. 適用上の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 必要に応じて、やすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1) 7) ~9)}

(1) 単回投与

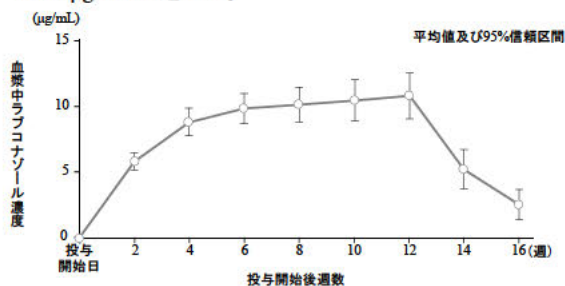
健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg~600mg^(注1)）を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物は血漿中にはほとんど検出されず、活性本体であるラブコナゾールが検出された。ラブコナゾールの T_{max} は 2.50~3.33 時間、 $t_{1/2}$ は 71~101 時間であった。なお、100mg~600mg^(注1) の投与量の範囲で C_{max} 及び AUC_{0-4} に用量比例性が認められた。

表 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータ

用量 ^(注2)	統計量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
100mg	平均値 標準偏差	2.17 0.43	2.50 1.22	109 21	71.17 35.02
200mg	平均値 標準偏差	4.38 0.40	2.50 0.84	268 105	94.44 32.64
400mg	平均値 標準偏差	7.49 1.29	3.33 1.51	542 141	80.18 15.41
600mg	平均値 標準偏差	10.88 1.29	2.67 0.52	946 216	100.87 55.14

(2) 反復投与

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は投与終了時の第12週で10.84 $\mu\text{g/mL}$ に達した。



爪白癬患者における血漿中ラブコナゾール濃度の推移 ($\mu\text{g/mL}$)

(3) 食事の影響

健康成人男性（20例）への本剤（ラブコナゾールとして100mg）の空腹時単回経口投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-4} の比〔90%信頼区間〕は 0.601〔0.509, 0.709〕及び 0.977〔0.895, 1.066〕であり、食後投与の C_{max} は空腹時投与と比較して約40%低下したが、 AUC_{0-4} は同等であった。

(4) 生物学的利用率（外国人データ）

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg^(注1) または 400mg^(注1)）を空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの生物学的利用率（幾何平均の比）は106%^(注3)であった。

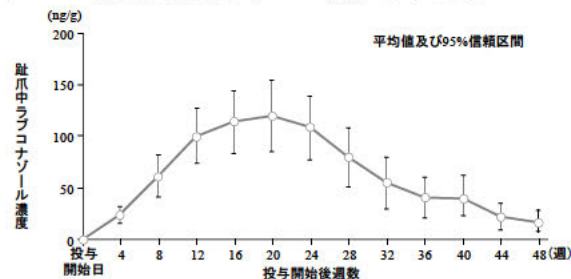
〔注1〕本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

〔注2〕ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物をラブコナゾールに換算した1回投与量

〔注3〕解析対象例数は $AUC_{0-\infty}$ が算出可能であった計9例

2. 爪中濃度¹⁾

爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値（120.16ng/g）を示した。



爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移 (ng/g)

3. 分布^{10) 11)}

(1) 蛋白結合率（*in vitro* 試験）

ラブコナゾールのヒト血漿蛋白結合率は98.5%~99.0%であった。

(2) 血球移行性（*in vitro* 試験）

ラブコナゾールのヒト血液/血漿中濃度比 (R_B) は0.529~0.532であった。

4. 代謝^{7) 12) 13)}

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物は経口投与後、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される。その代謝には、アルカリホスファターゼが関与している。（*in vitro* 試験）

ヒト凍結肝細胞を用いた試験では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成が認められた。（*in vitro* 試験）

5. 排泄^{7) 14)}

健康成人男性（6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして100mg）を単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の尿中濃度は、いずれの測定時点においても、定量下限（25ng/mL）未満であった。この時の投与後840時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は0.0621%であった。

また、健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして200mg/日、又は400mg/日）を7日間反復経口投与^(注)したとき、最終投与後192時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、いずれの投与量においても、0.033%であった。

〔注〕本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。〔「用法・用量」の項参照〕

6. 相互作用^{15) ~21)}

(1) *in vitro* データ

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び2D6は阻害しなかったが、CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）及び3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、 IC_{50} は、それぞれ2.69、1.51、7.49、2.28及び1.07 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び3A4のmRNAレベルをコントロールに対して平均で0.5 $\mu\text{mol/L}$ では1.37~1.49倍、2 $\mu\text{mol/L}$ では2.71~3.49倍上昇させた。ラブコナゾールはOATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった。

ラブコナゾールは、OCT2、P-gp及びBCRPに対して阻害作用を示し、 IC_{50} は、それぞれ2.80、7.12及び1.14 $\mu\text{mol/L}$ であった。OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K及びBSEPに対する阻害作用は認められなかった。

(2) 臨床試験

健康成人に本薬と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 a)	用法・用量		例数	併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 [90%信頼区間]	
	併用薬	投与薬剤 (注)		C _{max}	AUC
トルブタミド	500mg 単回	負荷投与： 400mg BID 3日間、 維持投与： 200mg QD 6日間 ^{b)}	28	1.004 [0.966, 1.043]	0.879 ^{d)} [0.840, 0.921]
オメプラゾール	40mg 単回		28	0.780 [0.698, 0.872]	0.745 ^{d)} [0.685, 0.810]
デキストロ メトルファン	60mg 単回		28	0.763 [0.670, 0.869]	0.719 ^{d)} [0.658, 0.786]
カフェイン	200mg 単回		28	0.946 [0.899, 0.997]	0.920 ^{d)} [0.861, 0.982]
ミダゾラム	2mg 単回 (経口)		28	2.384 [2.152, 2.641]	3.010 ^{d)} [2.667, 3.398]
	2mg 単回 (静脈内)		28	1.201 [1.094, 1.318]	1.405 ^{d)} [1.292, 1.529]
シンバスタチン	40mg 単回	400mg QD 1日間 ^{c)}	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 ^{d)} [1.70, 2.50]
		400mg QD 14日間 ^{c)}	20	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 ^{d)} [3.28, 4.84]
レバグリニド	0.25mg 単回	400mg QD 7日間 ^{d)}	12	1.065 [0.878, 1.292]	1.012 ^{d)} [0.903, 1.134]
ジゴキシシン	0.25mg 単回		12	1.132 [0.827, 1.551]	1.179 ^{d)} [1.074, 1.293]
ロスバスタチン	5mg 単回		12	1.138 [1.000, 1.296]	1.139 ^{d)} [1.016, 1.277]

QD：1日1回、BID：1日2回

a) トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトルファン、カフェイン及びミダゾラム（経口）はカクテルとして同時投与、ジゴキシシン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与

b) ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与（外国人データ）

c) ラブコナゾールを投与（外国人データ）

d) 本剤（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与

1) AUC_{0-∞}2) AUC₀₋₄

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1日1回である。[「用法・用量」の項参照]

7. 肝機能障害患者²²⁾

軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A）6例及び対応する健康成人6例、また中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade B）4例及び対応する健康成人4例に本剤（ラブコナゾールとして 100mg）を空腹時単回経口投与した。軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び健康成人ともにいずれの時点においてもホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物の血漿中濃度は定量下限（25ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度の AUC_{0-∞} の健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.942 [0.633, 1.400] 及び 1.984 [1.234, 3.190] であった。

8. QT 間隔に対する影響（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人（合計 152 例）にホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物（ラブコナゾールとして 300mg、又は 500mg）又はプラセボを 1日2回計 6回負荷用量として静脈内投与後、負荷用量の 1/2 量を維持用量として 1日1回 4日間静脈内投与を行った（注）。ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物反復静脈内投与後の QTcF 間隔の平均値はベースラインと比較して短縮し、平均変化量のプラセボとの差は投与後 1.5 時間で最大となり、-15.1msec であった。QTcF 間隔は投与後 4 時間にベースラインの水準に戻った。

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1日1回である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】²⁾

日本人爪白癬患者（爪甲混濁部面積比が25%以上）153例に本剤（ラブコナゾールとして100mg）又はプラセボを1日1回12週間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は下表のとおりであった。

表 本剤又はプラセボ投与開始後 48 週の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数 /有効性解析対象症例数)	Fisher の 直接確率計算 法
本剤群	59.4% (60/101 例)	P<0.001
プラセボ群	5.8% (3/52 例)	

中止例は非治癒例として取り扱った。

治癒の定義：臨床的治癒（爪甲混濁部が完全に消失）、かつ真菌学的治癒（直接鏡検にて白癬菌が陰性化）したもの。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{24) 25)}

(1) 抗真菌活性 (in vitro)

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* の新鮮臨床分離株に対し、強い抗真菌活性を示した。

表 新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC (µg/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>T. rubrum</i> (51)	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06
<i>T. mentagrophytes</i> (20)	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06

(2) モルモット皮膚糸状菌症モデルに対する作用 (in vivo)

モルモット *Trichophyton mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。

2. 作用機序²⁶⁾

本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグ（ホスホノキシメチル化合物：ホスラブコナゾール）であり、動物及びヒトに投与すると速やかにラブコナゾールに代謝される。ラブコナゾールは、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示す。

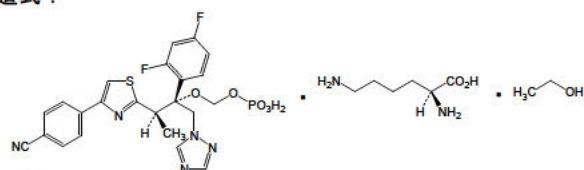
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物

(Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate) (JAN)

化学名：{[(2R,3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2S)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate

構造式：

分子式：C₂₃H₂₀F₂N₅O₅PS・C₆H₁₄N₂O₂・C₂H₆O

分子量：739.73

性状：本品は、白色～黄色の粉末である。

溶解性：水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：148～156℃（分解）

比旋光度[α]_D²⁰：+6.6°（50mg、水、5mL、100mm）

【取扱い上の注意】

湿気を避けて室温保存すること。

【包装】

ネイリンカプセル 100mg 84 カプセル (PTP 14 カプセル×6)

【主要文献】

- 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第Ⅱ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした試験 試験番号：BFE1224-210）
- 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第Ⅲ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 試験番号：SKS-11-01）
- 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ラットを用いた BFE1224 の経口投与による胚・胎児発生に関する試験）
- 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ウサギを用いた BMS-379224 の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験）
- 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（ラットを用いた BFE1224 の経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）

- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (^{14}C -BFE1224 のラット単回経口投与におけるラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄)
- 7) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験 試験番号：BFE1224-010)
- 8) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験 試験番号：BFE1224-060)
- 9) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復一維持用量投与試験 試験番号：E1224-A001-002)
- 10) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (^{14}C -ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率)
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (^{14}C -ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血球移行性)
- 12) Ueda Y, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2003 Nov; 13 (21) : 3669-72.
- 13) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (^{14}C -ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝)
- 14) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験 試験番号：BFE1224-020)
- 15) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの CYP 代謝酵素阻害)
- 16) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの CYP 代謝酵素誘導)
- 17) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (^{14}C -ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性)
- 18) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用)
- 19) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：E1224-A001-004)
- 20) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：AI422-011)
- 21) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験 (日本人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：BFE1224-070)
- 22) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人国内第 I 相臨床試験 (日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験 試験番号：BFE1224-050)
- 23) 佐藤製薬株式会社 社内資料：成人海外第 I 相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした QTc 間隔検討試験 試験番号：E1224-A001-006)
- 24) Yamaguchi, H. et al. Med. Mycol. J., 2014; 55(4): J157-63.
- 25) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験 (ラブコナゾールのモルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用)
- 26) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験 (ラブコナゾールの *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用)

【文献請求先】

主要文献 (社内資料含む) は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部
〒107-0051 東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号
TEL. 03-5412-7817
FAX. 03-3796-6560

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号

1.8.2 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

＜適応菌種＞

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

＜適応症＞

爪白癬

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 背景

本剤はエーザイ株式会社が合成した新規のトリアゾール系抗真菌化合物ラブコナゾールのプロドラッグ（ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物）であり、活性本体のラブコナゾールは広範な抗真菌スペクトルと高い抗真菌活性を示す。

爪真菌症は、爪甲や爪床に真菌が感染することで引き起こされる疾患である。爪真菌症症例の大部分は原因菌が皮膚糸状菌である爪白癬であり、本邦の爪白癬原因菌の 98%が *Trichophyton rubrum* (81%) 及び *Trichophyton mentagrophytes* (17%) の 2 種類で占められている¹⁾。JFW（Japan foot week）研究会が 1999～2000 年に行った皮膚科外来患者を対象とした足疾患に関する無作為調査である「足・爪白癬疫学調査成績」によると、潜在的な国内の爪白癬患者は 1200 万人に及ぶと試算されている²⁾。爪白癬を含む爪真菌症の症状には爪の混濁や肥厚などがあり、爪の著しい肥厚による痛みや歩行困難が生じるなどの QOL の低下が临床上問題となる。爪白癬患者の約 70%が足白癬を合併しており、爪白癬を未治療のまま放置することで足白癬の再発や家族内感染の引き金ともなり得る³⁾。以上のことから、爪真菌症のほとんどを占める爪白癬を治療することの意義は高い。

既存の経口抗真菌剤には重篤な肝障害や薬物相互作用の発現などの解決すべき課題があり、外用爪白癬治療剤は重症の爪白癬患者では有効性が確認されておらず、かつ長期間投与が必要であるにも関わらず完全治癒率が低いといった課題がある。前述した爪白癬治療における臨床的課題を解決する新たな治療薬として本剤を開発した。

1.8.2.2.2 非臨床試験

1.8.2.2.2.1 抗真菌活性（in vitro）（2.6.2.2.1）

ホスラブコナゾール又は活性本体であるラブコナゾールの *Trichophyton* 属に対する抗真菌活性を、国内爪白癬患者由来臨床分離株、及び国内皮膚真菌症患者由来臨床新鮮分離株を用いて測定した。ラブコナゾールの *Trichophyton* 属の爪白癬患者由来臨床分離株に対する 90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度（MIC₉₀）は 0.06 µg/mL であり、イトラコナゾール（MIC₉₀ : 0.06 µg/mL）と同程度の強い抗真菌活性を示した。一方、ホスラブコナゾールの MIC₉₀ は 4 µg/mL であり、ラブコナゾールの 1/64 と明らかに弱かった（表 1.8.2-1）。また、ラブコナゾールの *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の国内の皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する MIC₉₀ はいずれも 0.06 µg/mL であり、イトラコナゾール（MIC₉₀ : いずれも ≤0.03 µg/mL）と同程度の強い抗真菌活

性を示した（表 1.8.2-2）。

ラブコナゾールの *Candida* 属真菌に対する抗真菌活性を、国内皮膚真菌症患者由来の臨床新鮮分離株を用いて測定した。ラブコナゾールは、*Candida* 属真菌に対してもイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-1 国内爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する
各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
(4.2.1.1.1 Table 2 及び Table 3 を引用)

菌種（株数）	薬剤	MIC (µg/mL)		
		MIC の範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Trichophyton</i> 属 (52) ^a	BFE1224	0.06 - 8	1	4
	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.25	≤0.03	0.06
	フルコナゾール	0.25 - 8	2	4
	イトラコナゾール	≤0.015 - 0.12	0.03	0.06
	テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.015	0.03

MIC：最小発育阻止濃度、MIC_{50 (90)}：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度

a： *T. rubrum*（42 株）、*T. mentagrophytes*（10 株）の計 52 株

表 1.8.2-2 国内皮膚真菌症患者から採取した各種皮膚糸状菌及び
Candida 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
(4.2.1.1.2 Table 1 及び Table 2 を改変)

菌種（株数）		薬剤	MIC (µg/mL)			
			MIC の範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC
皮膚糸状菌	<i>T. rubrum</i> (51)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	≤0.03	0.032
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.01
	<i>T. mentagrophytes</i> (20)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.008
	<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
	<i>Microsporum canis</i> (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
<i>Candida</i> 属真菌	<i>Candida albicans</i> (11)	ラブコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.038
		テルビナフィン	1 - >16	>16	>16	16
	<i>Candida parapsilosis</i> (5)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	≤0.03
		イトラコナゾール	0.03 - 0.12	N.C.	N.C.	0.063
		テルビナフィン	0.25 - 0.5	N.C.	N.C.	0.435
	<i>Candida guilliermondii</i> (1)	ラブコナゾール	0.25	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	2	N.C.	N.C.	N.C.
	<i>Candida pseudohaemulonii</i> (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.06	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	>16	N.C.	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、MIC_{50 (90)}：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、

N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず

1.8.2.2.2.2 抗真菌活性（in vivo）（2.6.2.2.3）

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的に感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。

1.8.2.2.3 臨床試験

1.8.2.2.3.1 薬物動態（爪中薬物濃度）（2.5.3.4、2.7.6.2.13）

国内第 II 相試験（BFE1224 の爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験 試験番号：BFE1224-210）では、本剤をラブコナゾールとして 100 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間経口投与する 100 mg 連投群と共に、総投与薬剤量が等しい 400 mg パルス群 [本剤をラブコナゾールとして 400 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与] 及び総投与薬剤量が半分である 200 mg パルス群 [本剤をラブコナゾールとして 200 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与] の計 3 投与群にて薬物動態並びに有効性、安全性を検討した。100 mg 連投群の治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度はラブコナゾールの *Trichophyton* 属に対する MIC₉₀（60 ng/mL）を超え、算術平均値では治験薬投与開始後第 20 週で最高値となり第 28 週まで MIC₉₀ 以上を維持した。幾何学的平均値では第 16 週で最高値となり、第 24 週まで MIC₉₀ 以上を維持した。治験薬投与期間終了後も趾爪中ラブコナゾール濃度は増加し、長期にわたり爪中にラブコナゾールが残存していることが示された。

1.8.2.2.3.2 第 III 相比較臨床試験（2.5.4、2.7.6.2.14）

本剤の有効性を検証した国内第 III 相比較臨床試験（爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験 試験番号：SKS-11-01）の結果を表 1.8.2-3 及び表 1.8.2-4 に示す。本試験は、軽症から重症までの爪白癬患者を対象として本剤をラブコナゾールとして 100 mg（本剤群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回 12 週間経口投与した場合の本剤の有効性について、プラセボを比較対照とした多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。

有効性の主要評価項目である中止症例を非完全治癒に補完した場合の治験薬投与開始後 48 週の被験爪の爪白癬完全治癒率は、本剤群 59.4%（60/101 例）、プラセボ群 5.8%（3/52 例）であり、本剤群のプラセボ群に対する有意な治療効果が認められた。

副次評価項目である、治験薬投与開始後 48 週時の被験爪の臨床的治癒率、真菌学的治癒率、爪甲混濁部面積比減少率、及び総合臨床効果のいずれにおいても、本剤群の本剤プラセボ群に対する有意な治療効果が認められた。

表 1.8.2-3 第 III 相比較臨床試験の有効性評価結果：主要評価項目（FAS）

＜試験番号：SKS-11-01＞（2.5.4 表 2.5.4-4 を改変）

	本剤群	プラセボ群	Fisher の直接 確率計算法
対象症例数	101 例	52 例	
治験薬投与開始後 48 週の爪白癬完全治癒率*	59.4%	5.8%	$P < 0.001$

*：治験薬投与開始後 48 週のデータ欠測症例は非完全治癒症例として取り扱った。

表 1.8.2-4 第 III 相比較臨床試験の有効性評価結果：副次評価項目（FAS）

＜試験番号：SKS-11-01＞（2.5.4 表 2.5.4-6、表 2.5.4-7、表 2.5.4-8、表 2.5.4-10 を改変）

	本剤群	プラセボ群	検定結果
対象症例数（治験薬投与開始後 48 週）	89 例	50 例	
臨床的治癒率 （爪白癬爪甲混濁部が消失した症例の割合）	67.4%	6.0%	$P < 0.001^a$
真菌学的治癒率 （直接鏡検が陰性の症例の割合）	82.0%	20.0%	$P < 0.001^a$
爪甲混濁部面積比減少率（平均±標準偏差）	85.56 ± 26.122%	24.23 ± 44.935%	$P < 0.001^b$
総合臨床効果			
著効 （爪甲混濁部面積比減少率 60%以上）	74 例（83.1%）	13 例（26.0%）	$P < 0.001^c$
有効 （爪甲混濁部面積比減少率 30%以上 60%未満）	10 例（11.2%）	5 例（10.0%）	
無効 （爪甲混濁部面積比減少率 30%未満又は増加）	5 例（5.6%）	32 例（64.0%）	

a：Fisher の直接確率計算法

b：Student-t 検定

c：Wilcoxon の順位和検定

第 III 相比較臨床試験における 153 例（本剤群：101 例、プラセボ群：52 例）において、治験期間中の有害事象の発現率について投与群間での差は認められなかった。また、副作用は臨床検査値異常と胃腸障害であったが、肝機能検査値の上昇は可逆的であり、本剤の投与を中止又は適切な治療を行うことにより、回復又は軽快した。

本剤はラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することで爪白癬に対し高い治療効果を示した。副作用は可逆的な臨床検査値異常と胃腸障害あり、重篤な副作用はなかった。したがって、爪白癬を罹患している患者にとって本剤は新たな治療効果が期待できる、これまでにない有用な薬剤であると考えられた。

以上より、本剤の効能・効果を「＜適応菌種＞皮膚糸状菌（トリコフィトン属）、＜適応症＞爪白癬」と設定した。

1.8.2.3 参考文献

- 1) 常深祐一郎, 宮地良樹 編. ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編. メディカルレビュー社. 2016; 44-62.
 - 2) 渡辺晋一 編. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.
 - 3) 竹村司, 原弘之. 趾爪白癬に対する経口抗真菌薬の有効性および安全性についての臨床的検討—イトラコナゾールパルス療法・連続療法とテルビナフィン連続療法の 3 群間比較—. 西日皮皮膚. 2007; 69(4): 428-433.
-

1.8.3 用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100mg）を12週間経口投与する。

1.8.3.2 設定根拠

爪甲下爪真菌症患者を対象に実施された海外第 I/II 相 AI422010 試験において、活性本体ラブコナゾール 200 mg を1日1回12週間経口投与することで、爪白癬に対して有効な治療法となることが示された。この結果を参考に、ラブコナゾールのプロドラッグである本剤について国内第 II 相試験（BFE1224 の爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験 試験番号：BFE1224-210）が計画された。シミュレーション¹⁾により、海外第 I/II 相 AI422010 試験にて有効性が確認された投与群の血漿中ラブコナゾール濃度と同等以上であるとの試算結果が得られた 100 mg 連投群（ラブコナゾールとして 100 mg を1日1回12週間経口投与）を投与群として設定した。また、同様に 200 mg 及び 400 mg パルス群〔ラブコナゾールとしてそれぞれ 200 mg 及び 400 mg を1日1回7日間（21日間休薬）3サイクル経口投与〕を投与群として設定し、これら3投与群で薬物動態、有効性、及び安全性の評価を行った。

その結果、100 mg 連投群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、400 mg パルス群に比べて4週間程長く MIC₉₀ 以上を維持し、治験薬投与開始後20週以降の趾爪中ラブコナゾール濃度も100 mg 連投群では400 mg パルス群よりも高い値で推移した。

また、有効性評価項目の治験薬投与開始後48週の完全治癒率では、100 mg 連投群と400 mg パルス群は200 mg パルス群より高い値を示した。治験薬投与開始後24週の著効率は、100 mg 連投群で他の投与群よりも高い値を示した。100 mg 連投群及び400 mg パルス群の有害事象の発現頻度に大きな差はなかったが、治験薬投与中止に至った有害事象、中等度の有害事象の発現頻度は400 mg パルス群より100 mg 連投群で低かった。100 mg 連投群の副作用はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、口唇炎、腹部膨満、及び円形脱毛症であった。発現した全ての副作用の転帰は回復又は軽快であった。全ての投与群の有害事象の発現頻度及び発現状況より、爪白癬患者に本剤を経口投与したときの安全性について、臨床使用上大きな問題はないものと考えられた。

第 II 相 BFE1224-210 試験の薬物動態、有効性、及び安全性の総合的な評価から、爪白癬患者に対する本剤の至適用法・用量として、100 mg 連投群を選択し、爪白癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である国内第 III 相試験（爪白癬患者を対象とした BFE1224 の二重盲検比較試験 試験番号：SKS-11-01）を実施した。主要評価項目である治験薬投与開始後48週の完全治癒率（FAS）は本剤群59.4%、プラセボ群5.8%であり、統計学的に有意な差が認められた（ $P < 0.001$ 、Fisher の直接確率計算法）。副次評価項目である真菌学的治癒率、爪甲混濁部面積比減少率等についても、本剤群の高い有効性が認められた。本剤群の主な副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹部不快感、及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。発現した副作用の全ての転帰は回復又は軽快であった。また、重篤な副作用は発現しなかった。国内第 III 相試験の結果

から、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの本剤の高い有効性が検証され、安全性についても臨床使用上、大きな問題はないことが確認された。

以上より、用量を「1 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）」、用法を「1 日 1 回 12 週間経口投与する」と設定し、第 III 相 SKS-11-01 試験で本剤の有効性及び安全性を評価した結果、本剤の極めて有効な治療効果が確認され、安全性についても大きな問題がなかったことから、設定した用法・用量が妥当であると判断した。

1.8.3.3 参考文献

- 1) ██████████ Simulation of Plasma Ravuconazole Pharmacokinetics Following BFE1224 Administration. ██████████

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）の記載内容			設定根拠
1. 警告			該当なし
2. 禁忌（次の患者には使用しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]			・過敏症の既往歴のある患者について、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。 ・動物実験において、重大な副作用が報告されているため、設定した。
3. 効能・効果に関する使用上の注意 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。			・同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。なお、本剤は、新しい爪が伸びてこない限り一旦変色した爪所見を回復させるものではない。[「臨床成績」の項参照]			・本剤は、投与後速やかに効果判定が出来ないこと及び病変した爪の所見を回復させるものではないことから設定した。
5. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害を有する患者 [「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照] (2) ワルファリンを投与中の患者 [「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]			・臨床試験において高頻度に肝機能検査値の増加が発現していることから設定した。 ・アゾール系抗真菌剤の使用上の注意を参考に設定した。
6. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[「副作用」の項参照] (2) アゾール系抗真菌剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]			・臨床試験において高頻度に肝機能検査値の増加が発現していることから設定した。 ・アゾール系抗真菌剤の使用上の注意を参考に設定した。
7. 相互作用 ラブコナゾールは CYP3A を阻害する。[「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること）			・海外薬物相互作用臨床試験の結果より、シンバスタチン及びミダゾラムの代謝阻害が示唆されたことから設定した。 ・アゾール系抗真菌剤の使用上の注意を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3Aにより主に代謝される薬剤 シンバスタチン ミダゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	ラブコナゾールのCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。	
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しい INR 上昇があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]	アゾール系抗真菌剤で INR 上昇が報告されている。	

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠																
8. 副作用 爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、101 例中、24 例（23.8%）に副作用が認められた。 主な副作用は、γ-GTP 増加 16 例（15.8%）、ALT（GPT）増加 9 例（8.9%）、AST（GOT）増加 8 例（7.9%）、腹部不快感 4 例（4.0%）及び血中 Al-P 増加 2 例（2.0%）であった。 (1) 重大な副作用 肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 下記のような症状があらわれた場合^(注)には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%～10%</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、便秘</td><td>消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>γ-GTP 増加</td><td>ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中 Al-P 増加</td><td>白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>口角口唇炎</td><td>膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹</td></tr></table> （注）国内爪白癬患者を対象とした臨床試験において認められた副作用		10%以上	1%～10%	1%未満	消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎	臨床検査	γ-GTP 増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中 Al-P 増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少	その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹	・国内第Ⅲ相臨床試験において発現した因果関係が否定できない有害事象のうち 2%以上発現したもののについて、頻度の高い順に記載した。 ・シャーガス病を対象とした海外臨床試験において因果関係が否定できないグレード 3 以上の肝機能検査値異常が発現していることから設定した。 ・国内爪白癬患者を対象とした臨床試験において発現した因果関係が否定できない全ての有害事象を発現頻度別に記載した。
	10%以上	1%～10%	1%未満														
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎														
臨床検査	γ-GTP 増加	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中 Al-P 増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少														
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症、円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹														
9. 高齢者への投与	該当なし																
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後 3 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラット又はウサギにおいて、臨床曝露量（ラブコナゾールとして）を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響（骨格変異、骨化遅延、骨化不全等）、出生児に水晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等）及び生存率の低下が、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形（口蓋裂、小眼球症等）が認められている。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人は、本剤投与中の授乳を避けること。〔動物実験（ラット）で乳汁排泄が報告されている。〕	・動物実験において、重大な副作用が報告されているため、設定した。 ・動物実験において、本剤投与で乳汁中への移行が報告されているため、設定した。																
11. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない。）。	・小児等に対する使用経験はなく、安全性は確立されていないため、設定した。																

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当なし
13. 過量投与	該当なし
14. 適用上の注意 患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。 (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 必要に応じて、やすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。	・内服薬の使用上の注意を参考に設定した。 ・爪白癬患者への一般的な指導として、設定した。
15. その他の注意	該当なし

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

CTD

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

佐藤製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

一般的名称（JAN）は、平成 27 年 12 月 15 日付薬生審査発 1215 第 1 号にて以下のとおり通知された。

JAN

（日本名）：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物

（英名）：Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate

化学名：

（日本名）：リン酸二水素({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-イル}オキシ)メチル —[(2*S*)-2,6-ジアミノヘキサン酸] —エタノール付加物

（英名）：

{{(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate

ホスラブコナゾール L - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル 100mg

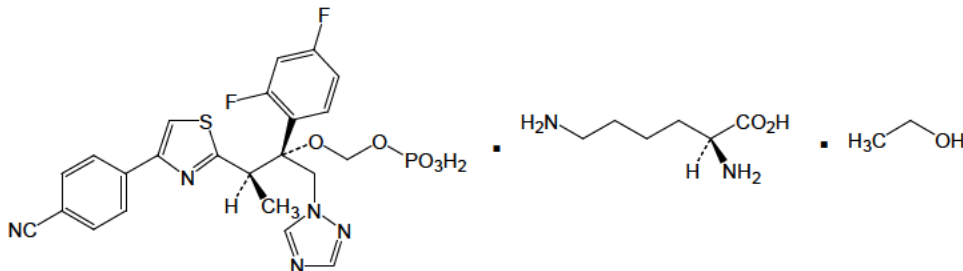
C T D

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の
指定審査資料のまとめ

佐藤製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	リン酸二水素({(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-イル}オキシ)メチル ー[(2 <i>S</i>)-2,6-ジアミノヘキサン酸] ーエタノール付加物 (別名：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	<適応菌種>皮膚糸状菌（トリコフィトン属） <適応症>爪白癬					
用法・用量	通常、成人にはラブコナゾールとして 100 mg（本剤 1 カプセル）を 1 日 1 回 12 週間経口投与する					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 製剤：ネイリンカプセル 100 mg（1 カプセル中ラブコナゾールとして 100 mg 含有）					
毒性	単回投与毒性試験					
	概略の致死量(mg/kg) ^a		経口			
	ラット ^b （雌雄）		>300			
	サル（雌雄）		>216			
	反復投与毒性試験					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日) ^a	無毒性量 (mg/kg/日) ^a	主な所見
	ラット	4 週	経口	20, 60, 200	20	≥60 mg/kg：APTT 延長、総コレステロール増加（雌）、甲状腺濾胞細胞肥大、副腎皮質細胞空胞増加 200 mg/kg：死亡（雄）、体重減少（雄）、赤血球数低下、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値低下、PT 延長、ALT 増加（雄）、総コレステロール増加、卵巣間細胞空胞増加
	ラット	13 週	経口	10, 30, 100, 300	30	≥100 mg/kg：死亡、体重減少、摂餌量減少、PT 延長、APTT 延長、総タンパク増加、グロブリン増加、総コレステロール増加、副腎皮質細胞空胞増加、卵巣間細胞空胞増加（雌）、甲状腺濾胞細胞肥大、下垂体好塩基性細胞肥大
ラット	26 週	経口	10, 30, 60	10	≥30 mg/kg：APTT 延長、グロブリン増加、総タンパクの増加、副腎皮質細胞空胞増加、甲状腺	

3

1.12 添付資料一覧

CTD第3部(モジュール3): 品質に関する文書

3.2.S 原薬

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)
3.2.S.1	3.2.S.1.1	Nomenclature
	3.2.S.1.2	Structure
	3.2.S.1.3	General Properties
3.2.S.2	3.2.S.2.1	Manufacturer(s)
	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.3	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics
	3.2.S.3.2	Impurities
3.2.S.4	3.2.S.4.1	Specification
	3.2.S.4.2	Analytical Procedures
	3.2.S.4.2.1	Description (Appearance)
	3.2.S.4.2.2	Identification by IR
	3.2.S.4.2.3	Particle Size
	3.2.S.4.2.4	Heavy Metals
	3.2.S.4.2.5	Residual Phosphoric Acid
	3.2.S.4.2.6	by GC
	3.2.S.4.2.7	Residual Solvent by HPLC
	3.2.S.4.2.8	Assay and Related Substances by HPLC (Method 1)
	3.2.S.4.2.9	Related Subsatnce by HPLC (Method 2)
	3.2.S.4.2.10	Water Content
	3.2.S.4.2.11	
	3.2.S.4.2.12	Microbial Limits
	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures
	3.2.S.4.3.1	Identification by IR
	3.2.S.4.3.2	Particle Size
	3.2.S.4.3.3	Residual Phosphoric Acid
	3.2.S.4.3.4	Residual Solvents by GC
	3.2.S.4.3.5	Residual Solvent by HPLC
	3.2.S.4.3.6	Related Substances by HPLC (Method 1)
	3.2.S.4.3.7	Related Substance by HPLC (Method 2)
	3.2.S.4.3.8	Water Content
	3.2.S.4.3.9	Assay by HPLC
	3.2.S.4.3.10	
	3.2.S.4.3.11	

	3.2.S.4.3.12	Microbial Limits
	3.2.S.4.4	Batch Analyses
3.2.S.5	3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions
	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
	3.2.S.7.3	Stability Data

3.2.P 製剤

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌・その他	評価/参考資料の別
3.2.P.1	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product		—		国内	—	評価資料
3.2.P.2	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product				国内	—	評価資料
	3.2.P.2.2	Drug Product				国内	—	評価資料
	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development				国内	—	評価資料
	3.2.P.2.4	Container Closure System				国内	—	評価資料
	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes				国内	—	評価資料
3.2.P.3	3.2.P.3.1	Manufacturer(s)				国内	—	評価資料
	3.2.P.3.2	Batch Formula				国内	—	評価資料
	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls				国内	—	評価資料
	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates				国内	—	評価資料
	3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation				国内	—	評価資料
3.2.P.4	3.2.P.4.1	Specifications – Excipient		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.4.2	Analytical Procedures - Excipient		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures - Excipient		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.4.4	Justification of Specifications - Excipient		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.4.6	Novel Excipients		—		国内	—	評価資料
3.2.P.5	3.2.P.5.1	Specification(s)		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2	Analytical Procedures		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.1	Description				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.2	Identification (Infrared Spectrophotometry)				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.3	Assay and Related Substances by HPLC				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.4	Dissolution				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.5	Uniformity of Dosage Units (Mass Variation)				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.2.6	Microbial Limits				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.3.1	Identification (Infrared Spectrophotometry)				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.3.2	Assay and Related Substances by HPLC				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.3.3	Dissolution				国内	—	評価資料

	3.2.P.5.3.4	Microbial Limits				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.4	Batch Analyses				国内	—	評価資料
	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities		—		国内	—	評価資料
	3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)				国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6	Reference Standards or Materials		—		国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7	Container Closure System		—		国内	—	評価資料
3.2.P.8	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion				国内	—	評価資料
	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment				国内	—	評価資料
	3.2.P.8.3	Stability Data				国内	—	評価資料
	3.2.P.8.3 Appendix	Analytical Procedures Employed in the Stability Studies				国内	—	評価資料

3.2.A その他

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
該当なし								

3.2.R 各極の要求資料

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
該当なし								

3.3 参考文献

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
該当なし								

1.12 添付資料一覧

CTD第4部(モジュール4): 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
4.2.1.1		効力を裏付ける試験						
	4 2 1 1 1	試験番号: [REDACTED] 爪白癬由来株に対する各種抗真菌薬の <i>in vitro</i> 抗真菌活性の検討	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
	4 2 1 1 2	皮膚真菌症患者検体から分離された皮膚糸状菌および <i>Candida</i> 属菌に対する ravuconazole の <i>in vitro</i> 抗真菌活性	山口英世, 池田文昭, 伊与田貴子, 他	—	—	—	日本医真菌学会雑誌 2014; 55: J157-J163	評価資料
	4 2 1 1 3	In Vitro Activity of a New Oral Triazole, [REDACTED] (ER-30346)	Fung-Tomc JC, Huczko E, Minassian B, et al	—	—	—	Antimicrobial agents and chemotherapy 1998; 42(2): 313-318	評価資料
	4 2 1 1 4	試験番号: [REDACTED] E1224: Inhibitory Effect of Ravuconazole on Ergosterol Biosynthesis in <i>Candida albicans</i> and <i>Candida krusei</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
	4 2 1 1 5	試験番号: [REDACTED] Effect of [REDACTED] on <i>T. mentagrophytes</i> dermatophytosis in guinea pigs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
	4 2 1 1 6	試験番号: [REDACTED] E1224: Effect of oral E1224 on systemic infection by <i>Candida albicans</i> in mice	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.2		副次的薬理試験						
	4 2 1 2 1	試験番号: [REDACTED] E1224: Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in HepG2 by Ravuconazole	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3		安全性薬理試験						
	4 2 1 3 1	試験番号: [REDACTED] <i>In Vitro</i> Pharmacology: [REDACTED] Profile – Study of [REDACTED] and [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
	4 2 1 3 2	試験番号: [REDACTED] E1224: Effects on Central Nervous Systems by Intravenous Administration in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
	4 2 1 3 3	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Effects on HERG/IKr Currents and Rabbit Purkinje Fiber Action Potentials	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料

4 2 1 3 4	試験番号: [REDACTED] [REDACTED] Effects on HERG/IKr Currents and Rabbit Purkinje-Fiber Action Potentials	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4 2 1 3 5	試験番号: [REDACTED] [REDACTED] and [REDACTED]: Effects on Cardiac Calcium and Sodium Ion Channel Currents	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4 2 1 3 6	試験番号: [REDACTED] Assessment of the Azole Antifungals Ravuconazole, Ravuconazole Prodrug, Itraconazole, Ketoconazole and Fluconazole in the Isolated, Perfused Rat Heart	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4 2 1 3 7	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: SINGLE-DOSE INTRAVENOUS CARDIOVASCULAR SAFETY PHARMACOLOGY STUDY IN DOGS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
4 2 1 3 8	試験番号: [REDACTED] E1224: Effects on Respiratory Function by Intravenous Administration in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4	該当なし	薬力学的薬物相互作用試験					

4.2.2 薬物動態試験

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
4.2.2.1		分析法及びバリデーション報告書						
	4.2.2.1.1	試験番号: [REDACTED] E1224: Method Validation for the Determination of E1224 and Ravuconazole in Rat and Monkey plasma by LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
	4.2.2.1.2	試験番号: [REDACTED] Validation of the Analytical Method for the Measurement of E1224 and Ravuconazole in Rat Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料

4.2.2.1.3	試験番号: [REDACTED] Additional Validation of the Analytical Method for the Measurement of E1224 and Ravuconazole in Rat Plasma for Change in the Lower Limit of Quantification	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4	試験番号: [REDACTED] Quantitative Determination of [REDACTED] in Rat and Dog EDTA Plasma by HPLC with UV Detection	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.5	試験番号: [REDACTED] Quantitative Determination of [REDACTED] and its prodrug [REDACTED] in dog EDTA plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.6	試験番号: [REDACTED] Validation of the Analytical Method for the Measurement of E1224 and Ravuconazole in Monkey Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	試験番号: [REDACTED] E1224: Pharmacokinetic Profile of E1224 and Ravuconazole after Single Oral and Intravenous Administrations to Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.2	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption, Distribution, and Excretion in Rats after Single Administration of ¹⁴ C-E1224	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.3	試験番号: [REDACTED] E1224: Pharmacokinetic Profile of E1224 and Ravuconazole after Single Oral and Intravenous Administrations to Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.4	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption and Excretion in Cynomolgus Monkeys after Single Administration of ¹⁴ C-E1224	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.5	試験番号: [REDACTED] E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats (4.2.3.2.1参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.6	試験番号: [REDACTED] E1224: A 13-week Oral Toxicity Study with A 5-week Recovery Period in Rats (4.2.3.2.2参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.7	試験番号: [REDACTED] E1224: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats (4.2.3.2.3参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2.8	試験番号: [REDACTED] E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Monkeys (4.2.3.2.4参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料

	4 2 2 2 9	試験番号: ████████ E1224: A 13-Week Oral Toxicity Study with a 6-Week Recovery Period in Monkeys (4 2 3 2 5参照)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 2 10	試験番号: ████████ E1224: A 39-Week Oral Toxicity Study in Monkeys (4 2 3 2 6参照)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3		分布						
	4 2 2 3 1	試験番号: ████████ Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption, Distribution, and Excretion in Rats after Single Administration of ¹⁴ C-E1224 (4 2 2 2 2参照)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 3 2	試験番号: ████████ Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption and Excretion in Cynomolgus Monkeys after Single Administration of ¹⁴ C-E1224 (4 2 2 2 4参照)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 3 3	試験番号: ████████ E1224: Absorption and Distribution in Pigmented Rats after Single Oral Administration of ¹⁴ C-E1224	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 3 4	試験番号: ████████ Ravuconazole: In Vitro Protein Binding of [¹⁴ C]Ravuconazole (Equilibrium Dialysis)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 3 5	試験番号: ████████ Ravuconazole: In Vitro Blood Cell Distribution of [¹⁴ C]Ravuconazole	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 3 6	試験番号: ████████ E1224: Placental Transfer and Excretion in Milk after Single Administration of [¹⁴ C]E1224 in Rats	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4		代謝						
	4 2 2 4 1	試験番号: ████████ Preclinical evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of ████████	██████████	██████████	—	海外	社内資料	評価資料
	4 2 2 4 2	Phosphonooxymethyl Prodrugs of the Broad Spectrum Antifungal Azole, Ravuconazole: Synthesis and Biological Properties	Ueda Y, Matiskella JD, Golik J, et al	—	—	—	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003; 13(21): 3669-3672	
	4 2 2 4 3	試験番号: ████████ Incubation of ████████ with microsomes derived from a panel of metabolically competent human cells	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価資料
	4 2 2 4 4	試験番号: ████████ Comparative Metabolism Study of [¹⁴ C]Ravuconazole using Cryopreserved Hepatocytes	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価資料
	4 2 2 4 5	試験番号: ████████ Biotransformation of [¹⁴ C] ████████ in bile duct cannulated rats	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価資料

4 2 2 4 6	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224 Metabolism in Rats after Single Administration of ¹⁴ C-E1224	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 4 7	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224 Metabolism in Monkeys after Single Administration of ¹⁴ C-E1224	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 4 8	試験番号: [REDACTED] E1224: Structural Analysis of E1224 Metabolites Produced by Urine in Monkey	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 4 9	試験番号: [REDACTED] Inhibitory Effect of Ravuconazole on Cytochrome P450 Isoforms Using Human Liver Microsomes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 4 10	試験番号: [REDACTED] RavuconazoleのCYP1A2, 3B6及び3A4に対するin vitro誘導能試験 (mRNA)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.5	排泄						
4 2 2 5 1	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption, Distribution, and Excretion in Rats after Single Administration of ¹⁴ C-E1224 (4 2 2 2 2参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 5 2	試験番号: [REDACTED] Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-E1224: Absorption and Excretion in Cynomolgus Monkeys after Single Administration of ¹⁴ C-E1224 (4 2 2 2 4参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 5 3	試験番号: [REDACTED] E1224: Placental Transfer and Excretion in Milk after Single Administration of [¹⁴ C]E1224 in Rats (4 2 2 3 6参照)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.6	該当なし	薬物動態学的薬物相互作用					
4.2.2.7		その他の薬物動態試験					
4 2 2 7 1	試験番号: [REDACTED] Substrates Recognition of [¹⁴ C]Ravuconazole by Various Drug Transporters	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 2 7 2	試験番号: [REDACTED] Inhibition Study of Ravuconazole on Various Drug Transporters	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
4.2.3.1		単回投与毒性試験						
	4 2 3 1 1	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Single-Dose Oral Toxicity Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Germany	海外	社内資料	評価資料

4 2 3 1 2	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: SINGLE-DOSE ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 1 3	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 1 4	試験番号: [REDACTED] E1224: Dose Escalation Oral Toxicity Study in Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4 2 3 2 1	試験番号: [REDACTED] E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 2	試験番号: [REDACTED] E1224: A 13-week Oral Toxicity Study with A 5-week Recovery Period in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 3	試験番号: [REDACTED] E1224: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 4	試験番号: [REDACTED] E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 5	試験番号: [REDACTED] E1224: A 13-Week Oral Toxicity Study with a 6-Week Recovery Period in Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 6	試験番号: [REDACTED] E1224: A 39-Week Oral Toxicity Study in Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 2 7	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: TWO-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Germany	海外	社内資料	評価資料

42328	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: TWO-WEEK ORAL RANGE-FINDING TOXICITY STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
42329	試験番号: [REDACTED] E1224: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	参考資料
423210	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Two-Week Intravenous Toxicity Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	In Vitro 試験						
423311	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND <i>Escherichia coli</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
423312	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND <i>Escherichia coli</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
423313	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND <i>Escherichia coli</i> II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
423314	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: CYTOGENETICS STUDY IN PRIMARY HUMAN LYMPHOCYTES	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料

	423315	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: CYTOGENETICS STUDY IN PRIMARY HUMAN LYMPHOCYTES	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2		In Vivo 試験						
	423321	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: MICRONUCLEUS EVALUATION OF A TWO-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
	423322	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: ORAL MICRONUCLEUS STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
	423323	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: INTRAVENOUS MICRONUCLEUS STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
	423324	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: ORAL DNA REPAIR STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
	423325	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: INTRAVENOUS DNA REPAIR STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4	該当なし	がん原性試験						
4.2.3.4.1	該当なし	長期がん原性試験						
4.2.3.4.2	該当なし	短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.3	該当なし	その他の試験						
4.2.3.5		生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1		受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
	423511	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: INTRAVENOUS STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2		胚・胎児発生に関する試験						
	423521	試験番号: [REDACTED] E1224: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
	423522	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
	423523	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: INTRAVENOUS STUDY OF EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RABBITS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

4 2 3 5 2 4	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: ORAL INVESTIGATIVE STUDY OF EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 5 2 5	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: TEN-DAY INTRAVENOUS RANGE-FINDING STUDY IN PREGNANT RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4 2 3 5 2 6	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: INTRAVENOUS STUDY OF EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4 2 3 5 2 7	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Thirteen-Day Oral Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4 2 3 5 2 8	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: THIRTEEN-DAY INTRAVENOUS RANGE-FINDING STUDY IN PREGNANT RABBITS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4 2 3 5 2 9	試験番号: [REDACTED] [REDACTED]: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4 2 3 5 3 1	試験番号: [REDACTED] E1224: An Oral Toxicity Study of Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
4 2 3 5 3 2	試験番号: [REDACTED] E1224: An Oral Dose Range Toxicity Study of Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4	該当なし	新生児を用いた試験					
4.2.3.6	該当なし	局所刺激性試験					
4.2.3.7	該当なし	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	該当なし	抗原性試験					
4.2.3.7.2	該当なし	免疫毒性試験					
4.2.3.7.3	該当なし	毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.4	該当なし	依存性試験					
4.2.3.7.5	該当なし	代謝物の毒性試験					
4.2.3.7.6	該当なし	不純物の毒性試験					
4.2.3.7.7	該当なし	その他の試験					
4 2 3 7 7 1	試験番号: [REDACTED] Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of E1224 in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料

	4 2 3 7 7 2	試験番号: [REDACTED], [REDACTED], and [REDACTED]: SINGLE-DOSE INTRAVENOUS AND ORAL INVESTIGATIVE STUDY IN RATS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	社内資料	参考資料
--	-------------	--	------------	------------	----------------	----	------	------

4.3 参考文献

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
4.3	4 3-1	Chapter 1 爪白癬治療を始めるために必要な基礎知識 "爪白癬の疫学" 及び "爪白癬の原因菌"	阿部真也 及び 金子健彦	—	—	—	ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編 メディカルレビュー社 2016; 44-55	—
	4 3-2	Potential of Ravuconazole and its Prodrugs as the New Oral Therapeutics for Onychomycosis	Yamaguchi H	—	—	—	Medical Mycology Journal 2016; 57(4): E93-E110	—
	4 3-3	病原性真菌の構造構築と生化学的特性:細胞壁, 脂質と二形性, 抗真菌剤の作用点	北島康雄	—	—	—	日本医真菌学会雑誌 2000; 41(4): 211-217	—
	4 3-4	第21章 内分泌系の毒性反応, 甲状腺(濾胞上皮細胞), 肝臓ミクロソーム酵素の誘導	Capen CC	—	—	—	Casarett & Doull's Toxicology 6th ed The Basic Science of Poisons キャサレット&ドールトキシコロジー サイエンティスト社 2004; 832-835	—
	4 3-5	Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives	Van Cauteren H, Lampo A, Vandenberghe J, et al	—	—	—	Mycoses 1989; 32 Supplement s1: 60-66	—
	4 3-6	Blood coagulation-related parameter changes in Sprague-Dawley (SD) rats treated with phenobarbital (PB) and PB plus vitamin K	Mochizuki M, Shimizu S, Kitazawa T, et al	—	—	—	The Journal of Toxicological Sciences 2008; 33(3): 307-314	—

1.12 添付資料一覧

CTD第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
5.3.1.1		バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書						
	5.3.1.1.1	BFE1224の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験(試験番号:BFE1224-030)			—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.1.1.2	BFE1224の健康成人を対象とした食事の影響試験(試験番号:BFE1224-060)			—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.1.1.3	5.3.3.1.3参照	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2		比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書						
	5.3.1.2.1	BFE1224の■剤とカプセル剤の日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験(試験番号:BFE1224-040)			—	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.3	該当なし	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
5.3.1.4		生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
	5.3.1.4.1	Validation report for method ■■■■■: Determination of ■■■■■ (RAV) and Its Prodrug (E1224 monolysine) in Human Plasma by LC/MS/MS(試験番号:■■■■■)	—			海外	社内資料	—
	5.3.1.4.2	LC-MS/MSによるヒト血漿中BFE1224未変化体及び活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.3	LC-MS/MSによるヒト血漿中BFE1224活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.4	ヒト血漿中BFE1224活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.5	ヒト血漿中BFE1224未変化体及び活性代謝物(ラブコナゾール)濃度分析法バリデーション(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.6	LC-MS/MSによるヒト尿中BFE1224未変化体及び活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.7	LC-MS/MSによるヒト尿中BFE1224の活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—
	5.3.1.4.8	LC-MS/MSによるヒト尿中BFE1224未変化体及び活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号:■■■■■)	—			国内	社内資料	—

5.3.1.4.9	ヒト肝中BFE1224活性代謝物(ラブコナゾール)測定法のバリデーション試験(試験番号: [REDACTED])	—	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	—
5.3.1.4.10	LC/MS/MS法によるヒト血漿中BFE1224の活性代謝物(ラブコナゾール)濃度測定法バリデーション(試験番号: [REDACTED])	—	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	社内資料	—

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌・その他	評価/参考資料の別
5.3.2.1	該当なし	血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.2	該当なし	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.3	該当なし	他のヒト生体試料を用いた試験報告書						

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌・その他	評価/参考資料の別
5.3.3.1		健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
	5.3.3.1.1	BFE1224の日本人健康成人男子を対象とした臨床第I相単回投与試験(試験番号:BFE1224-010)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.3.1.2	BFE1224の日本人健康成人男子を対象とした臨床第I相反復投与試験(試験番号:BFE1224-020)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.3.1.3	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential, Ascending, Single and Multiple Loading and Maintenance Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of E1224 Monolysine Salt Following Oral Administration to Healthy Subjects (試験番号:E1224-A001-002)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	海外	社内資料	参考資料
	5.3.3.1.4	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Multiple Loading and Maintenance Dose, Safety and Tolerability Study of E1224 Monolysine Salt Administered by Intravenous Infusion to Healthy Subjects (試験番号:E1224-A001-003)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2		患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
	5.3.3.2.1	5.3.5.1.1参照	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3		内因性要因を検討したPK試験報告書						
	5.3.3.3.1	肝機能障害者及び健康成人を対象としたBFE1224の薬物動態試験(試験番号:BFE1224-050)	[REDACTED]	[REDACTED]	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.4		外因性要因を検討したPK試験報告書						
	5.3.3.4.1	5.3.1.1.2参照	—	—	—	—	—	—

5.3.3.4.2	An Open-Label Study to Evaluate the Effect of E1224 on Cytochrome P450 Enzymes in Healthy Subjects Using a “Cocktail” of Tolbutamide, Omeprazole, Midazolam, Dextromethorphan, and Caffeine as an In Vivo Probe (試験番号: E1224-A001-004)			—	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.3	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of [REDACTED] in Healthy Male Volunteers (試験番号: [REDACTED])			—	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.4	Open-Label Non Randomized Study of the Effects of [REDACTED] on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Volunteers (試験番号: AI422-011)			—	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.5	健康被験者を対象としたレパグリニド、ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に対するBFE1224の影響を検討する薬物相互作用試験 (試験番号: BFE1224-070)			—	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5	該当なし	ポピュレーションPK試験報告書					

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
5.3.4.1		健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
	5.3.4.1.1	A Two-Tier Randomized, Double-Blind, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Influence of E1224 on Cardiac Repolarization Pharmacodynamics (QTc Interval) Following Infusion of Repeated Intravenous Doses to Healthy Subjects (試験番号: E1224-A001-006)			—	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.2	該当なし	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
5.3.5.1		申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
	5.3.5.1.1	BFE1224の爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験 (試験番号: BFE1224-210)	株式会社セレンファーマ		—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.5.1.2	爪白癬患者を対象としたBFE1224の二重盲検比較試験 (試験番号: SKS-11-01)	佐藤製薬株式会社		—	国内	社内資料	評価資料
	5.3.5.1.3	Phase I/II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-ranging Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of [REDACTED] in the Treatment of Onychomycosis (試験番号: AI422010)			—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2	該当なし	非対照試験報告書						

5.3.5.3	該当なし	複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.4		その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4.1		Phase 2 Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Study to Evaluate Three Oral E1224 Dosing Regimens and ██████████ for the Treatment of Adult Patients with ██████████ (試験番号: ██████████)	██████████	██████████	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.2		Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study of ██████████ and E1224 in Healthy Male Volunteers (試験番号: ██████████)	██████████	██████████	—	海外	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書(該当なし)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
5.3.7	5.3.7.1	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-030)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.2	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-060)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.3	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-040)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.4	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-010)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.5	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-020)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.6	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-050)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.7	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-210)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.8	患者データ一覧表(試験番号:SKS-11-01)	—	—	—	—	—	—
	5.3.7.9	患者データ一覧表(試験番号:BFE1224-070)	—	—	—	—	—	—

5.4 参考文献

項目	添付資料番号	タイトル(文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌・その他	評価/参考 資料の別
5.4	5 4-1	ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編	常深祐一郎, 宮地良樹 編	—	—	—	メディカルレビュー社. 2016; 44-62	—
	5 4-2	2011年次皮膚真菌症疫学調査報告	日本医真菌学会疫学調査 委員会(論文執筆者・委員 長 清佳浩)	—	—	—	Med Mycol J. 2015; 56(4): J129-J135	—
	5 4-3	爪真菌症診療マニュアル	渡辺晋一 編	—	—	—	南江堂. 2005; 1-21	—
	5 4-4	Guidelines for treatment of onychomycosis	Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists	—	—	—	Br J Dermatol. 2003; 148(3): 402-410	—
	5 4-5	日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン	渡辺晋一, 望月隆, 五十棲 健ほか	—	—	—	日皮会誌. 2009; 119(5): 851-862	—
	5 4-6	本邦における足・爪白癬の疫学調査成績	渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅 沼廣幸ほか	—	—	—	日皮会誌. 2001; 111(14): 2101-2112	—

5 4-7	趾爪白癬に対する経口抗真菌薬の有効性および安全性についての臨床的検討—イトラコナゾールパルス療法・連続療法とテルビナフィン連続療法の3群間比較—	竹村司, 原弘之	—	—	—	西日皮膚. 2007; 69(4): 428-433	—
5 4-8	爪真菌症診療マニュアル	渡辺晋一 編	—	—	—	南江堂. 2005; 49-130	—
5 4-9	Potential of Ravuconazole and its prodrugs as the new oral therapeutics for onychomycosis	Yamaguchi H	—	—	—	Med Mycol J. 2016; 57(4): E93-E110	—
5 4-10	趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール(ITCZ)パルス療法至適用量・サイクル試験—1年間のフォローアップを含めて—	渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二ほか	—	—	—	日皮会誌. 2004; 114 (1): 55-72	—
5 4-11	Assessing treatment outcomes in toenail onychomycosis clinical trials	Werschler WP, Bondar G, Armstrong D	—	—	—	Am J Clin Dermatol. 2004; 5(3): 145-152	—
5 4-12	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending, multiple loading and maintenance dose, safety and tolerability study of E1224 administered by intravenous infusion to healthy subjects (試験番号: ██████████)	██████████	—	—	—	社内資料	—
5 4-13	Duble blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis	Evans EG, Sigurgeirsson B	—	—	—	BMJ. 1999; 318(7190): 1031-1035	—
5 4-14	Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies	Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al	—	—	—	J Am Acad Dermatol. 2013; 68(4): 600-608	—
5 4-15	ルコナック爪外用液5% 審査報告書	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	—	—	—	平成27年11月11日	—
5 4-16	Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses	Debruyne D, Coquerel A	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2001; 40 (6): 441-472	—
5 4-17	The clinical pharmacokinetics of itraconazole: An overview	Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al	—	—	—	Mycoses 1989; 32 Suppl 1: 67-87	—
5 4-18	Pharmacokinetics of Lamisil in humans	JC Jensen	—	—	—	J Dermatol Treat. 1990; 1 Suppl 2: 15-18	—
5 4-19	Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole	Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 1998; 63(3):332-341	—
5 4-20	Simulation of plasma ravuconazole pharmacokinetics following BFE1224 administration	██████████	—	—	—	社内資料	—
5 4-21	Plasma population pharmacokinetic modeling and simulation of BFE1224, a ravuconazole prodrug	██████████	—	—	—	社内資料	—
5 4-22	爪白癬	原田敬之	—	—	—	Med Mycol J. 2011; 52: 77-95	—

	5 4-23	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」の公表について	—	—	—	—	平成26年7月8日付事務連絡	—
--	--------	---	---	---	---	---	----------------	---

1.12 添付資料一覧

提出すべき資料がない項目一覧

CTD第3部(モジュール3):品質に関する文書

項目番号	タイトル
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

CTD第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

項目番号	タイトル
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

CTD第5部(モジュール5):臨床試験報告書

項目番号	タイトル
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書