

再審査報告書

平成 27 年 3 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ルリコンクリーム 1% ② ルリコン液 1% ③ ルリコン軟膏 1%
有効成分名	ルリコナゾール
申請者名*	株式会社ポーラファルマ
承認の 効能・効果	下記の皮膚真菌症の治療 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬 カンジダ症：指間びらん症、間擦疹 癬風
承認の 用法・用量	1 日 1 回患部に塗布する。
承認年月日	①・② 平成 17 年 4 月 11 日 ③ 平成 25 年 2 月 26 日
再審査期間**	①・② 8 年（平成 17 年 4 月 11 日～平成 25 年 4 月 10 日） ③ ①・②の残余期間（平成 25 年 2 月 26 日～平成 25 年 4 月 10 日）
備 考	* ポーラ化成工業株式会社は医薬品事業部門を株式会社ポーラファルマとして独立・分社化し、平成 19 年 4 月 1 日より業務を開始。 ** ①・②「新有効成分含有医薬品の再審査期間について（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）」により、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、ルリコンクリーム 1%及び同液 1%（以下、「本剤」）について、皮膚真菌症〔白癬（足白癬、体部白癬、股部白癬）、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹）、癬風〕に対する使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用、使用実態下における副作用の発生状況、及び安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因の把握等を目的として、目標例数を 3,000 例とし、平成 18 年 6 月から平成 22 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 581 施設から 4,814 例の症例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

本調査では、調査票を回収した 4,814 例のうち、計 34 例（本剤使用歴あり 24 例、再調査未完了 4 例、登録期間外 4 例、投与実績なし 1 例、及び調査票記載不備 1 例）を除外した 4,780 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例の安全性解析症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 1.5%（72/4,780 例）であった。なお、安全性解析除外症例に副作用は認められなかった。

本調査での器官別大分類別における主な副作用発現割合は、「皮膚および皮下組織障害」1.3%（60 例）が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」0.3%（13 例）であった。発現した主な副作用（基本語別）は、接触性皮膚炎 1.2%（58 件¹⁾）、適用部位刺激感 0.1%（5 件）、適用部位紅斑 0.1%（3 件）であった。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、下表のとおり患者背景別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、薬剤アレルギー歴又は副作用歴の有無、及び使用期間別において、副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

¹⁾ 58 件のうち 1 件は投与部位からの拡大を認めたため未知と評価。

患者背景別副作用発現状況一覧表

患者背景要因	層別	例数	副作用症例数	副作用発現割合(%)
解析対象症例		4780	72	1.5
性別	男	2362	34	1.4
	女	2418	38	1.6
	女(妊娠無)	2335	37	1.6
	女(妊娠有)	9	0	0.0
	女(妊娠不明)	74	1	1.4
年齢(歳)	<15	145	2	1.4
	15≦ <40	1166	17	1.5
	40≦ <65	1930	31	1.6
	65≦	1539	22	1.4
患者区分	外来	4696	72	1.5
	入院	40	0	0.0
	外来+入院	44	0	0.0
原疾患 ^{※1}	白癬	4390	69	1.6
	足白癬	3746	65	1.7
	体部白癬	518	5	1.0
	股部白癬	288	1	0.4
	爪白癬	222	2	0.9
	カンジダ症	207	4	1.9
	指間びらん症	69	1	1.5
	間擦疹	96	2	2.1
	その他	45	1	2.2
	癬風	189	0	0.0
	その他	2	0	0.0
投与前の重症度 ^{※2}	軽度	1726	26	1.5
	中等度	2766	40	1.5
	高度	288	6	2.1
投与薬剤	クリーム	4340	61	1.4
	液	314	9	2.9
	併用	126	2	1.6
真菌症以外の既往歴	無	3891	58	1.5
	有	329	8	2.4
	不明	560	6	1.1
真菌症の既往歴	無	2814	53	1.9
	有	671	11	1.6
	不明	1295	8	0.6
真菌症以外の合併症	無	2916	43	1.5
	有	1304	23	1.8
	不明	560	6	1.1
皮膚損傷 ^{※3}	無	3920	57	1.5
	有	860	15	1.7
	不明	0	0	—
薬剤アレルギー歴又は副作用歴	無	4109	59	1.4
	有	114	7	6.1
	不明	557	6	1.1
前治療薬	無	3990	57	1.4
	有	459	12	2.6
	不明	331	3	0.9
併用薬	無	3031	42	1.4
	有	1178	21	1.8
	不明	571	9	1.6
使用期間 ^{※4} (日)	1~30日	1091	48	4.4
	31~90日	1173	16	1.4
	91日以上	583	5	0.9
	不明 (算出不能含む)	1933	3	0.2

※1：複数の原疾患を有する症例については、重複して算出した。

※2：複数の原疾患を有する症例において重症度が異なる場合は、一番高い重症度とした。

※3：複数の原疾患を有する症例において皮膚損傷の有無が異なる場合は、皮膚損傷「有」とした。

※4：使用期間が複数ある症例においては、一番長い使用期間とした。

本調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における副作用発現割合は、承認時までの臨床試験²⁾とは患者背景等が異なるため、副作用発現割合を直接比較することは困難であるが、本調査での副作用発現割合（1.5%）は、承認時までの臨床試験での副作用発現割合 2.5%（29/1,142 例）を上回らなかった。副作用の内容についても、本調査と承認時までの臨床試験とで傾向が大きく異なることはなかった。また、安全性に影響を及ぼす背景因子については、薬剤アレルギー歴又は副作用歴の有無及び使用期間別において、副作用発現割合に異なる傾向が認められたが、薬剤アレルギー歴又は副作用歴の有無については、「有」の患者は、薬剤に対して過敏な体質の患者であることが考えられ、本剤に対しても副作用を生じやすかった可能性も考えられたが、有無別で副作用発現割合に差が認められた明らかな理由は特定できなかった。なお、有無別で、副作用の種類、重篤性及び転帰について大きな違いは認められなかった。また、使用期間別の副作用発現割合の差については、1～30 日使用患者で副作用発現割合が高かった理由については特定できなかったものの、副作用発現時期を見ると、使用開始から 5 日以内に発現した症例が全体の 3 割、6～10 日以内が 1 割、11～30 日以内が 4 割を占めており、使用初期に副作用が発現することが多く、このため、中止に至った例が多かったことも一因と考えられる。なお、塗布期間の長さに比例して副作用数が増加する傾向は認められなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果より、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

2-2. 有効性

本調査では、有効性の評価は、患者の皮膚症状所見、直接鏡検及び真菌培養の結果から担当医師により総合的に判断され、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」の 5 段階で評価された。最終評価時における評価が「著明改善」又は「中等度改善」とされたものが「有効」とされた。

本調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効性解析対象症例は、収集された 4,814 例から計 1,363 例〔再来院なし 1,310 例、適応外使用 28 例³⁾（重複あり）、本剤使用歴あり 24 例、再調査未完了 4 例、登録期間外 4 例、投与実績なし 1 例、及び調査票記載不備 1 例〕を除いた 3,451 例とされた。本調査における有効率は 82.5%（2,847/3,451 例）であった。原疾患⁴⁾別の有効率は、白癬 81.9%（2,610/3,186 例）〔足白癬 79.8%（2,164/2,712 例）、体部白癬 91.2%（363/398 例）、股部白癬 96.0%（218/227 例）〕、カンジダ症 88.7%（141/159 例）〔指間びらん症 91.3%（42/46 例）、間擦疹 87.7%（71/81 例）、その他 88.6%（31/35 例）〕、癬風 90.0%（99/110 例）であった。投与薬剤別の有効率は、クリーム剤 83.5%（2,646/3,169 例）、液剤 70.7%（142/201 例）、両剤併用 72.8%（59/81 例）であった。承認時までの臨床試験は、本調査と有効性の評価方法が異なる⁵⁾ことから、有効率を直接比較することはできないが、本調査と承認時までの臨床試験とで、投与薬剤や原疾患により、有効性の傾向が大きく異なることはなかった。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果より、現時点で本剤の有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-3. 重点調査項目

本調査では、重点調査項目として①皮膚損傷を有する患者における安全性、②カンジダ症及び癬風に対する安全性及び有効性、並びに③液剤における安全性及び有効性の 3 点が設定された。

²⁾ クリーム剤（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、皮膚カンジダ症及び癬風試験、液剤とクリーム剤の比較試験）及び液剤（液剤とクリーム剤の比較試験）

³⁾ 爪白癬 27 例、その他（マラセチア毛包炎）1 例

⁴⁾ 複数の原疾患を有する症例については、重複して計算。

⁵⁾ 承認時までの臨床試験では、直接鏡検による真菌消失率及び皮膚症状改善率の 2 項目により有効性が評価された。承認時までの臨床試験における有効率は、直接鏡検による真菌消失率（菌陰性化症例数/症例数）で見ると、クリーム剤使用例においては、足白癬 74.6%（419/562 例）、体部白癬 89.6%（69/77 例）、股部白癬 100%（14/14 例）、指間びらん症 84.0%（21/25 例）、間擦疹 93.8%（30/32 例）、癬風 84.2%（48/57 例）であり、液剤使用例においては、足白癬 65.1%（69/106 例）であった。また、皮膚症状改善率（中等度改善以上症例数/症例数）で見ると、クリーム剤使用例においては、足白癬 91.5%（514/562 例）、体部白癬 97.4%（75/77 例）、股部白癬 85.7%（12/14 例）、指間びらん症 69.2%（18/26 例）、間擦疹 100%（32/32 例）、癬風 96.5%（55/57 例）であり、液剤使用例においては、足白癬 90.6%（96/106 例）であった。

各項目は、

- ①については、承認審査時に、非臨床試験の結果より損傷皮膚において吸収率が最大40%に上昇することが示唆されたこと
- ②については、皮膚カンジダ症及び癬風は発症症例数が少なく、承認審査時に、対照薬を用いた比較臨床試験の実施が困難であったこと
- ③については、承認審査時の第Ⅲ相試験のクリーム剤と液剤の比較試験において、主要評価項目の1つで非劣性を検証できなかったこと及び同試験以外で液剤の有効性を検証したデータが無かったこと

から製造販売後に確認することとして設定された。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

2-3-1. 重点調査項目における安全性

①については、皮膚損傷を有する患者の安全性解析対象症例は860例であり、このうち15例に副作用（接触性皮膚炎15件）が認められたが、いずれも非重篤であった。皮膚損傷を有する患者の副作用発現割合は1.7%（15/860例）、皮膚損傷のない患者の副作用発現割合は1.5%（57/3,920例）であり、大きな差異は認められなかった。皮膚損傷を有する患者の副作用発現割合を投与薬剤別にみると、クリーム剤1.7%（13/782例）、液剤4.2%（2/48例）、両剤併用0%（0/30例）であった。原疾患別では白癬1.8%（14/778例）、カンジダ症1.2%（1/82例）であった。

②については、カンジダ症の安全性解析対象症例は207例であり、副作用発現割合は1.9%（4/207例）であった。4例4件副作用（接触性皮膚炎2件、皮膚刺激及び適用部位乾燥各1件）が認められたが、いずれも非重篤であった。投与薬剤別にみると、クリーム剤1.5%（3/198例）、液剤12.5%（1/8例）、両剤併用0%（0/1例）であった。癬風の安全性解析対象症例は189例であったが、副作用は認められなかった。

③については、液剤の安全性解析対象症例は314例であり、副作用発現割合は2.9%（9/314例）であった。9例9件副作用（接触性皮膚炎8件、適用部位刺激感1件）が認められたが、いずれも非重篤であった。原疾患別（重複あり）では白癬2.7%（8/300例）、カンジダ症12.5%（1/8例）、癬風0%（0/7例）であった。

以上に基づき、皮膚損傷を有する患者、カンジダ症及び癬風並びに液剤の安全性について、現時点で特段の問題はないと考える。

2-3-2. 重点調査項目における有効性

②・③について、カンジダ症及び癬風に対する有効率、並びに液剤の有効率の検討を行った。

その結果、カンジダ症の有効性解析対象症例は159例であり、有効率は88.7%（141/159例）であった。

また、癬風の有効性解析対象症例は110例であり、有効率は90.0%（99/110例）であった。

液剤の有効性解析対象症例は201例であり、有効率は70.7%（142/201例）であった。クリーム剤の有効率は83.5%（2,646/3,169例）であり、クリーム剤と比較して液剤の有効率が低くなったことについて、液剤では、合併している爪白癬に対しても投与されている症例が多く、効果が現れにくい爪白癬に対する評価を含めて総合的な判断がなされ、「軽度改善」の割合が多くなったことが要因の1つであると申請者は説明している。

以上に基づき、カンジダ症及び癬風並びに液剤の有効性について、特段の問題となる事項はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について、安全性及び有効性において現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者）については、本調査で収集された症例より抽出され、それぞれの安全性及び有効性について検討が行われた。結果について、申請者は以下のとおり説明している。

2-4-1. 小児（15歳未満）

安全性解析対象症例として 145 例、有効性解析対象症例として 99 例が収集された。小児の副作用発現割合は 1.4% (2/145 例) であり、発現した副作用は非重篤な接触性皮膚炎 2 件であった。転帰は回復 1 件及び軽快 1 件であった。これらの症例は、いずれも足白癬に対するクリーム剤の使用であった。

小児の有効率は 91.9% (91/99 例) であった。また、原疾患別の有効率は、白癬 89.0% (65/73 例)、カンジダ症 100% (20/20 例)、癬風 100% (6/6 例) であった。

2-4-2. 高齢者 (65 歳以上)

安全性解析対象症例として 1,539 例、有効性解析対象症例として 1,232 例が収集された。高齢者の副作用発現割合は 1.4% (22/1,539 例)、非高齢者 (65 歳未満) の副作用発現割合は 1.5% (50/3,241 例) であった。また、高齢者で 22 例 22 件の副作用 (接触性皮膚炎 18 件、適用部位刺激感 2 件、適用部位皮膚剥脱及び皮膚刺激各 1 件) が認められたが、いずれも非重篤であり、転帰は回復 15 件、軽快 6 件及び未回復 1 件であった。

高齢者の有効率は 82.6% (1,017/1,232 例)、非高齢者の有効率 82.5% (1,830/2,219 例) であった。また、原疾患別 (重複あり) の有効率は、白癬 82.1% (949/1,156 例)、カンジダ症 88.7% (63/71 例)、癬風 100% (6/6 例) であった。

2-4-3. 妊産婦

安全性解析対象症例として 9 例、有効性解析対象症例として 6 例が収集された。副作用は認められなかった。

妊産婦の有効率は 66.7% (4/6 例) であった。改善症例の 4 例はいずれも白癬に対するクリーム剤の使用症例であった。

2-4-4. 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例として 19 例、有効性解析対象症例として 13 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は 5.3% (1/19 例) であり、発現した副作用は非重篤の接触性皮膚炎 1 件であった。転帰は回復であった。

腎機能障害を有する患者の有効率は 84.6% (11/13 例)、正常腎機能患者の有効率は 82.7% (2,526/3,053 例) であった。改善症例の原疾患はいずれも白癬であった。

2-4-5. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例として 39 例、有効性解析対象症例として 27 例が収集された。いずれの症例にも副作用は認められなかった。

肝機能障害を有する患者の有効率は 77.8% (21/27 例)、正常肝機能患者の有効率は 82.8% (2,516/3,039 例) であった。原疾患別では、白癬 76.0% (19/25 例)、カンジダ症 100% (2/2 例) であった。

2-4-6. 長期投与症例 (91 日以上⁶⁾)

安全性解析対象症例として 583 例、有効性解析対象症例として 509 例が収集された。副作用発現割合⁷⁾ は、長期使用患者 0.9% (5/583 例)、非長期使用患者 (90 日以下) 2.8% (64/2,264 例)、不明 (算出不能含む) 患者 0.2% (3/1,933 例) であり、長期使用患者における副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。また、長期使用患者で認められた 5 例 5 件の副作用 (接触性皮膚炎 5 件) は、いずれも非重篤であり、このうち、本剤投与 91 日以上後に副作用を発現した症例は 3 例あり、いずれも転帰は回復であった。

有効率は、長期使用患者 88.2% (449/509 例)、非長期使用患者 83.9% (1,946/2,320 例)、不明 (算出不能を含む) 患者 72.7% (452/622 例) であった。

以上に基づき、特別な背景を有する患者において本剤の安全性、有効性に特に大きな問題はないと考える。

⁶⁾ 外用抗真菌剤による治療は、菌が表皮の角質内に寄生することから表皮のターンオーバーが考慮される。多くの足白癬における足底部の角質層は厚く、ターンオーバーは約 3 カ月と考えられており、治療期間は最短で 3 カ月が目安とされることから、3 カ月以上である「91 日以上」を長期使用の期間と定義した。

⁷⁾ ここでいう「副作用発現割合」とは、安全性解析対象症例のうち、発現の時期にかかわらず認められた副作用症例の割合を指す。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）について、安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと考える。

3. 副作用及び感染症報告

再審査期間中に収集された副作用は、使用成績調査より 72 例 79 件、自発報告より 318 例 367 件の計 390 例 446 件であった。感染症報告はなかった。

このうち、重篤な副作用は、蜂巣炎 1 件（発現までの日数：10 日、転帰：軽快）、接触性皮膚炎 1 件（発現までの日数：25 日、転帰：回復）の計 2 例 2 件で、いずれも自発報告からであった。蜂巣炎の症例は、報告医師は症状を非重篤と診断しているが、痛みによる歩行困難と安静目的で入院措置がとられたため、申請者は重篤と評価した。接触性皮膚炎の症例は、因果関係が明確ではなく、原疾患による影響の可能性も否定できない症例であったが、入院であったため、申請者は重篤と評価した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 71 例 89 件であった。このうち、前述の蜂巣炎 1 件、接触性皮膚炎 1 件が重篤であり、それ以外は非重篤であった。主な副作用（基本語別）は、クリーム剤では接触性皮膚炎 9 件（既知ではあるが、いずれも投与部位からの拡大を認めたため未知と評価）が最も多く、次いで爪変色 5 件、適用部位びらん 5 件であった。液剤では、爪変色 9 件が最も多かった。爪変色、接触性皮膚炎及び適用部位びらんは、累積件数は多いものの、本剤との明らかな因果関係を示す症例は得られていないため、今後も引き続き関連情報の収集に努め、適切に対応すると申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告は認められなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 9 月現在、足白癬、体部白癬及び股部白癬の効能・効果で、クリーム剤については、インド、中国及び米国で承認・販売並びにガボン共和国で承認されており、液剤については、インドで承認・販売されている。また、軟膏については海外での承認・販売実績はない。

再審査期間中に国内外において、安全性、有効性に関する措置報告はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の有効性に関する 1 報の研究報告が機構に報告された。安全性に関する報告はなかった。

この報告は、角質増殖型足白癬症例に対するルリコナゾールの治療成績を糖尿病の合併の有無により比較したものであり、糖尿病合併患者において、角質増殖型足白癬に対するルリコナゾールの真菌学的効果が劣るという内容であった。申請者は、当該報告に対し、症例数が少なく有意差も認められていないことから根拠に乏しく、今後とも関連の情報の収集に努めるが、特段の対応は必要ないと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上