

再審査報告書

令和3年6月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルコナック爪外用液 5%
有 効 成 分 名	ルリコナゾール
申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
承 認 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1日1回罹患爪全体に塗布する。
承 認 年 月 日	平成28年1月22日
再 審 査 期 間	4年
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。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルコナック爪外用液 5%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
• 該当なし	• 該当なし	• 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		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 使用成績調査	• 使用成績調査	• 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	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
調査方法	中央登録方式
対象患者	KOH 直接鏡検又は真菌培養検査等により爪白癬と確定診断され、かつ、本剤を初めて使用する爪白癬患者
実施期間	平成 28 年 4 月～平成 31 年 4 月
目標症例数	1,000 例（安全性解析対象）
観察期間	本剤使用開始日から治癒を認めるまで、最長 78 週間
実施施設数	210 施設
収集症例数	1,480 例
安全性解析対象症例数	1,202 例
有効性解析対象症例数	1,131 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 1,202 例のうち、66 例に副作用が認められ、発現した主な副作用（基本語別で

2 件以上) は表 4 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 5.5% (66/1,202 例) であり、承認時までの臨床試験 (2 試験) における副作用発現割合 21.4% (44/206 例) に比べて高くなかった。

表 4 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	4	(0.3)
爪囲炎	4	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	54	(4.5)
接触皮膚炎	35	(2.9)
爪変色	14	(1.2)
爪の障害	2	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.7)
適用部位皮膚炎	2	(0.2)
適用部位紅斑	2	(0.2)
適用部位乾燥	3	(0.2)

MedDRA/J version 22.1

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない重篤な副作用は 1 例 1 件 (洞結節機能不全)、予測できない非重篤な副作用は 97 例 126 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、因果関係が判断できる情報がない症例が多く、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	98	127	1	1	97	126
一般・全身障害および投与部位の状態	16	17	0	0	16	17
腫脹	5	5	0	0	5	5
末梢腫脹	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	7	8	0	0	7	8
四肢痛	5	5	0	0	5	5
神経系障害	7	7	0	0	7	7
感覚鈍麻	4	4	0	0	4	4
皮膚および皮下組織障害	67	86	0	0	67	86
そう痒症	10	10	0	0	10	10
水疱	9	9	0	0	9	9
爪の障害	10	10	0	0	10	10
爪成長異常	4	4	0	0	4	4
爪痛	6	6	0	0	6	6
爪軟化症	6	6	0	0	6	6
爪破損	7	8	0	0	7	8

爪肥厚	4	4	0	0	4	4
皮膚びらん	10	11	0	0	10	11

MedDRA/J version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査の有効性解析対象症例のうち、爪白癬が治癒¹⁾した症例の割合（爪白癬治癒率）は7.5%（85/1,131例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における爪白癬治癒率（14.9%（29/194例））より低かった。臨床試験では、被験者の対象を、病型が遠位側縁爪甲下真菌症に限定し、爪甲混濁部面積割合が20%以上50%以下で、かつ爪甲の肥厚が3mm未満の20歳以上80歳未満の患者としていたが、本調査では、当該試験では対象とされなかった、爪甲全体に病変が及んだ病型や爪甲混濁部面積割合が50%を超えていた患者、爪甲の肥厚が3mm以上の患者も含まれていたこと、使用実態下では皮膚糸状菌要素陰性化の確認がなくても爪甲混濁部の消失の確認を以て治療完了と判断されている場合が多いこと等が、本調査における爪白癬治癒率が低くなった理由の一つと考える。

本剤投与開始後の各評価時期における臨床的有效率²⁾は、2カ月、6カ月、12カ月、18カ月の時点でそれぞれ12.4%（104/841例）、42.5%（268/631例）、62.7%（190/303例）、73.1%（76/104例）であり、有効性解析対象1,131例の最終観察時点における臨床的有效率は48.2%（545/1,131例）であった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）の本剤投与期間は48週間であるため、本調査で当該第Ⅲ相試験の対象の条件を満たす症例³⁾のうち、48週の観察時点に有効性評価爪の爪甲混濁部面積が得られた症例（75例）での臨床的有效率と比較した。その結果、本調査での臨床的有效率は65.3%（49/75例）であり、第Ⅲ相試験における臨床的有效率（32.8%（57/174例））より低くなかったことから、使用実態下における本剤の有効性が確認されたと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

¹⁾ 使用成績調査では、爪甲混濁部の消失、及びKOH直接鏡検又は真菌培養検査等における皮膚糸状菌要素陰性が確認された状態と定義した。

²⁾ 使用成績調査で「臨床的有效」とは、各評価時点において爪甲混濁部面積減少率50%以上が確認された状態と定義した。臨床的有效率は、各評価時点で爪甲混濁部面積割合が得られた症例のうち「臨床的有效」が認められた症例の割合（%）。

³⁾ 以下の条件をすべて満たす症例を抽出した。

年齢：20歳以上80歳未満

有効性評価爪：第一趾爪

病型分類：遠位側縁爪甲下真菌症（DLSO）

爪甲混濁部面積の割合（本剤使用開始時）：20%以上50%以下

肥厚の有無：健常爪と変化なし、又は厚みあり（3mm未満）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上