

再審査報告書

令和 5 年 6 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クレナフィン爪外用液 10%
有 効 成 分 名	エフィナコナゾール
申 請 者 名	科研製薬株式会社
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 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

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）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

クレナフィン爪外用液 10%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における爪白癬の患者に対する本剤の安全性及び有効性を患者背景要因別に検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	真菌学的検査（KOH 直接鏡検）又は真菌培養検査等に基づき爪白癬であると確定診断され、かつ、本剤投与を新たに受けた爪白癬患者
実施期間	平成 26 年 9 月から令和元年 8 月
目標症例数	約 2,000 症例の登録により、安全性解析対象症例として少なくとも 1,500 症例を収集する。また、52 週時の安全性及び有効性解析対象症例として約 500 症例以上とする。
観察期間	投与開始時から調査担当医師が本剤投与に係わる観察が必要と判断された期間（最長 78 週間） 治癒症例については、投与終了 1 年後に再発の有無を確認
実施施設数	424 施設
収集症例数	2,117 症例
安全性解析対象症例数	1,843 症例
有効性解析対象症例数	1,718 症例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

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を検討する。
調査方法	皮膚糸状菌（トリコフィトン属）臨床分離株の感受性試験（MIC 測定）
対象患者	本剤投与が予定される爪白癬患者
実施期間	平成 29 年 9 月から令和 4 年 2 月 第 1 次調査：平成 29 年 9 月～平成 31 年 2 月 第 2 次調査：令和 2 年 9 月～令和 4 年 2 月
目標症例数	爪白癬患者より採取した皮膚糸状菌（ <i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>Trichophyton mentagrophytes</i> ）臨床分離株を第 1 次調査と第 2 次調査でそれぞれ 50 株
実施施設数	第 1 次調査：37 施設 第 2 次調査：39 施設
収集症例数	第 1 次調査：180 症例 臨床分離株 65 株（発育不全 1 株含む） 第 2 次調査：190 症例 臨床分離株 72 株
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.6% (66/1,843 例)、副作用発現件数は 78 件であり、主な副作用 (MedDRA 基本語別で 5 例以上) の発現状況は表 3 のとおりであった。また、本剤投与期間が 52 週を超えた症例における副作用発現割合は 2.2% (14/647 例) であった。これらの副作用発現割合は、承認時までの国際共同第 III 相試験の 2 試験 (DPSI-IDP-108-P3-01 試験 (以下、「P3-01 試験」) 及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験 (以下、「P3-02 試験」)) を併合した集団における副作用発現割合 6.4% (78/1,227 例) を上回ることとはなく、また、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

表 3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
皮膚および皮下組織障害	52	(2.8)
接触皮膚炎	43	(2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(0.8)
適用部位刺激感	5	(0.3)

MedDRA/J version 24.1

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 6 例 8 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 12 例 15 件、未知の非重篤な副作用は 258 例 337 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。眼障害 33 例 53 件については、多くが本剤を誤って点眼した結果、発現した副作用であった。眼への誤投与に対しては、「使用上の注意」にて「眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。」と記載し、注意喚起を行っている。その他の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「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	269	352	12	15	258	337
神経系障害	17	20	0	0	17	20
感覚鈍麻	8	10	0	0	8	10
眼障害	33	53	1	2	32	51
眼痛	12	12	0	0	12	12
眼充血	11	11	0	0	11	11
皮膚および皮下組織障害	127	143	6	7	121	136
皮膚炎	11	11	1	1	10	10
爪の障害	48	52	1	1	47	51
爪肥厚	10	10	0	0	10	10
爪甲剥離症	11	11	0	0	11	11
爪成長異常	12	12	0	0	12	12

MedDRA/J version 24.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

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

本調査では、症例登録時に本剤投与部位 1 カ所を対象爪（有効性観察部位）として選定し、本剤投与終了時の対象爪の感染面積の割合が 10%未満となった症例を臨床的有效症例と定義し、臨床的有效症例の占める割合を臨床的有效割合とした。このため、解析対象症例は、有効性解析対象症例 1,718 例から、本剤投与開始時の対象爪の感染面積の割合が 10%未満の症例を除いた 1,683 例であり、本調査における臨床的有效割合は 35.3%（594/1,683 例）であった。本調査結果は、承認時までの P3-01 試験における 52 週時の臨床的有效割合 35.7%（234/656 例）、P3-02 試験における 52 週時の臨床的有效割合 31.0%（180/580 例）と類似の結果であり、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

5.2. 特定使用成績調査

本調査において、第 1 次調査及び第 2 次調査で得られた皮膚糸状菌（*Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes*）臨床分離株の MIC 測定結果は表 5 のとおりであった。本調査における本剤に対する感受性は、承認申請時の感受性に近似していることから、経年変化は認められないと判断した。

表 5 臨床分離株の MIC

	<i>T. rubrum</i>			<i>T. mentagrophytes</i>		
	検体数	MIC ₅₀ ※	MIC ₉₀ ※	検体数	MIC ₅₀ ※	MIC ₉₀ ※
第 1 次調査	58	0.004	0.008	7	0.002	0.008
第 2 次調査	54	0.004	0.008	18	0.008	0.016
（参考）承認申請時	130	0.002	0.008	129	0.004	0.015

※ 単位は µg/mL

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「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。

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。

以上