

審議結果報告書

平成 29 年 11 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ネイリンカプセル100 mg
[一 般 名] ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 1 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

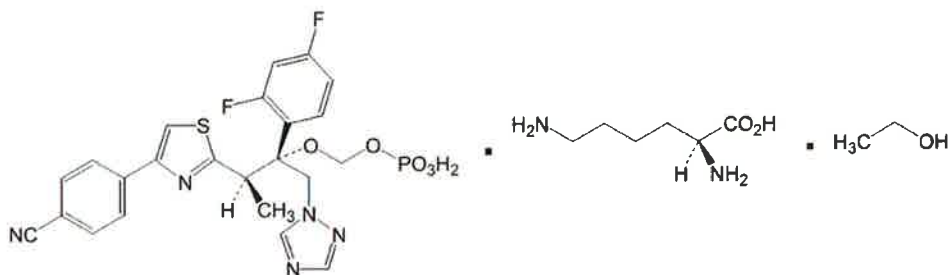
平成 29 年 10 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ネイリンカプセル 100 mg
[一般名] ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{23}H_{20}F_2N_5O_5PS \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_6O$

分子量 : 739.73

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-ジアミノヘキサノ酸] 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

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、ネイリンカプセル 100 mg の爪白癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

<適応症>

爪白癬

[用法及び用量]

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 8 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ネイリンカプセル 100 mg
[一般名] ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤
[申請時の効能・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
[申請時の用法・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。

[目次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	40
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラブコナゾール（図 1）は、エーザイ株式会社において創製されたトリアゾール系抗真菌薬であり、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、抗真菌活性を示す。本剤の有効成分であるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（本薬、図 2）は、ラブコナゾールの生物学的利用率を高めるために、エーザイ株式会社により開発されたプロドラッグであり、経口投与後速やかに吸収され、体内で活性本体であるラブコナゾールに変換される。

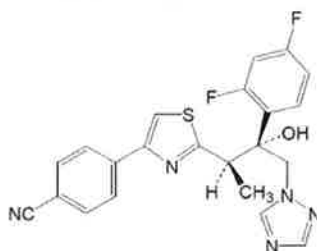


図 1 ラブコナゾールの構造式

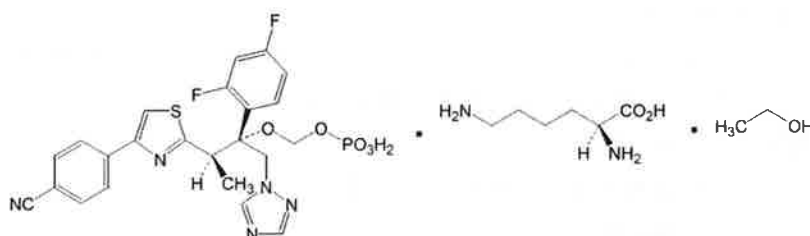


図 2 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物の構造式

爪真菌症は、皮膚糸状菌や *Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属等が爪甲や爪床に感染することにより発症するとされている。そのうち、皮膚糸状菌を原因菌とするものが爪白癬とされ、その主な原因菌は *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) 及び *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) である。爪白癬では、爪の混濁、変形等が認められ、病状が進行すると、爪甲肥厚や鉤彎症を伴い、疼痛や歩行困難等を生じる (Med Mycol J 2011; 52: 77-95)。本邦では、爪白癬の適応を有する外用抗真菌剤として、エフィナコナゾール製剤及びルリコナゾール製剤が承認されている他、経口抗真菌剤として、イトラコナゾール製剤及びテルビナフィン塩酸塩製剤が承認されている。しかしながら、既存の経口抗真菌剤は肝障害及び血液障害の副作用を有すること、また薬物相互作用の問題により使用が制限されることから、新たな治療選択肢が望まれている。

本剤は、本薬を 169.1 mg（ラブコナゾールとして 100 mg）含有するカプセル剤であり、爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）の成績等を踏まえ、爪白癬患者における有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請が行われた。

2017年8月時点で、海外において、本剤を含め、本薬を含有する製剤が承認されている国及び地域はないが、独立非営利財団 DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) 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行われている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物は、

により MF 登録番号 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、融点、旋光度、pH、吸湿性及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は2つの不斉中心を有する。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験 [■、■、■ (HPLC)、■ (HPLC) 及び■ (HPLC 及びガスクロマトグラフィー)]、水分、■、微生物限度、定量法 [ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 (HPLC)、■ (HPLC) 及び■ (ガスクロマトグラフィー)] が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	5°C	—	ポリエチレン袋 (二重) +アルミ	24 カ月
加速試験	パイロット3ロット	25°C	60%RH	ニウムラミネート袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウムラミネート袋に入れ、2～8°Cで保存する時、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定とされている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤である。製剤には、ヒプロメロースカプセル、酸化マグネシウム及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■、■、■、■、■及び■からなる工程により製造される。■、■及び■にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、■、■及び■を特定。
- ■に基づく重要工程パラメータの特定。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験 [] (HPLC)]、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25℃	60%RH	PTP（ポリプロピレン/アルミニウム）+アルミビロー	24 カ月
	実生産3ロット ^{a)}				6~18 カ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	実生産3ロット ^{a)}				6 カ月

a) []

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレン/アルミニウム）及びアルミニウム袋に包装し、室温保存する時、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験において検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗真菌活性 (CTD 4.2.1.1.1~4.2.1.1.3)

[] 年に国内で分離された、爪白癬患者由来の皮膚糸状菌 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表3)。

表3 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC ₉₀ (MIC 範囲) (µg/mL)				
	ホスラブコナゾール ^{a)}	ラブコナゾール	FLCZ	ITCZ	テルビナフィン
<i>T. rubrum</i> (42)	4 (0.06 - 4)	0.06 (≤0.03 - 0.25)	4 (0.25 - 8)	0.06 (≤0.015 - 0.12)	0.03 (≤0.004 - 0.03)
<i>T. mentagrophytes</i> (10)	8 (0.12 - 8)	0.06 (≤0.03 - 0.12)	4 (0.5 - 4)	0.06 (≤0.015 - 0.12)	0.015 (≤0.004 - 0.03)

MIC : *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の菌株において 80%以上の発育阻止が認められる最小濃度と定義

MIC₉₀ : 測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲 : 各菌株における MIC の範囲

a) 本薬として添加

また [] 年から [] 年までに国内皮膚真菌症患者の鱗屑又は爪切片から分離された臨床分離株 (皮膚糸状菌 4 菌種 73 株及び *Candida* 属菌 4 菌種 18 株) に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌 : M38-A2、酵母用真菌 : M27-A3) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表4)。

表 4 国内皮膚真菌症患者由来の臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)		MIC ₉₀ (MIC 範囲) (μg/mL)		
		ラブコナゾール	ITCZ	テルビナフィン
皮膚糸状菌	<i>T. rubrum</i> (51)	0.06 (≤0.03 - 0.12)	≤0.03 (≤0.03 - 0.06)	0.015 (≤0.004 - 0.03)
	<i>T. mentagrophytes</i> (20)	0.06 (≤0.03 - 0.06)	≤0.03 (≤0.03)	0.015 (≤0.004 - 0.03)
	<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	— (≤0.03)	— (≤0.03)	— (0.015)
	<i>Microsporum canis</i> (1)	— (≤0.03)	— (≤0.03)	— (0.015)
<i>Candida</i> 属	<i>Candida albicans</i> (11)	≤0.03 (≤0.03)	0.06 (≤0.03 - 0.06)	>16 (1 - >16)
	<i>Candida parapsilosis</i> (5)	— (≤0.03)	— (0.03 - 0.12)	— (0.25 - 0.5)
	<i>Candida guilliermondii</i> (1)	— (0.25)	— (0.5)	— (2)
	<i>Candida pseudohaemulonii</i> (1)	— (≤0.03)	— (0.06)	— (>16)

—: 菌株数が 10 株未満のため、未算出。

MIC: 皮膚糸状菌では、80%以上の発育阻止が認められる最小濃度、*Candida* 属では、ラブコナゾール及び ITCZ については 50%以上の発育阻止、テルビナフィンについては 100%の発育阻止が認められる最小濃度と定義。

MIC₉₀: 測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度。

MIC 範囲: 各菌株における MIC の範囲 (同一の MIC の場合は 1 点のみ記載)

さらに、各種病原真菌 (26 菌属 250 菌株) に対する各被験薬の抗真菌活性が NCCLS の抗真菌薬感受性試験法 (M27-A) を一部変更したマクロ液体希釈法又は寒天平板希釈法により検討された (表 5)。

表 5 主な病原真菌に対する抗真菌活性

菌種 (株数)		MIC 範囲 (μg/mL)			
		ラブコナゾール	ITCZ	FLCZ	AMB
皮膚糸状菌	<i>Trichophyton</i> 属 (13) ^{a)}	≤0.008 - 0.13	≤0.008 - 0.13	0.25 - 32	0.25 - 1
	<i>Microsporum canis</i> (4)	≤0.008, 0.03	≤0.008, 0.06	0.5, 4	0.13, 0.25, 0.5
	<i>Microsporum gypseum</i> (4)	0.015, 0.03, 0.06	0.03, 0.06	32, >64	0.5, 1
	<i>Epidermophyton floccosum</i> (4)	0.015, 0.03	≤0.008, 0.015	1, 2, 4	0.06, 0.13
酵母様真菌	<i>Candida albicans</i> (34)	0.002 - 0.5	0.008 - 0.25	0.25 - 16	0.25 - 1
	<i>Candida tropicalis</i> (34)	0.008 - >16	0.03 - >16	≤0.13 - >64	≤0.03 - 1
	<i>Candida glabrata</i> (16)	0.12 - >16	0.25 - >16	1 - >64	0.12 - 1
	<i>Candida krusei</i> (16)	0.13 - 0.5	0.25 - 1	8 - >64	0.5 - 1
	<i>Candida parapsilosis</i> (11)	≤0.008 - 0.25	0.06 - 0.25	0.5 - 8	0.12 - 0.5
	<i>Candida kefyr</i> (9)	≤0.008	≤0.008 - 0.06	0.25 - 1	0.06 - 1
	<i>Candida stellatoidea</i> (7)	≤0.008 - 0.015	≤0.008 - 0.03	≤0.13 - 0.25	0.06 - 0.12
	<i>Candida guilliermondii</i> (2)	0.015, 0.06	0.13, 0.25	2	0.13
	<i>Candida lusitanae</i> (3)	0.004, 0.008	0.03, 0.06	≤0.13, 0.25, 0.5	0.13, 0.25
	<i>Cryptococcus neoformans</i> (32)	≤0.001 - 0.03	≤0.001 - 0.06	≤0.12 - 8	≤0.03 - 0.25
	<i>Malassezia furfur</i> (8) ^{b)}	0.015 - 0.03	0.06 - 0.25	1 - 16	0.25 - 2
	<i>Rhodotorula</i> 属 (2)	0.25, 2	4, >16	>64	0.25, 0.5
	<i>Trichosporon beigelii</i> (2)	≤0.008, 0.13	0.015, 0.06	≤0.13, 4	0.06, 1
	その他糸状菌	<i>Aspergillus</i> 属 (16) ^{c)}	0.06 - 2	0.06 - 1	>64
<i>Pseudallescheria boydii</i> (6)		0.03 - >16	0.5 - >16	2 - >128	1 - 8
<i>Acremonium strictum</i> (1)		0.06	0.25	8	1
<i>Fusarium</i> 属 (4)		2, >16	>16	>64	0.5, 1, 2
<i>Paecilomyces variotii</i> (3)		0.03, 0.06, 0.25	≤0.008	16, 64	0.06, 0.13
<i>Penicillium</i> 属 (1)		≤0.008	≤0.008	4	0.13

MIC: ラブコナゾール、ITCZ、FLCZ では 80%以上の発育阻止が認められる最小濃度、AMB では 100%の発育阻害が認められる最小濃度と定義。

MIC 範囲: 各菌株における MIC の範囲 (同一の MIC の場合は 1 点のみ記載)。また菌株数が 5 株未満の場合、個々の MIC 値を記載。

a) *T. rubrum* (4 株)、*T. mentagrophytes* (4 株)、*T. tonsurans* (3 株) 及び *T. verrucosum* (2 株)

b) 当該菌種における MIC は 100%の発育阻害が認められる最小濃度と定義。

c) *A. fumigatus* (6 株)、*A. flavus* (5 株)、*A. niger* (4 株) 及び *A. nidulans* (1 株)

3.1.2 作用機序 (CTD 4.2.1.1.4)

メバロン酸塩を基質としたエルゴステロール生合成に対する各被験薬の阻害作用について、*Candida albicans* (IFM49971 株) 及び *Candida krusei* (IFM51973 株) から調製した細胞抽出液を用いて、エルゴステロールの生成量を指標に検討された (表 6)。他のアゾール系抗真菌薬と同様、ラブコナゾールは、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、抗真菌作用を示すと説明されている。

表6 *Candida albicans* 及び *Candida krusei* のエルゴステロール生合成に対する各被験薬の阻害活性

菌種	IC ₅₀ (nmol/L)		
	ラブコナゾール	ITCZ	FLCZ
<i>Candida albicans</i> (IFM49971 株)	3.8 [2.5, 5.7]	5.3 [3.0, 9.4]	11 [7.1, 17]
<i>Candida krusei</i> (IFM51973 株)	11 [11, 11]	13 [11, 15]	110 [50, 230]

3回の独立した試験の平均値 [95%信頼区間]

3.1.3 *in vivo* 抗真菌活性 (CTD 4.2.1.1.5, 4.2.1.1.6)

雄性モルモットの背部を剃毛及び損傷させた後、*T. mentagrophytes* を皮膚表面に擦り込むことにより作成した *T. mentagrophytes* 皮膚感染モルモットに、菌接種直後よりラブコナゾール (20、30、60 mg/kg/日)、テルピナフィン (75 mg/kg/日)、又は溶媒 (0.5% Tween 80 含有 2% メチルセルロース溶液) が 1 日 1 回 9 日間経口投与され、菌接種 10 日後の感染局所の臨床症状改善率及び感染局所体毛の菌陰性化率が検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表7 モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌モデルにおける臨床症状改善率及び菌陰性化率

	ラブコナゾール (mg/kg/日)			テルピナフィン (75 mg/kg/日)
	20	30	60	
臨床症状改善率 ^{a)} (%)	22.4	16.5	42.9	80.0
菌陰性化率 ^{b)} (%)	55.2	75.8	81.8	96.4

ー：該当なし、溶媒との比較

各群 5 例 (非投与群は 2 例、ラブコナゾール 60 mg/kg/日投与群は 3 例)

a) 臨床症状改善率は、感染した皮膚領域の局所的変化をスコア化した臨床スコアをもとに評価した。

臨床症状改善率 = 100 - (100 × 各投与群の臨床スコアの平均値 / 溶媒投与群の臨床スコアの平均値)

b) 菌陰性化率 = 100 - (100 × 各投与群の菌陽性毛数の平均値 / 溶媒投与群の菌陽性毛数の平均値)

また、*Candida albicans* を静脈内投与した *Candida albicans* 全身感染症マウス (各群 10 例) に、感染 1 時間後より本薬 (ラブコナゾールとして 1.25、2.5 又は 5 mg/kg/日)、FLCZ (1.25、2.5 又は 5 mg/kg/日)、VRCZ (2.5、5 又は 10 mg/kg/日)、又は溶媒 (水) が 1 日 1 回 3 日間経口投与され、感染 14 日後の生存率が検討された。その結果、本薬投与群 (1.25、2.5 又は 5 mg/kg/日) の生存率はそれぞれ 30%、70%、100%、FLCZ 投与群 (1.25、2.5 又は 5 mg/kg/日) の生存率はそれぞれ 40%、70%、90%、VRCZ 投与群 (2.5、5 又は 10 mg/kg/日) の生存率はそれぞれ 10%、30%、20% であり、マウス *Candida albicans* 全身感染症モデルに対し、本薬は FLCZ と同様であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト肝癌由来 HepG2 細胞におけるコレステロール生合成阻害作用 (CTD 4.2.1.2.1)

ヒト肝癌由来 HepG2 細胞における、ラブコナゾール及び ITCZ のコレステロール生合成阻害作用が、細胞内のコレステロール量を指標に、薄層クロマトグラフィーにより検討された。その結果、ラブコナゾール及び ITCZ は濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.36 及び 0.35 µmol/L であった。

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル等に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.3.1)

ラブコナゾール (10 µmol/L) 及びホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 (13 µmol/L) の各種受容体 (27 種)、イオンチャネル (4 種)、トランスポーター (5 種) に対する特異的リガンド結合抑制作用、並びに 4 種の酵素阻害作用が検討された。その結果、ラブコナゾール及びホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物はいずれのリガンド結合又は酵素反応に対しても特段の阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.7、4.2.1.3.8、参考 CTD 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬、ラブコナゾール又はホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物の影響が検討された (表 8)。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬及び投与量又は濃度	投与経路	所見
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	FOB 法	本薬: ホスラブコナゾールとして 0、3、16、80 mg/kg (媒体対照: 5%グルコース)	静脈内	80 mg/kg 群では投与後に、一過性の体温低下が認められた (投与後 0.5、1、及び 2 時間で媒体対照と比較してそれぞれ -1.73、-1.47、-1.05°C)。
心血管系	HEK293 細胞 (各濃度 3~4 標本) a)	hERG 電流	ラブコナゾール: 1、3、10 µmol/L ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物: 10、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10 µmol/L) : それぞれ 21.7%、45.2%、71.0%阻害。
	ウサギブルキンエ繊維 (各濃度 3 標本) a)	ブルキンエ線維活動電位	ラブコナゾール: 3、10、30 µmol/L ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物: 3、10、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (3、10、30 µmol/L) : 50%再分極時活動電位持続時間をそれぞれ 12%、26%、38%阻害。
	HEK293 細胞 (各濃度 4~5 標本) a)	L 型 Ca チャネル電流、T 型 Ca チャネル電流、Na チャネル電流	ラブコナゾール: 1、3、10 µmol/L ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物: 1、3、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10 µmol/L) : L 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 19.6%、41.1%、74.6% 阻害。 T 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 13.6%、21.6%、35.5%阻害。 周波数 1 Hz において、Na チャネル電流をそれぞれ 4.9%、8.9%、17.6%阻害したが、阻害作用は周波数に依存しなかった。 ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 (1、3、10 µmol/L) : L 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 17.1%、26.8%、31.0%阻害。 T 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 2.1%、5.9%、17.1%阻害。 周波数 1 Hz において、Na チャネル電流をそれぞれ 0.8%、3.7%、7.7%阻害し、周波数 (4 Hz) において Na チャネル電流をそれぞれ 1.6%、7.0%、14.1%阻害した。
	ラット摘出心臓 (各濃度 4 又は 8 標本) a)	心拍数、冠動脈血流量、左心室圧-容積関係	ラブコナゾール: 0.3、1、3 µmol/L ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物: 0.3、1、3、10 µmol/L (媒体対照: 0.04% ジメチルスルホキシド又は 2.5%イオン交換水含有 Krebs-Henseleit 灌流液)	<i>in vitro</i>	ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 (10 µmol/L) : 収縮末期圧力をわずかに減少させたが (媒体対照の 81.9%)、収縮末期容積、心拍数及び冠動脈血流量に影響しなかった。
	ビーグル犬 (1 群雌雄各 3 例)	テレメトリー法	ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 : ホスラブコナゾールとして 0、50、100 mg/kg (媒体対照: 5%デキストロース)	静脈内	50 及び 100 mg/kg 投与群 : 用量依存的な嘔吐/吐物及び流涎、一過性の心拍数の上昇 (それぞれベースラインの約 170%、約 190%まで上昇)、アシドーシスを認めた。 100 mg/kg 投与群 : 軟便/粘液便及び QT 間隔の変化 [投与開始 30 分間: QT 間隔の短縮 (約 13 msec)、投与終了後 20 分まで: QT 間隔の延長 (約 17 msec)]
呼吸系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	1 回換気量、呼吸数、分時換気量	本薬: ホスラブコナゾールとして 0、3、16、80 mg/kg (媒体対照: 5%グルコース)	静脈内	80 mg/kg 投与群の投与後 2 及び 8 時間に 1 回換気量の増加が認められたが、呼吸数及び分時換気量に対する作用は認められなかった。

a) 非 GLP 下で実施

申請者は、安全性薬理試験の概要について、以下のように説明している。

心血管系について、イヌを用いた単回静脈内持続投与試験において、ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物はホスラブコナゾールとして 50 mg/kg まで影響は認められず、血漿中ラブコナゾール

ルの雌雄平均の C_{max} (20.7 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒト臨床曝露量 (C_{max})¹⁾ の 1.9 倍であった。ラットに対し、本薬をホスラブコナゾールとして 80 mg/kg を静脈内投与時に一過性の体温低下が認められたものの、中枢神経系のその他の項目には変化は認められなかった。呼吸系について、ラットを用いた単回静脈内投与試験において、本薬はホスラブコナゾールとして 80 mg/kg まで影響は認められなかった。なお、ラットに本薬をホスラブコナゾールとして 80 mg/kg 静脈内投与した時のラブコナゾールの C_{max} [69.4 $\mu\text{g/mL}$ (CTD 4.2.3.2.10)] は、ヒト臨床曝露量 (C_{max})¹⁾ の 6.4 倍であった。

以上より、臨床使用時に、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 ラブコナゾールの抗真菌活性について

申請者は、ラブコナゾールの抗真菌活性について、以下のように説明している。

本邦における爪白癬の原因菌は、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* がほとんどであり (Med Mycol J 2011; 52: 77-95)、ラブコナゾールは、国内で臨床分離された爪白癬患者由来の皮膚糸状菌 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対し、*in vitro* 抗真菌活性を示した (3.1.1 参照)。また、*T. mentagrophytes* 皮膚感染モルモットにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状が改善し、用量依存的に感染局所体毛の菌陰性化率が上昇した (3.1.3 参照)。さらに、ラットに対し、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与した時、投与後 336 時間において全組織中で鉤爪の放射能濃度が最も高値を示し、ラブコナゾールは爪への貯留性が高いことが示されている (4.2.1 参照)。

以上より、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対するラブコナゾールの抗真菌活性は期待できると考える。

なお、本申請において、ラブコナゾールに対する皮膚糸状菌の耐性化及び他のアゾール系抗真菌薬との交差耐性は検討していないが、感受性の低下や交差耐性は現時点で報告されていない²⁾。

機構は、提出された資料から、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対するラブコナゾールの抗真菌活性は示されていると考える。ただし、低感受性株の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、爪白癬患者における本剤の有効性については、7.R.1 項に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルに本薬 (¹⁴C 標識体又は非標識体) を投与した時の PK が検討された。血漿中のラブコナゾール及びホスラブコナゾールの濃度の測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (定量下限：ラブコナゾール及びホスラブコナゾール：ラット 5～50 ng/mL、サル 25～50 ng/mL)、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、HPLC／放射能検出法及び HPLC／液体シンチレーション測定法、一部の *in vitro* 代謝試験におけるラブコナゾール及びホスラブコナゾールの濃度の測定には HPLC／紫外吸光度計 (定量下限：ラブコナゾール：20～50 ng/mL、ホスラブコナゾール：100 ng/mL) が用いられた。

¹⁾ 曝露量比は、ヒトに本剤 (ラブコナゾールとして 100 mg) を 1 日 1 回 12 週間投与した時のシミュレーションの結果 (C_{max} 10.9 $\mu\text{g/mL}$) を用いて算出された。

²⁾ 公表文献は、PubMed を用いて、「ravuconazole」、「dermatophyte」をキーワードとして 2017 年 11 月に検索された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3)

ラット (各雄 3 例) 及びサル (各雄 4 例) に本薬 1.7、5 及び 15 mg/kg を単回経口若しくは静脈内投与した時の血漿中のラブコナゾールの PK パラメータは、表 9 のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的 BA は、ラットで 57.0%~92.9%、サルで 55.6%~93.0%であった。なお、本薬を単回経口投与した時の血漿中ホスラブコナゾール濃度は、検討したいずれの用量及び測定時点においても定量下限未満であった。また、本薬の経口又は静脈内投与時のラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{inf} は、サルでは検討された用量範囲において概ね用量比例性を示したが、ラットでは用量比を上回る増加を示した。ラットで用量比を上回る増加を示した要因について、ラブコナゾールの代謝が飽和したためと考えられる、と申請者は説明している。

表 9 本薬を単回経口及び静脈内投与時のラブコナゾールの PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-t}^c)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	経口	1.7	3	0.08 ± 0.01	2.0 [0.5 - 2]	0.10 ± 0.03	$0.25, 0.82^b)$	2.12, 4.82 ^{b)}
		5	3	0.39 ± 0.01	1.0 [0.5 - 1]	1.28 ± 0.08	3.58 ± 1.63	20.6 ± 14.2
		15	3	1.33 ± 0.21	2.0 [1 - 2]	10.6 ± 0.96	16.5 ± 0.97	19.1 ± 6.02
	静脈内	1.7	3	0.14 ± 0.02	0.5 [0.5]	0.18 ± 0.02	0.29 ± 0.05	1.34 ± 0.21
		5	3	0.52 ± 0.04	0.5 [0.5]	1.38 ± 0.14	1.75 ± 0.26	4.29 ± 0.60
		15	3	1.98 ± 0.08	0.5 [0.5]	13.0 ± 0.49	17.6 ± 0.60	14.1 ± 2.46
サル	経口	1.7	4	0.22 ± 0.01	2.0 [2]	—	2.00 ± 0.23	6.11 ± 0.92
		5	4	0.90 ± 0.05	2.0 [2 - 4]	—	8.38 ± 0.30	4.87 ± 0.43
		15	4	2.49 ± 0.26	2.0 [2 - 4]	—	30.6 ± 2.01	9.31 ± 2.35
	静脈内	1.7	4	0.28 ± 0.03	2.0 [1 - 2]	—	3.69 ± 0.38	8.62 ± 1.49
		5	4	0.85 ± 0.06	1.5 [0.5 - 2]	—	9.27 ± 0.95	5.12 ± 0.20
		15	4	3.02 ± 0.15	2.0 [2 - 4]	—	39.4 ± 1.97	9.61 ± 1.92

平均値 \pm 標準誤差、—: 未検討

a) 中央値 [範囲]

b) 2 例

c) t は本薬 1.7、5 及び 15 mg/kg の用量についてそれぞれ 2、8 及び 24 時間

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2.7、4.2.2.2.10)

ラット (雌雄各 4 例) 及びサル (雌雄各 4 例) に本薬を反復経口投与した時の、血漿中のラブコナゾールの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} について、ラット及びサルでいずれの投与日にも用量依存的に増加し、ラットで雄と比較して雌で高値を示した。ラットにおける C_{max} 及び AUC_{0-24} の性差について、雌ラットにおける CYP の発現量が雄ラットと比較して 10~30%少ないこと (Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98) が要因の一つと考える、と申請者は説明している。ラットでは 30 mg/kg/日以上以上の投与群で投与 1 日目と比較して投与 91 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は減少傾向を示し、雌では投与 91 日目と比較して投与 182 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加傾向を示したが、10 mg/kg/日投与群では反復投与による明らかな影響は認められなかった。投与 1 日目と比較して投与 91 日目での曝露量の減少傾向は酵素誘導が、雌で認められた投与 91 日目と比較して投与 182 日目での曝露量の増加傾向は個体間変動が大きかったことが、それぞれの要因である、と申請者は説明している。

サルでは、雄の 30 mg/kg/日群で反復投与により C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加傾向を示したが、1 及び 5 mg/kg/日群では反復投与による明らかな影響は認められなかった。雄の 30 mg/kg/日群で反復投与により曝露量の増加傾向が認められたことについて、個体間変動が大きいたことが要因である、と申請者は説明している。

なお、ラット及びサルともに、血漿中ホスラブコナゾール濃度は全ての用量及び測定時点で定量下限未満であった。

表 10 本薬を反復経口投与時のラブコナゾールの PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	10	雌雄各 4	1 日目	1.58 ± 0.10	1.93 ± 0.25	1.0 [1]	1.0 [1]	7.14 ± 1.39	24.8 ± 2.40
			91 日目	1.45 ± 0.16	1.79 ± 0.23	1.0 [1]	2.0 [1-4]	8.03 ± 2.16	22.9 ± 1.64
			182 日目	1.61 ± 0.14	2.24 ± 0.19	1.0 [1]	2.0 [1-4]	9.28 ± 2.35	26.9 ± 2.01
	30	雌雄各 4	1 日目	4.76 ± 0.61	5.22 ± 0.47	1.0 [1]	1.0 [1-2]	36.6 ± 2.66	74.1 ± 9.87
			91 日目	3.84 ± 1.14	4.50 ± 1.72	1.0 [1]	3.0 [1-4]	25.0 ± 5.25	47.5 ± 12.6
			182 日目	4.08 ± 1.13	5.39 ± 1.18	1.5 [1-4]	3.0 [1-4]	26.7 ± 1.05	72.1 ± 12.8
	60	雌雄各 4	1 日目	7.06 ± 0.39	9.37 ± 3.63	1.5 [1-2]	3.0 [2-8]	82.9 ± 7.80	140.5 ± 33.6
			91 日目	4.78 ± 0.66	5.49 ± 2.38	2.0 [2-4]	3.0 [2-8]	46.6 ± 9.65	63.9 ± 11.2
			182 日目	5.68 ± 0.85	9.39 ± 2.84	1.5 [1-2]	3.0 [2-4]	48.2 ± 10.4	98.8 ± 29.0
サル	1	雌雄各 4	1 日目	0.23 ± 0.06	0.18 ± 0.04	2.0 [2]	2.0 [1-2]	1.60 ± 0.28	1.40 ± 0.24
			91 日目	0.28 ± 0.09	0.26 ± 0.01	1.5 [1-2]	1.0 [1-2]	2.00 ± 0.35	1.73 ± 0.22
			273 日目	0.26 ± 0.06	0.28 ± 0.03	2.0 [2]	1.0 [1-2]	2.09 ± 0.43	2.02 ± 0.29
	5	雌雄各 4	1 日目	1.48 ± 0.53	1.33 ± 0.45	2.0 [1-2]	2.0 [2-4]	14.3 ± 6.03	11.2 ± 2.94
			91 日目	1.45 ± 0.45	1.73 ± 0.36	2.0 [2]	2.0 [1-2]	18.9 ± 6.15	16.6 ± 6.02
			273 日目	1.59 ± 0.60	1.40 ± 0.65	2.0 [1-4]	2.0 [2-4]	19.7 ± 6.85	16.9 ± 9.27
	30	雌雄各 4	1 日目	7.90 ± 1.83	9.52 ± 5.34	6.0 [4-8]	4.0 [2-4]	136.3 ± 33.3	124.8 ± 45.4
			91 日目	11.5 ± 2.22	10.2 ± 2.50	4.0 [4]	4.0 [2-4]	185.6 ± 56.3	148.3 ± 10.9
			273 日目	14.8 ± 4.14	8.19 ± 0.13 ^{b)}	3.0 [2-4]	4.0 [4] ^{b)}	214.2 ± 82.5	151.6 ± 5.10 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 3 例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1~4.2.2.3.3)

アルビノラットに本薬の ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回静脈内 (雌雄各 3 例/時点) 又は経口 (雄 3 例/時点) 投与した時の放射能の組織内分布が検討された³⁾。雄ラットにおける組織内放射能濃度は、静脈内投与 0.25 時間後では肝臓、小腸、副腎、褐色脂肪、投与 6 時間後では脂肪、盲腸、副腎、肝臓、褐色脂肪の順で高値を示し、投与 24 時間後では副腎、投与 168 時間後では肝臓で放射能濃度が最も高値を示した。投与 336 時間後までに血液、赤血球、眼球、下顎腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、褐色脂肪、皮膚、骨格筋、大動脈、腸間膜リンパ節及び副睾丸を除く組織で検出限界未満であったが、脂肪、肝臓、副腎及び赤血球における放射能濃度は他の組織と比較して高値を示した。経口投与後の放射能濃度は、投与 1 時間後に胃で最も高値を示したことを除き、静脈内投与時と類似していた。また、経口投与後の鉤爪の放射能濃度は投与 6 時間後で最も高値を示し、投与 336 時間後でも残存していた。雌ラットにおける静脈内投与後の組織内分布は、雄ラットと類似していたが、投与 6 時間後の盲腸及び大腸を除く全組織の放射能濃度は雄より雌で高値を示し、また、投与 336 時間後でも検討された組織のうち、血漿、下垂体、甲状腺、盲腸及び大腸以外で放射能が検出され、副腎で最も高値を示した。

有色ラット (雄 3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与した時の放射能の組織内分布が検討された⁴⁾。放射能濃度は、皮膚では投与 14 日後、大動脈及び脂肪では投与 28 日後、血液では投与 56 日後で検出限界未満となった。眼球中放射能濃度は投与 1 及び 112 日後でそれぞれホスラブコナゾールとして 214 及び 7 ng eq./g であり、眼球における放射能の t_{1/2} は 81 日と推定された。以上より、ラブコナゾール又はその代謝物は眼組織でメラニンと結合することが示唆された。サルを用いた反復投

³⁾ 血漿、血液、赤血球、大脳、小脳、下垂体、延髄、脊髄、眼球、ハーダー腺、気管、甲状腺、下顎腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、褐色脂肪、坐骨神経、皮膚、骨格筋、骨髄、大腿骨、静脈、大動脈、腸間膜リンパ節、膀胱、胃、小腸、盲腸、大腸、(雄のみ) 前立腺、精巣、精嚢、副睾丸、(雌のみ) 乳腺、卵巣、子宮、及び (経口投与時のみ) 鉤爪について検討された。

⁴⁾ 血液、眼球、皮膚、大動脈及び脂肪について検討された。

与試験（4、13及び39週間）において、本薬投与によるメラニン含有組織（眼組織、皮膚等）に対する毒性所見は認められなかったこと（5.2.4、5.2.5及び5.2.6参照）、並びに臨床試験において大きな問題となる眼及び皮膚関連の副作用は認められなかったこと（7.1及び7.2参照）から、ラブコナゾール又はその代謝物のメラニン含有組織への分布が本剤の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

カニクイザル（各雄3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回静脈内又は経口投与336時間後の放射能の組織内分布が検討された⁵⁾。静脈内又は経口投与336時間後での放射能の組織内分布は類似しており、放射能濃度は副腎、肝臓の順で高値を示したが、投与336時間後の本薬の¹⁴C標識体由来する放射能は体内にほとんど残留していなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3.4、4.2.2.3.5）

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿タンパクとラブコナゾールの¹⁴C標識体（3～30 µg/mL）の結合率は、それぞれ95.0%～95.4%、94.5%～95.0%、98.3%～98.8%及び98.5%～99.0%であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの血液におけるラブコナゾールの¹⁴C標識体（3～30 µg/mL）の血球移行性について、血液/血漿中濃度比は、それぞれ0.616～0.627、0.755～0.764、0.625～0.643及び0.529～0.532であった。

4.2.3 胎盤通過性（CTD 4.2.2.3.6）

妊娠13及び18日のラット（各3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口投与時の放射能の組織分布が検討され、投与1～24時間後における母動物の血漿に対する胎児の放射能濃度比は、それぞれ0.74～1.32及び1.12～1.34であった。妊娠18日のラット胎児では、放射能は検討された全ての組織⁶⁾に分布し、いずれの組織でも投与6時間後に最高濃度に達した。認められた主要放射能は母体の血漿中と同様にラブコナゾールであった。

以上より、ラブコナゾールは胎盤を通過して、胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2及び4.3.3項での検討結果より、ホスラブコナゾールの代謝経路は、図3のとおりと推定された。

⁵⁾ 血漿、血液、大脳、眼球、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、皮膚、骨格筋、骨髄、脂肪及び精巣について検討された。

⁶⁾ 血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1~4.2.2.4.4)

精製ヒト胎盤 ALP 溶液 (ALP 活性として 50, 500 及び 2,000 U/L) 中に、ホスラブコナゾール (20 µg/mL) を添加した時、ホスラブコナゾールはラブコナゾールに速やかに代謝され、ホスラブコナゾールの $t_{1/2}$ は、それぞれ 26 分、2.5 分及び 2.5 分未満であった。また、ホスラブコナゾールはエチレンジアミン四酢酸の存在下で、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿中で安定であった。これらの結果より、ホスラブコナゾールのラブコナゾールへの変換には ALP が関与することが示唆された。

ラット、サル及びヒトの肝細胞にラブコナゾールの ^{14}C 標識体 (1, 3 及び 10 µmol/L) を添加した時の代謝物が検討された。その結果、ヒトの肝細胞では RM16、MM7 又は m05 及び未同定化合物が検出され、ヒト特有の代謝物は認められなかった⁸⁾。

ヒトにおけるラブコナゾールの代謝に関与する CYP アイソザイムの検討を目的として、ヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 発現系及びラブコナゾール (10 µmol/L) を 1 及び 3 時間インキュベートした結果、これらの CYP 発現系ではラブコナゾールは代謝されなかった。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.5~4.2.2.4.7)

胆管カニューレ挿入ラット (各雄 3 例) に、ホスラブコナゾールの ^{14}C 標識体 (80 mg/kg) を単回経口又は静脈内投与時の、血漿、胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。結果は以下のとおりであった。

- 投与 24 時間後の血漿中では、経口投与時には主にラブコナゾールの他、RM14、RM15、m03/RM16、m06、MM10、m12、M11 及び未同定化合物が、静脈内投与時には主にラブコナゾール及び M11 の他、RM14、RM15、m03/RM16、m06、MM10、m12 及び未同定化合物が、それぞれ検出された。
- 投与 24 時間後までに、胆汁中では、経口投与時には主に RM14 の他、ラブコナゾール、RM15、m03/RM16、m05、m06、m07、MM10、未同定化合物等、静脈内投与時には主に RM14 及び RM15 の他、未変化体、ラブコナゾール、m03/RM16、m05、m06、m07、MM10、未同定化合物等が検出された。
- 投与 24 時間後までの尿中では、経口又は静脈内投与で m14、m15、m16、未同定化合物等が検出された。
- 経口又は静脈内投与 24 時間後までの糞中では、主にラブコナゾールが検出された。

胆管カニューレ未挿入ラット (血漿、肝臓、腎臓及び皮膚：各雄 3 例/時点、尿、糞及び胆汁：各雄 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を単回経口又は静脈内投与した時の、血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。結果は以下のとおりであった。

- 経口投与 1~24 時間後又は静脈内投与 15 分~24 時間後のいずれかの時点において、血漿、肝臓及び腎臓中で M4 及び M11、皮膚中で M11 が検出された。
- 経口又は静脈内投与 24 時間後までに胆汁中で M4、RM14、RM15、RM16 及び RM17 が、投与 48 時間後までに尿中で M4、並びに糞中で M11 及び RM17 が、それぞれ検出された。
- ホスラブコナゾールは、経口投与時は血漿、組織及び排泄物中にいずれの時点でも検出されず、静脈内投与時は投与 15 分後の血漿、肝臓、腎臓及び皮膚中並びに投与 0~4 時間後の胆汁中に検出された。

⁸⁾ ラットの肝細胞では RM14、サルの肝細胞では 4-シアノフェニルグリオキシル酸、RM16、MM7 及び未同定化合物が認められた。

サル（各雄3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口又は静脈内投与時の、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。結果は以下のとおりであった。

- 経口投与1～24時間後又は静脈内投与5分～24時間後のいずれかの時点において、血漿中でM4、M11、MM7及び未同定化合物が検出された。
- 経口又は静脈内投与72時間後までに、尿中でM4、MM7、MM10及び未同定化合物、糞中でM4、MM7、M12、MM13及び未同定化合物が検出された。
- ホスラブコナゾールは、経口投与時には全ての試料及び測定時点で検出されず、静脈内投与時、投与1時間後まで血漿中で検出され、尿及び糞中には検出されなかった。

以上より、ラット及びサルに経口投与時、ホスラブコナゾールは血漿、肝臓、腎臓、皮膚、尿、糞及び胆汁中に認められず、血漿中の主要放射能はラブコナゾールであったことから、本薬は吸収過程でラブコナゾールに変換されることが示唆された、と申請者は説明している。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2）

ラット（雌雄各3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口投与時、投与168時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、雄でそれぞれ20.0%及び79.2%、雌でそれぞれ30.4%及び67.3%であり、単回静脈内投与した時の投与168時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、雄でそれぞれ26.9%及び75.8%、雌でそれぞれ30.7%及び68.5%であった。

胆管カニューレ挿入ラット（各雄3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口又は静脈内投与した時、投与48時間後までの尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率は、経口投与時でそれぞれ6.8%、8.1%及び66.0%、静脈内投与時でそれぞれ4.6%、0.3%及び94.5%であった。以上より、ラットでは胆汁を経由した糞中排泄が主要な排泄経路であることが示された。

サル（雄各3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口又は静脈内投与した時、投与336時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、経口投与時にそれぞれ46.6%及び48.4%、静脈内投与時にそれぞれ46.0%及び49.9%であり、いずれの投与経路でも尿中排泄率と糞中排泄率は同程度であった。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.5.3）

分娩後11日のラット（雌3例）に本薬の¹⁴C標識体15 mg/kgを単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は投与6時間後に最高値（22.67 µg eq./mL）を示した後、経時的に低下し、 $t_{1/2}$ は26.1時間であった。乳汁中のAUC_{inf}は血漿中の8.39倍であった。以上より、本薬又は代謝物は乳汁中に排泄されることが示された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用（CTD 4.2.2.4.9、4.2.2.4.10）

CYP分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の基質⁹⁾の代謝に対するラブコナゾール（0.05～10 µmol/L）の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。ラブコナゾールはCYP2C8、

⁹⁾ CYP1A2：フェナセチン、2B6：ブプロピオン、2C8：アモジアキン、2C9：ジクロフェナク、2C19：S-メフェニトイン、2D6：ブフロロール、3A：テストステロン及びミダゾラム

2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は、CYP2C8 で 2.69、CYP2C9 で 1.51、CYP2C19 で 7.49、CYP3A で 2.28 (テストステロン) 及び 1.07 (ミダゾラム) $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、CYP1A2、2B6、2D6 の基質の代謝に対して、検討された濃度範囲では明確な阻害作用を示さなかった。また、ラブコナゾール (10 $\mu\text{mol/L}$) は検討されたいずれの CYP 分子種に対しても、時間依存的な阻害作用を示さなかった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対するラブコナゾール (0.5 及び 2 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用がヒト肝細胞を用い、mRNA を指標として検討された。CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA はラブコナゾール (0.5 $\mu\text{mol/L}$) により、それぞれ 1.49、1.37 及び 1.47 倍、ラブコナゾール (2 $\mu\text{mol/L}$) により、それぞれ 3.49、2.71 及び 3.13 倍となり、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示した。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.7.1)

P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対するラブコナゾールの基質性が検討された。ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞におけるラブコナゾールの ¹⁴C 標識体の取込みは、野生株と同程度であった。また、ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたブタ腎臓由来細胞株 (LLC-PK1 細胞) におけるラブコナゾールの ¹⁴C 標識体の efflux 比は、それぞれ 1.3 及び 1.1 であり、野生株と同程度であった。以上より、ラブコナゾールは OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.7.2)

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質¹⁰⁾ の輸送に対するラブコナゾール (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。以下の検討から、ラブコナゾールは P-gp、BCRP、OCT2 を阻害することが示唆されたが、臨床用量におけるラブコナゾールの C_{max} (24.9 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) 及び非結合形分率 (1.2%) を踏まえると、臨床使用時において、ラブコナゾールによる OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞において、ラブコナゾールはそれぞれの基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値は 7.12 及び 1.14 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞において、ラブコナゾールは OCT2 の基質の取込みを阻害した (IC₅₀ 値: 2.80 $\mu\text{mol/L}$) が、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K の基質の取込みに対しては明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞の膜小胞において、ラブコナゾールは BSEP 基質の取込みに対して阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させたマウス近位尿管由来 S₂ 細胞において、ラブコナゾールはそれぞれの基質の取込みに対して阻害作用を示さなかった。

¹⁰⁾ P-gp : ジゴキシンの ³H 標識体、BCRP : プラズシンの ³H 標識体、OATP1B1 及び 1B3 : エストラジオール-17 β -D-グルクロニドの ³H 標識体、BSEP : タウロコール酸の ³H 標識体、OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸の ³H 標識体、OAT3 : エストロン-3-硫酸の ³H 標識体、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミンの ¹⁴C 標識体

¹¹⁾ 本剤 (ラブコナゾールとして 100 mg) 1 日 1 回 12 週間投与時のシミュレーション結果より算出。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬、ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物又はラブコナゾールの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験）が実施された。

なお、特に記載のない限り、溶媒には注射用水が用いられた。また、本薬及びホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物の投与量はホスラブコナゾールとしての投与量を示す。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3、参考：CTD 4.2.3.1.4）

ラット（各群雄 5 例）にラブコナゾール 0 [溶媒（ポリエチレングリコール 400）]、100、300 及び 900 mg/kg が単回経口投与され、死亡は認められなかった。100 mg/kg 以上の投与群では活動性低下等が認められた。

ラット（各群雌雄各 10 例）にホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 0（溶媒）、150、300 及び 400 mg/kg の用量で経口投与、又はラット（各群雄 5 例）にホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 0 [溶媒（5%デキストロース）]、40、80、165 及び 330 mg/kg の用量で静脈内投与された。経口投与では、400 mg/kg まで忍容性は良好であった。静脈内投与では、165 mg/kg 以上の群で活動性低下及び運動失調、330 mg/kg 群では痙攣、呼吸困難及び死亡が認められた。

以上より、ラットにおける経口投与時の概略の致死量はラブコナゾールについて 900 mg/kg 超、ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物について 400 mg/kg 超、静脈内投与時の概略の致死量はホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物について 330 mg/kg と判断された。

サル（雌雄各 1 例）に用量漸増法により本薬 22、72 及び 216 mg/kg が単回経口投与され、216 mg/kg まで忍容性は良好であった。以上より、サルにおける本薬の経口投与時の概略の致死量は 216 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週間）及びサル（4、13 及び 39 週間）を用いた反復経口投与試験が実施された。ラット及びサルでは主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び副腎（重量増加、皮質における空胞増加等）に影響が認められた。また、ラットでは消化管病変（胃のびらん／潰瘍等）、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び卵巣間細胞における空胞増加が認められた。肝臓に認められた所見（重量増加、肝細胞肥大及び空胞化）については、肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられること、及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大については肝薬物代謝酵素誘導に伴う二次的変化として知られていることから（Casarett&Doull's Toxicology 6th editon. McGraw-Hill Professional Publishing; 2001）、毒性学的意義の低い変化である、と申請者は説明している。

ラット 26 週間又はサル 39 週間投与時の無毒性量（ラット：10 mg/kg/日、サル：雄で 5 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日）におけるラブコナゾールの血漿中曝露量 [AUC₀₋₂₄：ラットで 9.3 µg·h/mL（雄）及び 26.9 µg·h/mL（雌）、サルで 19.7 µg·h/mL（雄）及び 2.0 µg·h/mL（雌）] は、臨床用量（ラブコナゾー

ルとして 100 mg/日) を日本人爪白癬患者に投与した際の定常状態における血漿中曝露量¹²⁾ (AUC₀₋₂₄: 115 µg·h/mL) の等倍未満であった。無毒性量設定の主な根拠となった所見(副腎皮質の空胞増加)は他のアゾール系抗真菌薬にも認められ、CYP 依存性ステロイド合成酵素阻害に起因すると考えられるが (Mycoses 1989; 32 suppl 1: 60-6)、所見の程度は軽微～軽度で回復性が認められ、本剤の臨床試験において副腎皮質機能低下を示唆する副作用は認められていないこと等から、当該所見に関連する安全性上の懸念は低いと申請者は説明している。

5.2.1 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)

ラット(各群雌雄各 10 例)に本薬 0(溶媒)、20、60 及び 200 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。200 mg/kg/日群では瀕死例(雄 3 例)が認められた。これらの動物では摂餌量の減少、体重減少、体温低下、活動性低下及び消化管病変(胃のびらん/潰瘍、十二指腸の穿孔性潰瘍等)が認められた。生存例において、60 mg/kg/日以上群では APTT の延長、血清中総コレステロールの増加、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び副腎皮質の空胞増加、200 mg/kg/日群では赤血球系パラメータへの影響(赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下等)、血清中 ALT の増加、副腎重量の増加、卵巣重量の増加及び卵巣間細胞における空胞増加が認められた。以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2)

ラット(各群雌雄各 10 例又は 16 例)に本薬 0(溶媒)、10、30、100 及び 300 mg/kg/日が 13 週間経口投与された(5 週間休薬による回復性評価を含む)。投与初期に死亡又は瀕死例(100 mg/kg/日群: 雌雄各 1 例、300 mg/kg/日群: 雄 8 例、雌 4 例)が認められた。これらの動物では摂餌量の減少、体重減少、活動性低下、体温低下、消化管病変(胃及び十二指腸のびらん/潰瘍等)が認められた。生存例では 10 mg/kg/日以上群で肝臓重量の増加、肝細胞肥大及び肝細胞空胞化、30 mg/kg/日以上群では APTT の延長、血清中総タンパクの増加、血清中グロブリンの増加及び被膜下肝臓細胞壊死、100 mg/kg/日以上群では体重増加抑制、PT の延長、血清中総コレステロールの増加、肝臓の肥大及び白色点、腺胃における赤色点、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、下垂体好塩基性細胞の肥大、副腎皮質の空胞増加及び卵巣における間細胞空胞増加、300 mg/kg/日群では副腎重量の増加、卵巣重量の増加、副腎束状帯におけるマクロファージが認められた。なお、投与終了時に認められた所見には回復性が認められた。

30 mg/kg/日群で認められた所見については、以下の点を踏まえると、本薬の投与の二次的な影響であり、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。

- APTT の延長、血清中総タンパク増加及び血清中グロブリンの増加は軽度であり、肝薬物代謝酵素誘導に伴う二次的変化として生じるとの報告があること (J Toxicol Sci 2008; 33: 307-14、Br J Exp Path 1973; 54: 222-8)
- 肝細胞壊死は軽度で被膜下に限定して認められることから、肝肥大に伴う循環障害に起因すると考えられ、同様の所見は肝薬物代謝酵素を誘導する他の化合物でも報告されていること (Food Chem Toxicol 1998; 36: 831-9)

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

¹²⁾ 日本人健康成人に本薬 100 mg を単回経口投与した時の AUC_{inf} を踏まえた AUC₀₋₂₄ (6.2.1.1 参照)

5.2.3 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3)

ラット (各群雌雄各 12 例) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 60 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。10 mg/kg/日以上以上の群では肝臓重量の増加、副腎重量の増加、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、30 mg/kg/日以上以上の群では APTT の延長、血清中総タンパクの増加、血清中グロブリンの増加、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、副腎皮質の空胞増加、60 mg/kg/日群では PT の延長、血清中アルブミンの増加、血清中総コレステロールの増加、血清中トリグリセリドの減少、肝臓肥大、被膜下肝細胞壊死、腎臓における近位尿管の褐色色素沈着及び硝子滴増加が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 サル 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.4)

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に本薬 0 (溶媒)、1、5 及び 30 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。5 mg/kg/日以上以上の群で肝細胞肥大、30 mg/kg/日群では無便、口角の亀裂、肝臓重量の増加、副腎重量の増加、肝臓肥大、副腎肥大、副腎皮質の空胞増加、精細管上皮の変性、口角における限局性過形成及び炎症性細胞浸潤が認められた。なお、精細管上皮の変性及び口角に認められた所見 (亀裂、限局性過形成等) については、サル 39 週間経口投与試験で認められなかったことから (5.2.6 参照)、本薬投与に起因する可能性は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 サル 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5)

カニクイザル (各群雌雄各 3 例又は 5 例) に本薬 0 (溶媒)、1、5 及び 30 mg/kg/日が 13 週間経口投与された (6 週間休薬による回復性評価を含む)。30 mg/kg/日群では体重増加抑制、軟便、血清中 ALT の増加、肝臓重量の増加、副腎重量の増加、肝臓肥大、副腎肥大、肝細胞肥大、副腎皮質の空胞増加、口角における限局性過形成及び潰瘍が認められた。なお、投与終了時に認められた所見は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 サル 39 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.6)

カニクイザル (各群雌雄各 4 例) に本薬 0 (溶媒)、1、5 及び 30 mg/kg/日が 39 週間経口投与された。30 mg/kg/日群では瀕死例 (雌 1 例) が認められた。この瀕死例はファスティングシンドローム¹³⁾ と判断されており本薬投与との関連は低いと申請者は説明している。5 mg/kg/日以上以上の群では肝細胞肥大、副腎皮質の空胞増加 (雄では 30 mg/kg/日群のみ)、30 mg/kg/日群では体重減少、血清中トリグリセリドの増加、肝臓重量の増加、副腎重量の増加、肝臓肥大、副腎肥大が認められた。以上より、無毒性量は雄で 5 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.5、4.2.3.3.2.1~4.2.3.3.2.5)

ラブコナゾール及びホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物の *in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として小核試験及び不定期 DNA 合成試験が実施された。ラブコナゾール及びホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物共に細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性、染色体異常試験では陽性であった。*in vivo* 試験はいずれも

¹³⁾ カニクイザルを含むマカク属のサルでは非特異的なストレス等により短期間の食欲不振及び急激な体重減少に続いて状態が悪化し、突然死を引き起こす場合があることが知られている (The laboratory primate. Elsevier; 2005)。

陰性であり、小核試験及び不定期 DNA 合成試験の最高用量（ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物：130 mg/kg 及び 252 mg/kg）を投与した際のラブコナゾールの血漿中曝露量¹⁴⁾（AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}）は臨床用量（ラブコナゾールとして 100 mg/日）を日本人爪白癬患者に反復投与した際の定常状態における血漿中曝露量¹⁵⁾を上回ると考えられることから、本薬は生体内において遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

5.4 がん原性試験

本剤は臨床使用において6カ月以上の投与が予定されていないことから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬、ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物又はラブコナゾールのラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験が実施された。ラット及びウサギともに胚・胎児に骨化への影響（頸肋、過剰肋骨、骨化遅延等）、ラット出生児に水晶体混濁等が認められた。本薬又はホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物を経口又は静脈内に投与した際の胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：0.2 mg/kg/日、ウサギ：4 mg/kg/日）におけるラブコナゾールの血漿中曝露量¹⁶⁾ [AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}：ラットで 1.41 µg·h/mL 及び 0.0744 µg/mL、ウサギで 22.2 µg·h/mL 及び 3.89 µg/mL] は、臨床用量（ラブコナゾールとして 100 mg/日）を日本人爪白癬患者に投与した際の定常状態における血漿中曝露量¹⁵⁾（AUC_{inf} 及び C_{max}：115 µg·h/mL 及び 10.9 µg/mL）の等倍未満であった。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌とし、妊娠可能な女性は本剤投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行うよう、添付文書において注意喚起する予定と説明している。

5.5.1 ラットを用いた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（CTD 4.2.3.5.1.1）

ラット（各群雌雄各 25 例）にホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物 0 [溶媒（5%デキストロース）]、25、50 及び 100 mg/kg/日の用量で雄には交配 2 週間前から交配期間を通じて剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで静脈内投与された。雌動物では 100 mg/kg/日群で死亡又は瀕死例が認められた。生存例では雌雄共に 25 mg/kg/日以上群で流産等の一般状態の異常、100 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。雌動物では 100 mg/kg/日群で性周期への影響（発情前期の短縮及び発情休止期の延長）が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。100 mg/kg/日群で認められた性周期への影響については、発情期の出現率、交配及び受胎能に影響を及ぼさなかったことから毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。

¹⁴⁾ 各 *in vivo* 遺伝毒性試験においてラブコナゾールの血漿中濃度は測定されていないが、ホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物の 2 週間静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2.10) で 80 mg/kg を投与した際の雌雄平均の血漿中曝露量 (AUC 及び C_{max}) は 338.2 µg·h/mL 及び 69.4 µg/mL であった。

¹⁵⁾ 日本人健康成人に本薬（ラブコナゾールとして 100mg）を単回経口投与時の血漿中曝露量（AUC_{inf}：115 µg·h/mL）を踏まえた AUC₀₋₂₄ 及び、爪白癬患者に本剤を 12 週間投与時のシミュレーション結果（C_{max}：10.9 µg/mL）。

¹⁶⁾ ウサギについては、非妊娠ウサギにホスラブコナゾール ジ L-リシンエタノール付加物を 3.13mg/kg/日を反復静脈内投与した際の血漿中曝露量（J Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56: 899-907）を記載。

以上より、無毒性量は雌雄共に一般状態に対して 25 mg/kg/日未満、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.1)

妊娠ラット (各群 20 例) に本薬 0 (溶媒)、0.02、0.2 及び 20 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与された。母動物に異常は認められなかった。胚・胎児では 20 mg/kg/日群で完全過剰肋骨、短小過剰肋骨及び頸肋の発現頻度増加が認められた。なお、本試験において内臓観察は実施されていないが、以下の点から本薬のラットにおける内臓異常に対する評価は充足していると申請者は説明している。

- ラブコナゾールを 2,000 mg/kg/日まで経口投与した胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.9) において内臓異常は認められなかったこと。
- ホスラブコナゾール ジレリシンエタノール付加物の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験において 100 mg/kg/日群では胎児の内臓異常が認められたものの、50 mg/kg/日以下の群で内臓異常は認められなかったこと (5.5.4 参照)。
- 上記 2 つの試験の最高用量 (2,000 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日) におけるラブコナゾールの血漿中曝露量¹⁷⁾ は、本試験の最高用量 (20 mg/kg/日) における血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄: 47.4 µg·h/mL 及び C_{max}: 2.93 µg/mL) を上回ると考えられること。

以上より、無毒性量は母動物に対して 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 0.2 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.4)

妊娠ラット (各群 80 例) にラブコナゾール 0 [溶媒 (ポリエチレングリコール 400)]、2 及び 20 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与され、胚・胎児の骨格検査が出生時及び生後 60 日時点で行われた。母動物では 2 mg/kg/日以上群で血清中総エストロゲン量の減少、20 mg/kg/日群では妊娠期間の延長が認められた。胚・胎児では 2 mg/kg/日以上群で過剰肋骨、20 mg/kg/日群で胎児体重の増加、出生率の低下及び生後 4 日生存率の低下が認められた。なお、生後 60 日時点では過剰肋骨の回復性が認められた。エストロゲンは骨の成長及び成熟を調整することが知られていることから (Maturitas 1996; 23 suppl: 65-9)、胚・胎児に認められた影響は母動物のエストロゲン濃度の低下に起因する可能性があるとして申請者は説明している。

5.5.4 ラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.6)

妊娠ラット (各群 25 例) にホスラブコナゾール ジレリシンエタノール付加物 0 [溶媒 (5%デキストロース)]、25、50 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から妊娠 15 日まで静脈内投与された。母動物では 100 mg/kg/日群で死亡が認められた。生存例では 25 mg/kg/日以上群で体重増加抑制又は体重減少、50 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、流涎、軟便等の一般状態の異常、100 mg/kg/日群では着床後胚損失の増加、後期吸収胚数の増加が認められた。胚・胎児では 25 mg/kg/日以上群で骨格変異 (過剰肋骨、胸椎の増加等)、胸骨椎体における不完全骨化等、100 mg/kg/日群では生存胎児体重の減少、頭蓋顔面領域及び体幹の奇形 (口蓋裂、小眼球症、臍動脈の位置異常) 及び頭蓋骨、椎骨、骨盤等における

¹⁷⁾ ラットにラブコナゾール 360 mg/kg/日を反復経口投与した際の血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}) は 92.2 µg·h/mL 及び 5.43 µg/mL、ラットにホスラブコナゾール ジレリシンエタノール付加物を 80 mg/kg/日の用量で反復静脈内投与時の血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}) は 134 µg·h/mL 及び 16.7 µg/mL であった。

骨化減少が認められた。以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.5 ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.2)

妊娠ウサギ (各群 22 例) にラブコナゾール 0 [溶媒 (ポリエチレングリコール 400)]、0.6、2.5 及び 10 mg/kg/日が妊娠 7 日～妊娠 19 日まで経口投与された。母動物では 10 mg/kg/日群で流産が認められた。胚・胎児では 10 mg/kg/日群で過剰肋骨が認められた。以上より、無毒性量は母動物に対して 2.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 2.5 mg/kg/日と判断された。

5.5.6 ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.3)

妊娠ウサギ (各群 20 例) にホスラブコナゾール ジェル-リシンエタノール付加物 0 [溶媒 (5%デキストロース)]、4、8 及び 16 mg/kg/日が妊娠 7 日から妊娠 19 日に静脈内投与された。母動物では 16 mg/kg/日群で瀕死例、流産、体重増加抑制、摂餌量の減少、糞量の減少等が認められた。胚・胎児では 8 mg/kg/日以上の群で胸骨の骨化遅延、16 mg/kg/日群では胎児体重の減少、頸肋、頭蓋骨の骨化異常 (頭頂間骨の骨化遅延、鼻骨癒合等)、肩甲骨形状異常が認められた。以上より、無毒性量は母動物に対して 8 mg/kg/日、胚・胎児に対して 4 mg/kg/日と判断された。

5.5.7 ラットを用いた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 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット (各群 20 例) に本薬 0 (溶媒)、6、20 及び 80 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩 20 日後まで経口投与された。母動物では 80 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児では 20 mg/kg/日以上の群で水晶体混濁、80 mg/kg/日群で総死産数の増加、生後 4 日生存率の低下、出生時体重の低値、体重増加抑制、外表異常 (短尾、鎖肛、索状尾)、眼球白濁/混濁が認められた。出生児に認められた水晶体混濁は病理組織学的検査において水晶体核における一次水晶体線維の膨化と判断されている。以上より、無毒性量は母動物に対して 20 mg/kg/日、F₁ 出生児の発生に対して 6 mg/kg/日、F₁ 動物の生殖機能及び F₂ 動物の発生に対して 80 mg/kg/日と判断された。

5.6 その他の毒性試験

光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7.1)

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞に本薬 1,000 µg/mL まで又は陽性対照 (クロルプロマジン) 62 µg/mL まで添加した時の光毒性が検討された。その結果、本薬及び陽性対照共に光照射条件下で細胞毒性が認められたが、本薬の平均光作用 (MPE) は光毒性の判断基準 (MPE>0.15) を超えないことから、本薬は光毒性を有さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与を禁忌に設定するとの申請者の説明は受入れ可能であり、その他、提出された資料及び以下の検討により、本薬の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。なお、ラット及びサルで認められた肝臓への影響 (重量増加、肝細胞肥大及び空胞化) に関する申請者の考察 (5.2 参照) は受入れ可能と考えるが、ヒトにおける肝機能への影響については、7.R.2.2 項で議論する。

5.R.1 消化管毒性について

機構は、ラット反復投与毒性試験において、消化管病変（びらん／潰瘍、穿孔性潰瘍等）に伴う死亡が認められていることから、臨床使用に際し、重篤な消化器病変が認められる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は消化管から吸収され、生体内で速やかにラブコナゾールに変換された後、肝臓で代謝されるため、ラブコナゾールの消化管への分布は少ないと考えられる。また、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用を検討する試験において、ラブコナゾール（10 µmol/L）及びホスラブコナゾール ジェルリシンエタノール付加物（13 µmol/L）ともに、各種受容体（27種）、イオンチャネル（4種）及びトランスポーター（5種）に対する親和性は認められなかった（3.2.2 参照）。そのため、各種受容体、イオンチャネル等の阻害を介して消化管運動の抑制を惹起する可能性はないと考える。また、クッシング症候群の治療薬であるトリロスタン、メチラポン等のステロイド合成酵素阻害剤は副腎皮質ホルモンを低下させるが、これらの薬剤の毒性試験において消化管病変（胃のびらん／潰瘍、十二指腸の穿孔性潰瘍等）は認められておらず[デソパン錠 60 mg 医薬品インタビューフォーム（第2版、2010年2月）、メトロピнкаプセル 250 mg 医薬品インタビューフォーム（第6版、2013年10月）等]、副腎皮質ホルモンの低下を介して消化管障害を惹起した可能性は低いと考える。なお、カニクイザルの7日間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.9）及びカニクイザルの39週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.6）における死亡動物（計5例）のうち、72 mg/kg/日群の雌1例に、回腸の出血が認められたことを除き、消化管病変は認められていない。この出血は限局的かつ軽微であり、より高用量を投与した216 mg/kg/日群の瀕死又は死亡動物（雌雄各1例）に同様の変化は認められていないことから、本薬投与に起因する可能性は低く、状態悪化に伴う二次的な変化であると考えられた。以上より、ラットで認められた消化管病変の発現機序は明らかでないが、本薬の直接的な影響ではなく、一般状態の悪化に伴う二次的な影響の可能性はある。反復投与毒性試験における消化管病変はラットのみで認められており、ラットで消化管病変が認められた用量（100 mg/kg/日）を投与した際の非結合型ラブコナゾールの血漿中 AUC₀₋₂₄（9.21 µg・h/mL）¹⁸⁾ は、日本人爪白癬患者に反復投与した際の定常状態における非結合型ラブコナゾールの血漿中 AUC₀₋₂₄（1.38 µg・h/mL）¹⁹⁾ の6.7倍であることを踏まえると、ラットで認められた消化管病変が、臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、ラット反復投与毒性試験の結果の解釈について、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、ヒトにおける消化器への影響については、7.R.2.4 項で議論する。

¹⁸⁾ ラット 13 週間経口投与毒性試験における投与初日の雌雄平均の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）及び、ラットの血漿タンパク結合率（94.8%）を踏まえて算出。

¹⁹⁾ 日本人健康成人に本薬（ラブコナゾールとして 100mg）を単回経口投与時における血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）及び、ヒト血漿タンパク結合率（98.8%）を基に算出。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床開発においては、50 及び 100 mg 剤、400 mg 注射剤並びに 100 mg カプセル剤が使用され²⁰⁾、100 mg カプセル剤が本邦における市販用製剤（本剤）とされた。また、生物学的同等性試験（BFE1224-040 試験）において、100 mg 又は本剤を単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の許容域と事前に設定された範囲（0.80～1.25）内であった。

本項では、50 及び 100 mg 並びに本剤を用いた主要な生物薬剤学試験（絶対的 BA 試験、相対的 BA 試験及び食事の影響に関する試験）の成績について記載する。ヒト血漿、尿及び爪中のラブコナゾール及びホスラブコナゾールの濃度測定には HPLC/タンデム質量分析法 [定量下限（ラブコナゾール 血漿：25 又は 200 ng/mL、尿：1 又は 25 ng/mL、爪：5 ng/g）、（ホスラブコナゾール 血漿：25 又は 100 ng/mL、尿：25 ng/mL、爪：50 ng/g）] が用いられた。

なお、本薬の投与量は、ラブコナゾールとしての投与量を示す。

6.1.1 絶対的 BA 試験（参考 CTD 5.3.3.1.3：E1224-A001-002 試験< 年 月～ 年 月 >）

外国人健康被験者（PK 評価例数：9 例）を対象に、本薬 200 又は 400 mg を、剤として空腹時に単回経口投与、又は 2 時間かけて単回静脈内投与した時のラブコナゾールの AUC_{inf} から絶対的 BA が算出された。静脈内投与時の AUC_{inf} に対する経口投与時の AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は 1.06 [0.94, 1.20] であった。なお、本薬の経口投与後、血漿中でホスラブコナゾールは検出されなかった。

6.1.2 食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1.2：BFE1224-060 試験< 年 月～ 年 月 >）

日本人健康被験者（PK 評価例数：20 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時又は食後 [高脂肪/高カロリー食（I 期：957 kcal、総脂質 40.6 g、II 期：967 kcal、総脂質 41.7 g）摂取後 30 分] に単回経口投与時の PK が、2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討された²¹⁾。結果は表 11 のとおりであった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.60 [0.51, 0.71] 及び 0.98 [0.90, 1.07] であり、 C_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で低値を示し、 t_{max} は延長する傾向を示した。

表 11 日本人健康被験者に空腹時又は食後に本剤を経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

	投与量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	100	20	4.95 ± 2.57	3.0 ± 2.4	224.92 ± 117.67	242.38 ± 127.98	82.0 ± 26.1
食後	100		2.95 ± 1.66	6.1 ± 1.9	219.86 ± 113.60	236.90 ± 121.81	79.4 ± 22.4

平均値 ± 標準偏差

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、国内第 I 相試験（健康被験者を対象とした PK 試験、肝機能障害被験者を対象とした PK 試験及び薬物動態学的相互作用試験）、海外第 I 相試験（健康被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験及び QT/QTc 試験）、国内第 II 相試験（爪白癬患者を対象とした PK 試験）及び海外第 I/II 相試験（爪甲下爪真菌症患者を対象とした PK 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料を用い

²⁰⁾ 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。

50 mg 剤：第 I 相試験（E1224-A001-002 及び E1224-A001-004 試験）。100 mg 剤：第 I 相試験（BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030 及び BFE1224-040 試験）。注射剤：第 I 相試験（E1224-A001-002、E1224-A001-003 及び E1224-A001-006 試験）。100 mg カプセル剤：第 I 相試験（BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060 及び BFE1224-070 試験）、第 II 相試験（BFE1224-210 試験）及び第 III 相試験（SKS-11-01 試験）。

²¹⁾ 各投与期の間には少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間を設定。

た *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2.2、4.3.2、4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照)。

なお、各試験において、本薬を経口投与した時の血漿中のホスラブコナゾール濃度は、ほとんどの被験者で定量下限未満であった。

特に記載のない限り、本薬の投与量はラブコナゾールとしての投与量を示し、PK パラメータは平均値で示す。

6.2.1 日本人健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : BFE1224-010 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、本薬 剤 100、200、400 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与した時のラブコナゾールの PK が検討された。結果は表 12 のとおりであった²²⁾。

表 12 日本人健康被験者に本薬を単回経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁ (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	6	2.17 ± 0.43	2.5 ± 1.2	109 ± 21	115 ± 24	71.2 ± 35.0
200	6	4.38 ± 0.40	2.5 ± 0.8	268 ± 105	276 ± 108	94.4 ± 32.6
400	6	7.49 ± 1.29	3.3 ± 1.5	542 ± 141	548 ± 138	80.2 ± 15.4
600	6	10.9 ± 1.29	2.7 ± 0.5	946 ± 216	961 ± 219	100.9 ± 55.1

平均値 ± 標準偏差

経口投与 840 時間後までのラブコナゾールの累積尿中排泄率は全ての投与群で 0.1%以下であった。なお、全ての被験者及び測定時点において尿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限未満であった。

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : BFE1224-020 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 12 例) を対象に、本薬 剤 200 又は 400 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中、爪中 (指爪及び趾爪) 及び尿中ラブコナゾールの PK が検討された。血漿中ラブコナゾールの PK パラメータは表 13、爪中ラブコナゾールの PK パラメータは表 14 のとおりであった。反復投与における血漿中ラブコナゾールの累積係数 (投与 1 日目に対する 7 日目の AUC₀₋₂₄ の比) は、200 mg 1 日 1 回投与時で 4.4、400 mg 1 日 1 回投与時で 5.2 であり、いずれの投与群でも 7 日間投与では定常状態に達しなかった。また、全ての被験者及びいずれの測定時点においても、指爪及び趾爪中ホスラブコナゾール濃度は定量下限未満であった。

表 13 日本人健康被験者に本薬を 1 日 1 回 7 日間、反復経口投与した時の血漿中ラブコナゾールの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
200	6	1 日目	2.93 ± 0.54	1.7 ± 0.5	36.6 ± 2.75	—
		7 日目	7.74 ± 1.38	5.7 ± 9.0	161.4 ± 29.0	84.9 ± 6.3
400	6	1 日目	5.11 ± 0.93	2.0 ± 0.0	67.8 ± 14.6	—
		7 日目	16.1 ± 2.41	5.7 ± 9.0	346.3 ± 55.0	86.9 ± 32.5

平均値 ± 標準偏差、— : 未検討

²²⁾ CYP2C19 の遺伝子多型を解析した結果、100、200 及び 400 mg 投与群では高代謝型 4 例及び低代謝型 2 例、600 mg 投与群では高代謝型 6 例であったが、高代謝型及び低代謝型の被験者におけるラブコナゾールの PK は同程度であった。

表 14 日本人健康被験者に本薬を 1 日 1 回 7 日間、反復経口投与した時の爪中ラブコナゾールの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定対象	濃度 (ng/g)			AUC ₀₋₄ (μg·Day/g)
			15 日目	29 日目	43 日目	
200	6	指爪	1,005.3 ± 455.9	84.3 ± 39.7	26.9 ± 13.9	15.4 ± 6.9
		趾爪	83.0 ± 81.7	16.4 ± 7.5	14.3 ± 10.6	1.5 ± 1.2
400	6	指爪	1,700.2 ± 567.3	184.2 ± 58.2	42.6 ± 15.7	26.7 ± 8.5
		趾爪	110.6 ± 46.1	43.6 ± 17.1	28.7 ± 16.8	2.4 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差

また、7 日間反復経口投与の最終投与 192 時間後までのラブコナゾールの累積尿中排泄率はいずれの投与群においても 0.03% であった。

6.2.2 外国人健康被験者における検討

第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.3 : E1224-A001-002 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 88 例) を対象に、本薬 剤を空腹時に単回経口投与又は 14 日間反復経口投与した時のラブコナゾールの PK が検討された。結果は表 15 及び表 16 のとおりであった。7 日間反復投与における累積係数 (投与 1 日目に対する 7 日目の AUC₀₋₂₄ の比) は、200 mg 1 日 1 回投与時で 4.6、400 mg 1 日 1 回投与時で 4.5 であった。また、200 mg 1 日 1 回及び 400 mg 1 日 1 回投与群では、14 日間投与では定常状態に達しなかったが、400 mg 1 日 2 回 3 日間反復経口投与後、200 mg 1 日 1 回 11 日間反復経口投与した群では、投与後 4 日以内に定常状態に達することが示唆された。

表 15 外国人健康被験者に本薬を単回経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)	V _d /F (L)
100	9	2.38 ± 0.59	2.2 ± 0.8	92.4 ± 32.4	—	211.8 ± 114.5	335.5 ± 19.9	96.9 ± 43.5
200	12	4.61 ± 0.96	2.7 ± 1.0	253.1 ± 139.0	406.9 ± 130.5 ^{a)}	160.6 ± 78.9	478.2 ± 107.4	72.4 ± 17.0
400	8	8.57 ± 1.67	2.5 ± 0.9	734.8 ± 207.7	834.5 ± 248.3	221.1 ± 79.4	302.9 ± 25.5	90.9 ± 19.0
600	9	8.83 ± 3.31	3.1 ± 0.6	976.2 ± 305.1	1,124.8 ± 303.8 ^{b)}	214.6 ± 72.4	347.0 ± 29.9	105.6 ± 39.2

平均値 ± 標準偏差、— : 未検討

a) 6 例、b) 8 例

表 16 外国人健康被験者に本薬を反復経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

用法・用量		例数	測定日	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)
200 mg QD		8	1 日目	3.68 ± 0.66	2.8 ± 0.5	44.5 ± 11.2
		7	7 日目	12.1 ± 1.58	2.5 ± 1.2	206.1 ± 31.1
		7	14 日目	18.1 ± 2.23	2.7 ± 1.1	318.4 ± 28.8
400 mg QD		8	1 日目	9.49 ± 2.29	2.6 ± 0.8	100.2 ± 23.7
		8	7 日目	26.6 ± 4.86	2.6 ± 1.2	451.3 ± 92.1
		6	14 日目	37.9 ± 5.65	2.5 ± 1.0	678.9 ± 115.8
(負荷) 400 mg BID 3 日間	(維持) 200 mg QD 11 日間	8	1 日目	8.63 ± 1.22	4.0 ± 5.7	126.2 ± 23.0
		8	4 日目	20.5 ± 4.53	2.9 ± 1.1	378.4 ± 95.1
		8	7 日目	18.6 ± 4.57	3.0 ± 0.5	339.1 ± 105.2
		7	14 日目	19.9 ± 3.83	6.6 ± 7.7	382.0 ± 88.8

平均値 ± 標準偏差

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : BFE1224-210 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人爪白癬患者 (PK 評価例数 : 85 例) を対象に、表 17 のとおり本剤を反復経口投与時のラブコナゾールの PK が検討され、各投与群における、投与開始 2~48 週目の血漿中及び爪中 (指爪及び趾爪)

のラブコナゾール濃度は表 18 のとおりであった²³⁾。日本人健康成人男性と爪白癬患者におけるラブコナゾールの PK に顕著な差は認められなかった (6.2.1.2 参照)、と申請者は説明している。

表 17 BFE1224-210 試験における本剤の用法・用量

投与群	用法・用量
100 mg 連続投与群	夕食後に本剤 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。
200 mg パルス投与群	夕食後に本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。
400 mg パルス投与群	夕食後に本剤 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。

表 18 日本人爪白癬患者に本剤を反復経口投与した時のラブコナゾールの濃度

測定週	血漿		指爪		趾爪	
	例数	濃度 (µg/mL)	例数	濃度 (ng/g)	例数	濃度 (ng/g)
100 mg 連続投与群						
2 週目	27	5.79 ± 1.64	27	387.1 ± 266.4	—	—
6 週目	27	9.89 ± 2.87	27	865.7 ± 494.8	—	—
8 週目	27	10.2 ± 3.41	27	1,061.3 ± 771.6	27	61.2 ± 51.4
10 週目	26	10.5 ± 3.87	26	1,008.6 ± 628.0	—	—
12 週目	27	10.8 ± 4.38	27	1,011.5 ± 665.1	27	100.7 ± 67.5
14 週目	27	5.21 ± 3.71	27	636.7 ± 566.7	—	—
16 週目	27	2.50 ± 2.86	27	314.9 ± 287.6	27	114.5 ± 77.7
20 週目	—	—	—	—	25	120.2 ± 83.7
24 週目	—	—	—	—	25	108.2 ± 74.4
28 週目	—	—	—	—	25	79.0 ± 68.9
32 週目	—	—	—	—	25	54.3 ± 61.3
40 週目	—	—	—	—	25	37.9 ± 56.0
48 週目	—	—	—	—	25	15.3 ± 28.6
200 mg パルス投与群						
2 週目	27	4.45 ± 1.42	26	460.7 ± 336.4	—	—
6 週目	27	5.35 ± 2.22	27	638.8 ± 462.9	—	—
8 週目	25	2.10 ± 1.34	27	302.0 ± 261.9	27	31.1 ± 27.7
10 週目	27	4.94 ± 2.12	26	522.3 ± 352.4	—	—
12 週目	26	2.05 ± 1.18	27	280.9 ± 211.2	27	57.8 ± 66.1
14 週目	27	0.84 ± 1.01	27	158.3 ± 142.7	—	—
16 週目	26	0.32 ± 0.52	26	93.3 ± 99.5	26	51.5 ± 39.8
20 週目	—	—	—	—	26	44.1 ± 31.4
24 週目	—	—	—	—	26	36.2 ± 31.3
28 週目	—	—	—	—	26	30.8 ± 39.1
32 週目	—	—	—	—	26	19.8 ± 32.5
40 週目	—	—	—	—	24	14.1 ± 29.9
48 週目	—	—	—	—	23	5.17 ± 11.5
400 mg パルス投与群						
2 週目	30	10.6 ± 3.22	30	938.4 ± 678.8	—	—
6 週目	31	11.8 ± 4.17	30	1,061.3 ± 633.8	—	—
8 週目	31	4.80 ± 2.57	30	604.0 ± 433.5	31	69.1 ± 49.0
10 週目	30	11.3 ± 3.29	30	1,208.7 ± 800.9	—	—
12 週目	29	5.02 ± 2.61	30	612.0 ± 427.7	31	115.9 ± 80.1
14 週目	31	2.12 ± 1.69	30	314.5 ± 234.7	—	—
16 週目	31	0.88 ± 1.05	30	179.1 ± 145.0	31	129.8 ± 84.8
20 週目	—	—	—	—	31	110.4 ± 80.8
24 週目	—	—	—	—	31	77.8 ± 50.8
28 週目	—	—	—	—	27	59.3 ± 55.9
32 週目	—	—	—	—	28	40.0 ± 47.0
40 週目	—	—	—	—	27	21.9 ± 32.4
48 週目	—	—	—	—	27	7.80 ± 10.9

平均値 ± 標準偏差、—：未検討

²³⁾ 本薬投与時の血漿中ラブコナゾール濃度は、投与 8~24 時間後において定常状態に達することから、投与時期を夕食後と規定し、来院時の血漿中ラブコナゾール濃度が定常状態となるよう考慮された。なお、200 又は 400 mg パルス投与群では、薬物濃度の測定時期が治験薬投与 1 又は 3 週間後であるため、治験薬投与時刻及び薬物濃度測定時刻の変動は薬物濃度に影響しないと考えられる、と申請者は説明している。

6.2.3.2 第 I/II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.3 : AI422010 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

外国人爪甲下爪真菌症患者 (PK 評価例数 : 126 例) を対象に、ラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回、100 又は 400 mg 1 週 1 回を 12 週間反復経口投与した時のラブコナゾールの PK が検討され、ラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回投与時の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 外国人爪甲下爪真菌症患者にラブコナゾールを 1 日 1 回反復経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定週	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
200	1 週目	7	0.48 ± 0.17	2 ± 1	7.26 ± 1.83
	12 週目	4	6.82 ± 3.12	5 ± 4	141.8 ± 66.2

平均値 ± 標準偏差

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害被験者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : BFE1224-050 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

肝機能障害を有する被験者 [軽度 (Child-Pugh 分類 : クラス A) 6 例、及び中等度 (同 : クラス B) 4 例] 及び肝機能正常被験者 10 例を対象に、本剤 100 mg を単回経口投与した時のラブコナゾールの PK が検討された。結果は表 20 のとおりであった。

この結果を踏まえ、申請者は以下のように説明している。

軽度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能正常被験者と比較して C_{max} は低値を示したものの、AUC_{inf} については顕著な差異は認められていないことから、軽度の肝機能障害を有する患者において本剤の投与量を調節する必要性は低いと考える。一方、中等度の肝機能障害を有する被験者では、本剤単回投与時の忍容性及び安全性が確認されたものの、肝機能正常被験者と比較して、ラブコナゾールの AUC_{inf} が 1.98 倍に増加した。

表 20 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本剤を単回経口投与した時のラブコナゾールの PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} の幾何平均の比 ^{a)} [90%信頼区間]
コホート 1							
正常	6	2.79 ± 0.69	1.7 ± 0.8	124.2 ± 44.1	162.8 ± 70.7	158.0 ± 44.3	0.94 [0.63, 1.40]
軽度	6	1.94 ± 0.74	2.7 ± 1.8	113.2 ± 30.9	152.7 ± 59.7	164.9 ± 53.4	
コホート 2							
正常	4	2.00 ± 0.40	1.8 ± 1.0	83.3 ± 11.3	105.9 ± 17.6	134.1 ± 42.6	1.98 [1.23, 3.19]
中等度	4	1.99 ± 0.88	1.4 ± 1.1	108.2 ± 33.5	223.8 ± 94.7	323.2 ± 119.4	

平均値 ± 標準偏差

a) 肝機能障害を有する被験者 / 肝機能正常被験者

6.2.4.2 腎機能障害がラブコナゾールの PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する被験者を対象として本薬及びラブコナゾールの PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、本薬を健康成人に経口投与時、尿中で未変化体が検出されなかったこと、累積尿中排泄率が低かったこと (6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照)、及び BFE1224-210 試験において腎機能検査値が基準値²⁴⁾ を超える被験者に対して本剤を投与した時の血漿中ラブコナゾール濃度の推移に特徴的な傾向は認められなかったことから、腎機能障害が本薬及びラブコナゾールの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

²⁴⁾ クレアチニン : 0.61-1.04 mg/dL (男性)、0.47-0.79 mg/dL (女性)、尿素窒素 : 8-23 mg/dL

6.2.5 薬物動態学的相互作用の検討

本薬又はラブコナゾールと併用薬との薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4.4 : AI422-011 試験< 年 月 月～ 年 月 月>、参考 CTD 5.3.3.4.2 : E1224-A001-004 試験< 年 月 月～ 年 月 月>、CTD 5.3.3.4.5 : BFE1224-070 試験< 年 月 月～ 年 月 月>）

本薬又はラブコナゾールと併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 21 のとおりであった。これらの結果から、CYP3A の基質との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

表 21 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 ^{a)}	用法・用量			例数	幾何平均の比 [90%信頼区間] ^{b)}	
	併用薬	本薬			C _{max}	AUC _{inf}
		負荷投与	維持投与			
トルブタミド	500 mg 単回	400 mg BID 3 日間	200 mg QD 6 日間	28	1.00 [0.97, 1.04] ^{d)}	0.88 [0.84, 0.92] ^{d)}
オメプラゾール	40 mg 単回			28	0.78 [0.70, 0.87] ^{d)}	0.75 [0.69, 0.81] ^{e)}
デキストロメトルフアン	60 mg 単回			28	0.76 [0.67, 0.87] ^{d)}	0.72 [0.66, 0.79] ^{f)}
カフェイン	200 mg 単回			28	0.95 [0.90, 1.00] ^{d)}	0.92 [0.86, 0.98] ^{d)}
ミダゾラム	2 mg 単回 (経口)			28	2.38 [2.15, 2.64] ^{d)}	3.01 [2.67, 3.40] ^{d)}
	2 mg 単回 (静脈内)			28	1.20 [1.09, 1.32] ^{g)}	1.41 [1.29, 1.53] ^{e)}
シンバスタチン	40 mg 単回	400 mg QD 1 日間 ^{e)}	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 [1.70, 2.50]	
		400 mg QD 14 日間 ^{e)}	19	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 [3.28, 4.84]	
レバグリニド	0.25 mg 単回	400 mg QD 7 日間	12	1.07 [0.88, 1.29]	1.01 [0.90, 1.13]	
ジゴキシン	0.25 mg 単回		12	1.13 [0.83, 1.55]	1.24 [1.11, 1.39]	
ロスバスタチン	5 mg 単回		12	1.14 [1.00, 1.30]	1.14 [1.01, 1.28]	

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アン、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、ジゴキシン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与、b) 併用時/非併用時、c) ラブコナゾールを投与、d) 単独群 28 例、併用群 27 例、e) 単独群 27 例、併用群 23 例、f) 単独群 26 例、併用群 24 例、g) 単独群 28 例、併用群 24 例

6.2.6 QT/QTc 試験 (参考 CTD 5.3.4.1.1 : E1224-A001-006 試験< 年 月 月～ 年 月 月>)

外国人健康被験者 152 例を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照として、本薬又はプラセボを静脈内投与した時の QT/QTc への影響を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された²⁵⁾。本試験における本薬及びプラセボの用法・用量及び投与方法は表 22 のとおりであった。

表 22 E1224-A001-006 試験における用法・用量

投与群	1 期 (1～3 日目)	2 期	
		負荷用量 (4～7 日目)	維持用量 (8～11 日目)
本薬低用量群	モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後、2 日間休薬	本薬 300 mg BID 2 時間静脈内投与	本薬 150 mg QD 1 時間静脈内投与
本薬高用量群	モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後、2 日間休薬	本薬 500 mg BID 2 時間静脈内投与	本薬 250 mg QD 1 時間静脈内投与
プラセボ群	プラセボ単回経口投与後、2 日間休薬	プラセボ BID 2 時間静脈内投与	プラセボ QD 1 時間静脈内投与

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

投与 11 日目の本薬投与後のベースラインからの QTcF の短縮への影響は、本薬投与 1～1.5 時間後に最大となった。本薬低用量群及び本薬高用量群ともに、プラセボ群との差は本薬投与 1.5 時間後に最大となり、群間差 [90%信頼区間] はそれぞれ、-15.1 [-22.1, -8.0] ms 及び -14.2 [-21.1, -7.3] ms であり、本薬投与により QTcF は短縮することが示された。

なお、本薬低用量群及び本薬高用量群におけるラブコナゾールの C_{max} は、投与 7 日目でそれぞれ 15.24 及び 28.88 µg/mL であり、投与 11 日目でそれぞれ 14.84 及び 26.82 µg/mL であった。本薬低用量群及び

²⁵⁾ 被験者 152 例は無作為に 3 群 (プラセボ群、低用量群、高用量群) に割り付けられた。各投与群の例数は、プラセボ群及び本薬低用量群各 51 例、並びに本薬高用量群 50 例であった。

本薬高用量群におけるラブコナゾールの AUC_T は、投与 7 日目でそれぞれ 120.70 及び 231.10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与 11 日目でそれぞれ 244.01 及び 449.03 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験として、爪甲下爪真菌症患者を対象とし、ラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回、100 mg 1 週 1 回、又は 400 mg 1 週 1 回 12 週間経口投与時の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（AI422010 試験）が実施された。本試験におけるラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与時の治験薬投与開始 48 週間における臨床的治療効果については、被験爪の混濁部が消失した被験者の割合（治癒率）が 46.2%（18/39 例）、治癒又は被験爪の混濁部改善率が 30%以上であった被験者の割合（改善率）が 94.9%（37/39 例）、真菌学的治療効果については、真菌培養陰性かつ直接鏡検陰性²⁶⁾であった被験者の割合（除菌率）が 59.0%（23/39 例）、総合治療効果については、被験爪の混濁部が消失又は 30%以上改善かつ真菌培養陰性かつ直接鏡検陰性であった被験者の割合（有効治療率）が 56.4%（22/39 例）であり、有効性が確認された。また、ラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回 12 週間投与後の C_{max} は 6.20 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_T は 129.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

国内第Ⅰ相試験（BFE1224-020 試験）で得られた血漿中ラブコナゾール濃度データに基づき構築した PPK モデルを用いて、血漿中ラブコナゾール濃度についてシミュレーションを実施した。その結果、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（AI422010 試験）における血漿中ラブコナゾール濃度以上になると推測された本薬 100 mg 連続投与、200 mg パルス投与及び 400 mg パルス投与を第Ⅱ相試験（BFE1224-210 試験）における用法・用量として設定した（6.2.3.1 参照、表 17）。

第Ⅱ相試験（BFE1224-210 試験）において、血漿中ラブコナゾール濃度は、100 mg 連続投与群では投与開始後 2 週から 14 週まで、400 mg パルス投与群では、投与開始後 2 週から 12 週まで Adjusted MIC_{90} （3 $\mu\text{g/mL}$ ）²⁷⁾ 以上を維持したが、200 mg パルス投与群では、投与開始後 2、6 及び 10 週以外の測定週で Adjusted MIC_{90} を超えなかった。また、趾爪中ラブコナゾール濃度は、100 mg 連続投与群では投与開始後 12 週から 28 週まで、400 mg パルス投与群では投与開始後 12 週から 24 週まで皮膚糸状菌に対する MIC_{90} （60 ng/mL）以上を維持したが、200 mg パルス投与群ではいずれの測定週においても MIC_{90} を超えなかった。さらに、100 mg 連続投与群における趾爪中ラブコナゾール濃度は、400 mg パルス投与群より長期間にわたって MIC_{90} 以上を維持し、投与開始後 20 週以降もより高い濃度で推移した（6.2.3.1 参照）。第Ⅱ相試験（BFE1224-210 試験）における投与開始後 48 週の治癒率は、100 mg 連続投与群及び 400 mg パルス投与群は、200 mg パルス投与群と比較して高値を示し、投与開始後 24 週の著効率は、100 mg 連続投与群で他の投与群と比較して高値を示した（7.1 参照）。安全性に関し、有害事象の発現割合については、100 mg 連続投与群と 400 mg パルス投与群で大きな差は認められなかったが、中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現割合については、100 mg 連続投与群と比較して 400 mg パルス投与群で高かった（7.1 参照）。以上を踏まえ、第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）における本剤の用法・用量として、100 mg 連続投与（100 mg 1 日 1 回 12 週間投与）と設定した。

²⁶⁾ 治験薬投与前に特定された真菌でない他の真菌が特定された場合、直接鏡検の結果は考慮されなかった。

²⁷⁾ ラブコナゾールの皮膚糸状菌に対する MIC_{90} （60 ng/mL、3.1.1 参照）をラブコナゾールのタンパク結合率（98%）で調整した MIC_{90}

機構は、第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）における用法・用量の設定根拠について、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

なお、申請用法・用量の適切性については、7.R.4 項で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、爪白癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験各 1 試験（BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験）の試験成績等が提出された。また、参考資料として、爪甲下爪真菌症患者を対象とし、本剤の活性本体であるラブコナゾールを用いた海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（AI422010 試験）の試験成績等が提出された。主な臨床試験の概要は、表 23 のとおりである。本項では、このうち、国内にて実施された第Ⅱ相試験（BFE1224-210 試験）及び第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）について記載する。

なお、本剤の投与量は、ラブコナゾールとしての投与量を示す。

表 23 主な臨床試験の概要

実施国	相	試験番号	対象	主な評価項目	用法・用量	例数
国内	Ⅱ	BFE1224-210 試験 (評価資料)	爪白癬患者	薬物動態 有効性 安全性	①100 mg 連続投与群：本剤 100 mg QD 12 週間 ②200 mg パルス投与群：本剤 200 mg QD 7 日間投与後 21 日間休薬を 3 サイクル ③400 mg パルス投与群：本剤 400 mg QD 7 日間投与後 21 日間休薬を 3 サイクル	①29 例 ②31 例 ③34 例
	Ⅲ	SKS-11-01 試験 (評価資料)	爪白癬患者	有効性 安全性	①本剤群：本剤 100 mg QD 12 週間 ②プラセボ群：プラセボ QD 12 週間	①101 例 ②52 例
海外	Ⅰ/Ⅱ	AI422010 試験 (参考資料)	爪甲下爪真菌症患者	薬物動態 有効性 安全性	①200 mg/日群：ラブコナゾール 200 mg QD 12 週間 ②100 mg/週群：ラブコナゾール 100 mg QW 12 週間 ③400 mg/週群：ラブコナゾール 400 mg QW 12 週間 ④プラセボ群：プラセボ QD 12 週間	①43 例 ②43 例 ③40 例 ④22 例

QD：1 日 1 回、QW：1 週 1 回

7.1 第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：BFE1224-210 試験< 年 月～ 年 月 >）

爪白癬患者 [目標例数 90 例 (各群 30 例)] を対象に、本剤の薬物動態、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非盲検並行群間比較試験が、国内 12 施設で実施された。本試験における主な選択基準は以下のとおりであった。

- 第Ⅰ趾爪に混濁病変を有する患者
- 被験爪混濁部から直接鏡検により皮膚糸状菌要素が確認された患者
- 爪甲写真撮影による被験爪の混濁部面積比が 60%以上の患者

用法・用量は、表 24 のとおりと設定された。

表 24 本剤の用法・用量

投与群	用法・用量
100 mg 連続投与群	夕食後に本剤 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。
200 mg パルス投与群	夕食後に本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。
400 mg パルス投与群	夕食後に本剤 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。

無作為化され治験薬が投与された 94 例 (100 mg 連続投与群 29 例、200 mg パルス投与群 31 例、400 mg パルス投与群 34 例) 全例が FAS であり、FAS が安全性解析対象集団であった。このうち、服薬不良例 4 例及びスクリーニング時の PCR 法検査で原因菌の同定ができなかった 2 例を除く 88 例 (100 mg 連続投与群 28 例、200 mg パルス投与群 27 例、400 mg パルス投与群 33 例) が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性の評価項目として、表 25 に定義される総合臨床効果について検討され、本剤投与開始 12、24 及び 48 週後の治癒率及び著効率²⁸⁾ は表 26 のとおりであった。

表 25 総合臨床効果の判定基準

総合臨床効果判定	爪甲混濁部面積比の変化率	直接鏡検による皮膚糸状菌要素
治癒	混濁消失	陰性
著効	60%以上減少	結果は不問
有効	30%以上 60%未満の減少	結果は不問
やや有効	30%未満減少	結果は不問
無効	不変又は増加	結果は不問

表 26 総合臨床効果 (PPS)

評価時期	投与群	治癒率 (%)	著効率 (%)
投与開始後 12 週	100 mg 連続投与群	0 (0/27)	0 (0/27)
	200 mg パルス投与群	0 (0/25)	8.0 (2/25)
	400 mg パルス投与群	0 (0/31)	19.4 (6/31)
投与開始後 24 週	100 mg 連続投与群	0 (0/25)	76.0 (19/25)
	200 mg パルス投与群	4.0 (1/25)	60.0 (15/25)
	400 mg パルス投与群	0 (0/31)	54.8 (17/31)
投与開始後 48 週	100 mg 連続投与群	40.0 (10/25)	96.0 (24/25)
	200 mg パルス投与群	27.3 (6/22)	81.8 (18/22)
	400 mg パルス投与群	40.7 (11/27)	85.2 (23/27)

% (例数)

各評価時における判定結果が欠測であった被験者は解析対象から除外。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、100 mg 連続投与群 89.7% (26/29 例)、200 mg パルス投与群 64.5% (20/31 例) 及び 400 mg パルス投与群 85.3% (29/34 例) であり、副作用²⁹⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、100 mg 連続投与群 48.3% (14/29 例)、200 mg パルス投与群 22.6% (7/31 例) 及び 400 mg パルス投与群 41.2% (14/34 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	100 mg 連続投与群 (29 例)	200 mg パルス投与群 (31 例)	400 mg パルス投与群 (34 例)	100 mg 連続投与群 (29 例)	200 mg パルス投与群 (31 例)	400 mg パルス投与群 (34 例)
全体	26 (89.7)	20 (64.5)	29 (85.3)	14 (48.3)	7 (22.6)	14 (41.2)
γ-GTP 増加	8 (27.6)	5 (16.1)	10 (29.4)	8 (27.6)	5 (16.1)	10 (29.4)
鼻咽頭炎	7 (24.1)	5 (16.1)	4 (11.8)	0	0	0
肝機能検査異常	4 (13.8)	1 (3.2)	3 (8.8)	3 (10.3)	0	2 (5.9)
皮脂欠乏性湿疹	4 (13.8)	1 (3.2)	1 (2.9)	0	1 (3.2)	0
嵌入爪	3 (10.3)	0	2 (5.9)	0	0	0
過角化	3 (10.3)	0	1 (2.9)	0	0	0
湿疹	2 (6.9)	4 (12.9)	5 (14.7)	0	0	0
外傷性血腫	2 (6.9)	1 (3.2)	1 (2.9)	0	0	0
咳嗽	2 (6.9)	1 (3.2)	0	0	0	0
接触性皮膚炎	2 (6.9)	0	3 (8.8)	0	0	0
口唇炎	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
腹部不快感	1 (3.4)	2 (6.5)	1 (2.9)	0	1 (3.2)	0
背部痛	0	2 (6.5)	2 (5.9)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	2 (6.5)	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (3.2)	2 (5.9)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	2 (5.9)	0	0	0

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、100 mg 連続投与群 1 例（肝

²⁸⁾ 治癒率：治癒例の割合、著効率：治癒例及び著効例の割合

²⁹⁾ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

機能検査異常)、400 mg パルス投与群 3 例 (肝機能検査異常 2 例、乳癌 1 例) に認められた。100 mg 連続投与群の肝機能検査異常及び 400mg パルス投与群の肝機能検査異常のうちの 1 例は本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも処置なく回復又は軽快した。

7.2 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : SKS-11-01 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

爪白癬患者 [目標例数 150 例 (本剤群 100 例、プラセボ群 50 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が、国内 26 施設で実施された。本試験における主な選択基準は以下のとおりであった。

- 第 I 趾爪に混濁病変を有する患者
- 直接鏡検により被験爪に皮膚糸状菌要素が認められた患者
- Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法によって *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定された患者
- 爪甲画像解析による被験爪の混濁部面積比が 25.0%以上の患者

用法・用量は、本剤 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、それぞれ食後に経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 153 例 (本剤群 101 例、プラセボ群 52 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬投与開始後 48 週における被験爪の爪白癬による爪甲混濁が消失し、かつ直接鏡検による皮膚糸状菌要素が陰性であった被験者の割合 (治癒率) は表 28 のとおりであり、本剤 100 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 28 治験薬投与開始後 48 週の治癒率 (FAS)

	本剤群 (101 例)	プラセボ群 (52 例)
治癒率 (%)	59.4 (60/101 例)	5.8 (3/52 例)
プラセボ群との群間差 [95% 信頼区間] (%)	53.6 [42.2, 65.1]	
p 値 ^{a)}	<0.001	

48 週時の判定結果が欠測であった被験者は非治癒例として扱われた。

a) Fisher の直接確率計算法 (有意水準両側 5%)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤群 83.2% (84/101 例)、プラセボ群 80.8% (42/52 例) であり、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤群 23.8% (24/101 例)、プラセボ群 3.8% (2/52 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (101例)	プラセボ群 (52例)	本剤群 (101例)	プラセボ群 (52例)
全体	84 (83.2)	42 (80.8)	24 (23.8)	2 (3.8)
鼻咽頭炎	23 (22.8)	10 (19.2)	0	0
γ-GTP 増加	16 (15.8)	1 (1.9)	16 (15.8)	1 (1.9)
ALT 増加	10 (9.9)	0	9 (8.9)	0
AST 増加	9 (8.9)	0	8 (7.9)	0
節足動物刺傷	8 (7.9)	5 (9.6)	0	0
外傷性血腫	8 (7.9)	2 (3.8)	0	0
湿疹	7 (6.9)	5 (9.6)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	6 (5.9)	5 (9.6)	0	0
腹部不快感	6 (5.9)	0	4 (4.0)	0
接触性皮膚炎	5 (5.0)	4 (7.7)	0	0
爪裂離	5 (5.0)	4 (7.7)	0	0
過角化	5 (5.0)	4 (7.7)	0	0
爪破損	4 (4.0)	3 (5.8)	0	0
歯周炎	4 (4.0)	0	0	0
汗疹	3 (3.0)	0	0	0
嵌入爪	2 (2.0)	1 (1.9)	0	0
下痢	2 (2.0)	2 (3.8)	0	2 (3.8)
血中 ALP 増加	2 (2.0)	1 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.9)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	2 (2.0)	0	0	0
乾皮症	2 (2.0)	0	0	0
胃腸炎	2 (2.0)	1 (1.9)	0	0
関節痛	2 (2.0)	1 (1.9)	0	0
爪囲炎	2 (2.0)	1 (1.9)	0	0
爪床出血	2 (2.0)	0	0	0
便秘	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0
高尿酸血症	2 (2.0)	0	0	0
眼精疲労	2 (2.0)	0	0	0
変形性関節症	2 (2.0)	0	0	0
腹痛	2 (2.0)	0	0	0
異汗性湿疹	2 (2.0)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	4 (7.7)	0	0
インフルエンザ	1 (1.0)	2 (3.8)	0	0
挫傷	1 (1.0)	2 (3.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	2 (3.8)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (1.0)	2 (3.8)	0	0
擦過傷	0	4 (7.7)	0	0
静脈瘤	0	2 (3.8)	0	0
緑内障	0	2 (3.8)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 6 例〔異物除去、兎径ヘルニア、変形性関節症、脳梗塞、原発巣不明の悪性新生物、急性胆嚢炎及び大腸ポリープ各 1 例（重複含む）〕認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰は原発巣不明の悪性新生物が未回復、変形性関節症及び脳梗塞は軽快、他はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 11 例〔γ-GTP 増加 8 例、ALT 増加 7 例、AST 増加 5 例、血中 ALP 増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及び血中クレアチニン増加各 1 例（重複含む）〕であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の爪白癬に対する有効性について、以下のように説明している。

皮膚糸状菌 (*Trichophyton* 属) による爪白癬患者を対象とした第Ⅱ相試験 (BFE1224-210 試験) において、本剤 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与、又は 200 若しくは 400 mg をパルス投与³⁰⁾ した時の、投与開始後 48 週における治癒率 (表 26) はそれぞれ 40.0% (10/25 例)、27.3% (6/22 例) 及び 40.7% (11/27 例)、爪甲混濁部面積比 (平均値) はそれぞれ 9.3%、14.6% 及び 12.7%、直接鏡検による皮膚糸状菌の陰性化率はそれぞれ 72.0% (18/25 例)、36.4% (8/22 例) 及び 63.0% (17/27 例) であった。

以上の試験成績、及び第Ⅱ相試験 (BFE1224-210 試験) における血漿中ラボコナゾール濃度の測定結果 (6.2.3.1、6.R.1 参照) を踏まえ、皮膚糸状菌による爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SKS-11-01 試験) では、本剤 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与の有効性について検討された。第Ⅲ相試験 (SKS-11-01 試験) において、主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週の治癒率について、プラセボに対する本剤 100 mg の優越性が検証された (表 28、7.2 参照)。また、副次評価項目である爪甲混濁部面積変化量及び直接鏡検による菌陰性化率は表 30 のとおりであり、本剤群はプラセボ群より大きい変化量及び高い割合を示した。

表 30 第Ⅲ相試験 (SKS-11-01 試験) における有効性 (FAS)

	本剤群 (101 例)	プラセボ群 (52 例)
投与開始後 48 週における爪甲混濁部面積変化量 [範囲] (mm ²)	-134.94 [-355.8, 7.1]	-39.74 [-196.1, 128.4]
直接鏡検による菌陰性化率 (%)	82.0 (73/89 例)	20.0 (10/50 例)

48 週時の結果が欠測であった被験者は解析対象から除外。

また、年齢別、基礎疾患の有無、原因菌の菌種別又はベースライン時の爪甲混濁部面積比別の、本剤群及びプラセボ群の治験薬投与開始後 48 週の治癒率は表 31 のとおりであり、本剤の有効性について、年齢及び基礎疾患の有無によらず概ね同様であった。ベースライン時の爪甲混濁部面積比別の有効性について、75%以上の被験者における治癒率の本剤群とプラセボ群の群間差は、75%未満の被験者と比べて小さい傾向が認められたが、評価例数が少なく、結果解釈については留意する必要があると考える。

表 31 第Ⅲ相試験 (SKS-11-01 試験) における治験薬投与開始 48 週目での治癒率 (部分集団解析)

		本剤群 (101 例)	プラセボ群 (52 例)
年齢	65 歳未満	62.5% (35/56 例)	3.8% (1/26 例)
	65 歳以上	75.8% (25/33 例)	8.3% (2/24 例)
基礎疾患の有無	なし	100% (3/3 例)	0% (0/2 例)
	あり	66.3% (57/86 例)	6.3% (3/48 例)
菌種	<i>T. rubrum</i>	67.1% (49/73 例)	2.6% (1/39 例)
	<i>T. mentagrophytes</i>	70.6% (12/17 例)	16.7% (2/12 例)
ベースライン時の 爪甲混濁部面積比	50%未満	70.6% (24/34 例)	8.7% (2/23 例)
	50%以上 75%未満	71.1% (32/45 例)	4.3% (1/23 例)
	75%以上	40.0% (4/10 例)	0% (0/4 例)

48 週時の結果が欠測であった被験者は解析対象から除外。

また、治験薬投与開始後 48 週における直接鏡検による菌陰性化率は、本剤群で *T. rubrum* 84.9% (62/73 例) 及び *T. mentagrophytes* 70.6% (12/17 例)、プラセボ群で *T. rubrum* 15.4% (6/39 例) 及び *T. mentagrophytes* 33.3% (4/12 例) であり、本剤群の菌陰性化率も、原因菌が *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* のいずれであっても同程度であった。

以上より、*Trichophyton* 属による爪白癬に対する本剤の有効性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

³⁰⁾ 本剤 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。

SKS-11-01 試験において、主要評価項目とされた治験薬投与開始後 48 週における治癒率について、プラセボに対する本剤 100 mg の優越性が検証され、原因菌の菌種別の治癒率及び菌陰性化率について、*Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* のいずれであっても、プラセボ群より高い値を示したことから、皮膚糸状菌（*Trichophyton* 属）による爪白癬に対する本剤 100 mg 投与の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、爪白癬患者における本剤 100 mg 投与時の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤投与時の肝機能障害及び消化管障害の発現状況並びに肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.1 本剤の安全性の概要について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

爪白癬患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験）における安全性の概要は表 32 のとおりであった。爪白癬患者における本剤投与時の有害事象及び副作用の発現状況は本剤の用法・用量によらず同様であり、認められた事象の内容はいずれの投与群でも特段の差異は認められなかった（7.1 及び 7.2 参照）。

表 32 爪白癬患者を対象とした国内臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 100 mg 連続投与群 ^{a)} (130 例)	本剤 200 mg パルス投与群 (31 例)	本剤 400 mg パルス投与群 (34 例)	プラセボ群 (52 例)
全有害事象	110 (84.6)	20 (64.5)	29 (85.3)	42 (80.8)
副作用 ^{b)}	38 (29.2)	7 (22.6)	14 (41.2)	2 (3.8)
死亡	0	0	0	0
グレード 3 以上の有害事象 ^{c)}	1 (0.8)	0	0	0
重篤な有害事象	6 (4.6)	0	0	0
中止に至った有害事象 例数 (%)	12 (9.2)	0	3 (8.8)	0

a) BFE1224-210 試験における本剤 100 mg 連続投与群及び SKS-11-01 試験における本剤群の合計

b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

c) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付け 薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知）に基づき、グレード 3 以上と判断された有害事象

本剤群におけるグレード 3 以上の有害事象として本剤 100 mg 連続投与群 1 例（脳梗塞）、重篤な有害事象として本剤 100 mg 連続投与群 6 例〔異物除去、鼠径ヘルニア、変形性関節症、脳梗塞、原発巣不明の悪性新生物、急性胆嚢炎及び大腸ポリープ各 1 例（重複含む）〕が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤群で中止に至った有害事象は、本剤 100 mg 連続投与群 12 例〔 γ -GTP 増加 8 例、ALT 増加 7 例、AST 増加 5 例、肝機能検査異常、血中 ALP 増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及び血中クレアチニン増加各 1 例（重複含む）〕、本剤 400 mg パルス投与群 3 例（肝機能検査異常 2 例、乳癌 1 例）に認められた。本剤 400 mg パルス投与群における肝機能検査異常のうち 1 例及

び乳癌を除いて本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤であり、投与中止後に回復又は軽快した。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験におけるグレード3以上の有害事象や重篤な有害事象の発現状況及び以下の項における検討を踏まえると、本剤投与時の安全性は許容可能である。ただし、本剤 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与時の肝臓に対する影響について、国内臨床試験では肝機能に関連する重篤な有害事象は認められなかったものの現時点では投与例数が限られていること、肝機能障害を有する患者に対する本剤投与の肝臓に対する影響が十分には検討されていないことから、本剤投与時の肝機能障害の発現状況について製造販売後にも情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

なお、本剤投与に伴う肝機能、心血管系及び消化器への影響については、以下の項で議論する。

7.R.2.2 肝機能への影響について

申請者は、本剤の肝機能に対する影響について以下のように説明している。

① 本剤投与に伴う肝機能への影響

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験）において認められた肝機能関連事象³¹⁾の発現状況は、表 33 のとおりであり、プラセボ投与例に比べて本剤投与例で ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加及び血中 ALP 増加の発現割合が高くなる傾向が認められた。本剤投与群において、中止に至った肝機能関連事象は 6.2%（12/195 例）に認められ、うち 11 例は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。ALT、AST、 γ -GTP 又は血中 ALP のいずれかの増加が認められたが投与を継続し、12 週間の投与を完了した被験者は 39 例（重複含む）であり、いずれも投与終了後に検査値の正常化又は回復が認められた。また、治験薬投与開始前における ALT、AST、 γ -GTP 又は血中 ALP の値によらず、グレード3以上の肝機能検査値異常は認められなかった。

表 33 BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験において認められた肝機能関連事象

	有害事象			副作用		
	本剤 100 mg 連続投与例 ^{a)} (130 例)	本剤投与例 ^{b)} (195 例)	プラセボ投与例 (52 例)	本剤 100 mg 連続投与例 ^{a)} (130 例)	本剤投与例 ^{a)} (195 例)	プラセボ投与例 (52 例)
ALT 増加	14 (10.8)	18 (9.2)	0	12 (9.2)	14 (7.2)	0
AST 増加	13 (10.0)	17 (8.7)	0	11 (8.5)	13 (6.7)	0
γ -GTP 増加	28 (21.5)	46 (23.6)	1 (1.9)	27 (20.8)	44 (22.6)	1 (1.9)
血中 ALP 増加	4 (3.1)	6 (3.1)	1 (1.9)	4 (3.1)	5 (2.6)	1 (1.9)

例数 (%)

a) BFE1224-210 試験における本剤 100 mg 連続投与群及び SKS-11-01 試験における本剤群の合計

b) BFE1224-210 試験における本剤 100 mg 連続投与群、本剤 200 mg パルス投与群及び本剤 400 mg パルス投与群、並びに SKS-11-01 試験における本剤群の合計

また、海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004、E1224-A001-006、XXXXXXXXXX³²⁾及びXXXXXXXXXX試験³³⁾）において認められた肝機能関連事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。海外第Ⅱ相試験（XXXXXXXXXX試験）において、本剤 400 mg が投与された 3 例でグレード3以上の肝機能検査値異常 [AST 増加及び ALT 増加各 3 例（重複含む）]

³¹⁾ MedDRA/J の器官別大分類が「肝胆道系障害」に該当する有害事象、及び「臨床検査」のうち、肝胆道系酵素に関連する項目（AST、ALT、 γ -GTP、ALP 及び乳酸脱水素酵素）。

³²⁾ 外国人XXXXXXXXXX患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験。

³³⁾ 外国人健康被験者を対象に、本薬とXXXXXXXXXXとの薬物相互作用を検討することを目的とした臨床試験。

が認められた。このうち2例は本剤との因果関係ありと判断され、また2例は本剤の投与中止に至ったが、いずれも回復した。

表 34 海外第 I 相及び第 II 相試験において認められた肝機能関連事象

	本薬カプセル剤 ^{a)} (28 例)	本薬■剤 ^{b)} (256 例)	本薬注射剤 ^{c)} (145 例)
γ-GTP 増加	0	16 (6.3)	14 (9.7)
肝機能検査異常	0	9 (3.5)	12 (8.3)
ALT 増加	0	16 (6.3)	7 (4.8)
AST 増加	1 (3.6)	9 (3.5)	5 (3.4)
血中ビリルビン増加	2 (7.1)	2 (0.8)	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	4 (1.6)	0
血中 ALP 増加	0	1 (0.4)	0

例数 (%)

a) ■試験において用いられた。

b) E1224-A001-002 及び E1224-A001-004 試験においては 1 ■中にホスラブコナゾールをラブコナゾールとして 50 mg を含有する■剤が用いられた。■試験においては、1 ■中にホスラブコナゾールをラブコナゾールとして 100 mg を含有する■剤が用いられた。

c) E1224-A001-003 及び E1224-A001-006 試験において用いられた。

以上より、本剤投与により認められた肝機能検査値異常の重症度はほとんどが軽度であり、本剤が肝臓に及ぼす影響は臨床問題となるものではないと考える。しかしながら、本剤投与による肝機能検査値異常が認められたことを踏まえると、本剤投与中又は投与後に全身倦怠感や発熱、嘔気、食欲不振、発疹等、肝疾患の発現を疑う症状が認められた場合は、肝機能検査を実施し、必要に応じて適切な処置を行う必要があると考えることから、添付文書においてその旨を注意喚起する。

② 肝機能障害を有する患者における安全性

軽度 (Child-Pugh 分類 : A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 : B) の肝機能障害を有する被験者及び健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (BFE1224-050 試験) において、本剤 100 mg を単回経口投与した時のラブコナゾールの PK 及び安全性を検討した。軽度の肝機能障害を有する被験者 (6 例) におけるラブコナゾールの PK は健康成人とほぼ同程度であった (6.2.4.1 参照)。軽度の肝機能障害を有する被験者に認められた有害事象は上腹部痛 2 例、頭部不快感、頭痛及び疲労各 1 例であり、上腹部痛の 1 例は本剤との因果関係は否定されなかったが、頭痛の 1 例を除いて症状はいずれも軽度であり、転帰は全て回復であった。また、肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者 (4 例) における AUC_{inf} は健康成人と比較して高値を示した (6.2.4.1 参照) が、これらの被験者において、臨床問題となるような肝機能関連事象は認められなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者に認められた有害事象は尿中ブドウ糖陽性及び口腔咽頭痛各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定され、軽度で処置なく回復した。

以上より、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した際に、肝機能障害を有さない患者と比べて安全性上特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

① 本剤投与に伴う肝機能への影響

国内第 II 相及び第 III 相試験 (BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験) において、本剤投与時に認められた肝機能検査値異常の重症度について、その多くが軽度であったこと及び肝機能障害を示唆する臨床所見は認められなかったことを確認した。しかしながら、BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験で投与中止に至った肝機能関連事象が 12 例に認められており、海外臨床試験においてグレード 3 以上の肝機

能検査値異常が認められていること等より、製造販売後には、本剤を投与した際の肝機能障害の発現状況について情報収集し、得られた情報は必要に応じて医療現場に提供する必要がある。

② 肝機能障害を有する患者における安全性

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対し本剤を単回投与した際に、臨床上問題となるような肝機能関連事象は認められていないことを確認した。しかしながら、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験は単回投与に限られていること、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後には、肝機能障害を有する患者に本剤を投与した時の安全性について情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.3 心血管系に対する影響について

申請者は、本剤投与の心血管系に対する影響について、以下のように説明している。

外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 試験 (E1224-A001-006 試験) において、本薬投与後のベースラインと比較した QTcF の短縮が認められたことより (6.2.6 参照)、本薬が投与された全ての国内外臨床試験³⁴⁾ において認められた心血管系関連有害事象³⁵⁾ の発現状況を検討した。心血管系関連有害事象として、結節性不整脈、心室性期外収縮、動悸及び洞性頻脈各 1 例が認められた。動悸を除く全ての事象について本薬との因果関係は否定されず、結節性不整脈及び心室性期外収縮については治験薬の投与を中止したが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。また、国内臨床試験³⁶⁾ において、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に臨床上意味のある変動や所見は認められなかった。

QTc 時間の短縮が健康成人の心血管系に与える影響について、これまでに薬剤性 QT 短縮と心室細動を含む再分極関連不整脈との直接的な関連は示唆されていないことが報告されている (Drug Saf 2016; 39: 647-59)。また、QT 間隔短縮による催不整脈性の閾値として 320 msec が推奨されているが (Br J Pharmacol 2010; 159: 58-69)、E1224-A001-006 試験において QTcF が 340 msec 未満まで短縮した被験者は認められなかったことを踏まえると、本剤投与により QTc 時間が短縮しても、心血管系へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、本剤投与の心血管系に対する影響について、特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

QT/QTc 試験 (E1224-A001-006 試験) において本薬の静脈内投与により QTcF の短縮傾向が認められたものの、国内外臨床試験において本薬の投与により重篤な心血管系関連事象が認められなかったこと、これまでの文献報告等を踏まえると、本剤投与により心血管系に関連する安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能である。ただし、本剤投与時の心血管系関連事象について、製造販売後に新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

³⁴⁾ BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070、BFE1224-210、SKS-11-01、E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004、E1224-A001-006、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 試験

³⁵⁾ MedDRA/J 標準検索式において「トルサード ド ポアント/QT 延長」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」若しくは「不整脈用語 (徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む)」に含まれる有害事象、MedDRA/J 基本語が「心電図 QT 延長」、「心電図 QT 短縮」若しくは「心電図 QT 間隔異常」である有害事象、又は「心室性頻脈」、「心室細動」、「失神」、「心房細動」、「突然死」、「心停止」及び「動悸」を含む有害事象

³⁶⁾ BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070、BFE1224-210 及び SKS-11-01 試験

7.R.2.4 消化器に対する影響について

申請者は、本剤投与による消化器に対する影響について、以下のように説明している。

ラット 13 週間経口投与毒性試験では、本薬投与による死亡又は瀕死例に消化管病変が認められたことから（5.2.2 参照）、本剤の消化器に対する影響について検討した。

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験）において、消化器関連事象³⁷⁾は本剤投与例³⁸⁾ 14.9%（29/195 例）及びプラセボ投与例 7.7%（4/52 例）に認められた。本剤投与例で認められた主な消化器関連事象は、腹部不快感 10 例、便秘及び下痢各 3 例、並びに腹痛 2 例であり、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象及び中止に至った事象は認められなかった。以上より、本剤投与による消化器に対する影響について、安全性上特段の懸念はないと考える。

機構は、BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験において認められた消化器関連事象はいずれも軽度又は中等度であることを確認した。しかしながら、ラット 13 週間経口投与毒性試験において認められた消化管病変の発現機序は明らかになっておらず、国内臨床試験において認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であるものの、消化器関連事象の発現は認められたことから、製造販売後には、本剤投与時の消化管障害の発現状況について情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦では、爪白癬の適応を有する経口抗真菌剤として、イトラコナゾール製剤及びテルビナフィン塩酸塩製剤が、また外用抗真菌剤としてエフィナコナゾール製剤及びルリコナゾール製剤が承認されている。

外用抗真菌剤は、肝障害等の全身性の副作用が発現する可能性が低く、経口抗真菌剤を含め、他の経口剤との薬物相互作用が生じる可能性は低い。しかしながら、外用抗真菌剤は一般的に長期間の投与を必要とし、また、承認申請時に有効性が確認されている対象は、軽度から中等度（爪甲混濁部面積比 20% 以上 50% 以下）の爪白癬患者に対してのみであり、重症度の高い患者における有効性データは得られていない〔クレナフィン爪外用液 10% 添付文書（第 4 版、2016 年 3 月）、ルコナック爪外用液 5% 添付文書（第 4 版、2017 年 3 月）〕。したがって、重症度の高い患者に対しては経口抗真菌剤が治療選択肢となる。また、国内外の治療ガイドライン（日皮会誌 2009; 119: 851-62、Br J Dermatol 2014; 171: 937-58 等）では、外用抗真菌剤単独での治療は、爪甲混濁部が爪基部に及ばない初期の遠位側縁爪甲下爪真菌症及び表在性白色爪真菌症に限定されると記載されており、その他の爪白癬に対しては、原則として経口抗真菌剤による治療が推奨されている。

一方、経口抗真菌剤であるテルビナフィン塩酸塩製剤は肝障害、血液障害等の全身性の副作用が発現する可能性があり、また、イトラコナゾール製剤は多くの薬物相互作用を有することから〔ラミシール錠 125 mg 添付文書（第 21 版、2017 年 5 月）及びイトリゾールカプセル 50 添付文書（第 28 版、2017 年 7 月）〕、これらの経口抗真菌剤を投与できない患者も多いこと（爪真菌症マニュアル 2005; 109-20）が

³⁷⁾ MedDRA/J の器官別大分類が「胃腸障害」に該当する有害事象

³⁸⁾ BFE1224-210 試験における本剤 100 mg 連続投与群、本剤 200 mg パルス投与群及び本剤 400 mg パルス投与群、並びに SKS-11-01 試験における本剤群

臨床問題となっている。また、いずれも PK に対する食事の影響が大きいため、食後又は食直後投与が必須であること、さらに、イトラコナゾール製剤は、爪白癬に対する用法・用量では投与カプセル数が多く、投与方法も、休薬期間を必要とするパルス投与であり煩雑であることから、服薬上の利便性が低いという問題がある。

本剤は、第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）において、治験薬投与開始後 48 週における治癒率に関して、爪甲混濁部面積比50%以上の患者も含めた爪白癬患者に対する有効性が確認された。安全性についても、国内臨床試験において肝機能検査値の上昇が認められたものの、重篤な事象の発現はなく、肝障害を示唆する臨床所見も認められなかったこと、臨床問題となる薬物相互作用を示す可能性が既存薬と比較して低いと考えられることから大きな懸念はないと考える。さらに、本剤は食事の有無に関係なく投与可能であり、かつ 1 日 1 回投与であることから、高い服薬コンプライアンスが得られると考えられる。以上より、本剤は爪白癬の治療に新たな選択肢を提供することが期待できる。

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、本剤は爪白癬に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

7.R.4 効能・効果、用法・用量について

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項の検討から、効能・効果を申請のとおり「＜適応菌種＞皮膚糸状菌（トリコフィトン属）、＜適応症＞爪白癬」、また、用法・用量については整備し、「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。」との内容で設定することは可能と判断した。

なお、臨床試験における本剤の投与期間は 12 週間であり、投与開始後 48 週時点でのプラセボに対する優越性が検証されたことから、爪の伸長期間も考慮して経過観察することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.2 項における検討を踏まえ、注目すべき有害事象として肝機能障害及び消化管障害を設定し、その発現状況等について製造販売後に情報収集するとともに、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性についても、適切なリスク管理計画のもと、情報収集する必要があると考える。

また、臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年推移について、製造販売後に文献情報も含め、収集する必要があると考える。

なお、情報収集の手法の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の爪白癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は爪白癬患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ネイリンカプセル 100 mg
[一 般 名] ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
[申 請 者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.4 効能・効果、用法・用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、また、肝機能及び消化器への本剤の影響に対する機構の判断について、追加で以下のような意見が出された。

- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験）において、グレード 1 又は 2 であるものの、イトリゾールと同様、肝機能検査値異常（ γ -GTP 増加、ALT 増加及び AST 増加）が認められたことから、本剤は肝機能に影響を及ぼす可能性があると考え。したがって、本剤投与中は肝機能検査を実施し、必要に応じて適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。
- 第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）の本剤群において、肝機能検査値異常及び腹部不快感が特徴的な事象として認められている。当該試験において認められた腹部不快感が肝機能障害と消化管障害のいずれに由来するものであるかは不明であるが、既存のアゾール系抗真菌薬でも副作用として肝機能障害及び消化管障害の発現が知られている。したがって、製造販売後には、本剤投与に伴う肝機能障害及び消化管障害の発現状況について情報収集を行う必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

本剤投与による肝機能に対する影響について、国内外臨床試験で認められた肝機能検査値異常はいずれも回復性が認められたものの、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において中止に至った肝機能検査値異常が

認められていること、並びに海外臨床試験においてグレード3以上の肝機能検査値異常が認められたことから（審査報告（1）、7.R.2.2 参照）、本剤が肝機能に影響を及ぼす可能性はあると考える。

したがって、添付文書において、本剤投与時の肝機能検査値異常を含む肝機能障害の発現、及び本剤投与中の肝機能検査の実施等、患者の十分な観察の必要性について注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後には、本剤投与による肝機能への影響について情報収集を行い、必要に応じて医療現場への情報提供等、適切な対応を行う必要があると考える。

以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、肝機能障害及び消化管障害を本剤の安全性検討事項として設定し、本剤の製造販売後には、これらの事象の発現状況（本剤投与前に肝機能障害を有する患者における肝機能障害の程度の推移を含む）について情報収集を行う必要があると考える。

また、臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年推移について、文献情報も含め、収集する必要があると考える。

なお、使用実態下における有効性については、第Ⅲ相試験（SKS-11-01 試験）においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されており、有効性に関する具体的な懸念は現時点では認められていないこと等を踏まえると、製造販売後に使用成績調査によって、新たに臨床効果に関する情報を収集する必然性は乏しく、文献報告、学会報告等から当該情報を収集することにより、使用実態下における有効性について一定の情報は得られると判断した。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のとおり説明した。

安全性検討事項のうち、肝機能障害については医療情報データベースを活用して本剤投与後の発現割合等に関する情報収集を行う。また、本剤投与開始時点の肝機能障害の有無別の肝機能検査値の推移に関するデータについても、併せて収集することとする。消化管障害については、通常の医薬品安全性監視活動（市販直後調査、自発報告、文献報告、学会報告等）によりその発現状況について情報収集を行い、必要に応じ、医療情報データベースを含む追加の情報収集の必要性について検討を行う。

臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の推移については、文献情報の収集に加え、感受性に関する特定使用成績調査を別途実施し、情報収集を行う。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す各検討事項を設定すること、並びに表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 37 のとおり提出された。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・肝機能障害	・消化管障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		
・国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・医療情報データベースを用いた安全性監視活動（肝機能障害）	・市販直後調査による情報提供

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査	
目的	本剤に対する皮膚糸状菌（トリコフィトン属）臨床分離株の感受性の経年変化について検討する。
収集菌種・目標菌株数	爪白癬患者より分離された皮膚糸状菌（ <i>T. rubrum</i> 及び <i>T. mentagrophytes</i> ）臨床分離株 50 株

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	表 8	T 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 13.6%、21.6%、35.5%阻害。	T 型 Ca チャネル電流をそれぞれ 13.6%、21.6%、35.6%阻害。
17	脚注 12)	本薬 100 mg	本薬（ラブコナゾールとして 100 mg）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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]（申請時より、下線部修正）

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AMB	Amphotericin B	アムホテリシン B
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under concentration-time curve up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	Area under concentration-time curve up to t hours	投与開始時から投与後 t 時間後までの AUC
AUC _τ	Area under concentration-time curve during dosing interval	定常状態に達した後の一投与間隔内の AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用能
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	みかけの全身クリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	
CL _{ss}	Clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	側底膜側から頂側膜側方向に対する頂側膜側から側底膜側方向の透過係数の比
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン		安定性データの評価に関するガイドラインについて（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排泄トランスポーター
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
NCCLS	National committee for clinical laboratory standards	
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
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔

略語	英語	日本語
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	
<i>T. rubrum</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
本剤		ネイリンカプセル 100 mg