

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

抗真菌薬

**ゼフナート<sup>®</sup> クリーム 2%**

**ゼフナート<sup>®</sup> 外用液 2%**

**ZEFNART<sup>®</sup> CREAM 2%・SOLUTION 2%**

リラナフタート(liranaftate)製剤

剤形	クリーム剤、外用液剤
製剤の規制区分	なし
規格・含量	クリーム：1g中 リラナフタート20mg含有 外用液：1mL中 リラナフタート20mg含有
一般名	和名：リラナフタート 洋名：liranaftate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	[クリーム] 製造販売承認年月日：2000年1月18日 薬価基準収載年月日：2000年4月14日 発売年月日：2000年8月1日
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	[外用液] 製造販売承認年月日：2007年2月6日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 発売年月日：2007年7月6日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：全薬工業株式会社 製造販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-5203-7335 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.torii.co.jp">http://www.torii.co.jp</a> (医療関係者の皆様へ)

本IFは2009年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 力価	9
II. 名称に関する項目	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
2. 一般名	2	15. 刺激性	10
3. 構造式又は示性式	2	16. その他	10
4. 分子式及び分子量	2	V. 治療に関する項目	11
5. 化学名(命名法)	2	1. 効能又は効果	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 用法及び用量	11
7. CAS登録番号	2	3. 臨床成績	11
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬理作用	19
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	25
IV. 製剤に関する項目	6	2. 薬物速度論的パラメータ	25
1. 剤形	6	3. 吸収	26
2. 製剤の組成	6	4. 分布	26
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法	7	5. 代謝	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	6. 排泄	28
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 透析等による除去率	28
6. 溶解後の安定性	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	1. 警告内容とその理由	29
8. 溶出性	8	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
9. 生物学的試験法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	36
5. 慎重投与内容とその理由	29	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
7. 相互作用	30	14. 再審査期間	36
8. 副作用	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
9. 高齢者への投与	32	16. 各種コード	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	17. 保険給付上の注意	37
11. 小児等への投与	32	XI. 文献	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	1. 引用文献	38
13. 過量投与	32	2. その他の参考文献	39
14. 適用上の注意	32	XII. 参考資料	40
15. その他の注意	32	1. 主な外国での発売状況	40
16. その他	32	2. 海外における臨床支援情報	40
IX. 非臨床試験に関する項目	33	XIII. 備考	41
1. 薬理試験	33	その他の関連資料	41
2. 毒性試験	33		
X. 管理的事項に関する項目	35		
1. 規制区分	35		
2. 有効期間又は使用期限	35		
3. 貯法・保存条件	35		
4. 薬剤取扱い上の注意点	35		
5. 承認条件等	35		
6. 包装	35		
7. 容器の材質	35		
8. 同一成分・同効薬	36		
9. 国際誕生年月日	36		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36		



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

皮膚真菌症の治療には、チオカルバミン酸系、アゾール系、ベンジルアミン系等の薬剤が使われてきた。

その中でチオカルバミン酸系薬剤は、1965年にトルナフタートが登場し、抗菌スペクトルは狭いものの白癬菌に対する強い抗真菌活性から、現在でも広く使用され治療上不可欠な薬剤との評価が定着している。

しかし、本系統薬剤は1日数回塗布する必要があったため、チオカルバミン酸系の特長である白癬菌に対する強い抗真菌効果を更に高め、また同系統では初の1日1回塗布の薬剤として1987年6月東ソー株式会社にてリラナフタートが創製され、その後、全薬工業株式会社にて臨床試験を実施し、2000年1月にゼフナートクリーム2%として製造販売承認を取得した。

さらに外用液剤の開発を行い、剤形追加を申請し、2007年2月ゼフナート外用液2%の製造販売承認を取得した。

また、クリーム剤については2008年12月に再審査結果が公示された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) チオカルバミン酸系で初めての1日1回塗布の抗真菌薬。
- (2) クリーム、外用液の2種類の製剤により部位・症状に応じた使い分けが可能。
- (3) 白癬に対して優れた臨床効果。
- (4) 白癬菌に対し殺真菌的に作用 (*in vitro*)。
- (5) 皮膚貯留性が良好 (モルモット)。
- (6) 副作用

[クリーム剤]

臨床試験および市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 6,004 例中の副作用発現例数は 129 例 (2.15%)、146 件であった。その主なものは接触性皮膚炎 79 件 (1.32%)、そう痒症 13 件 (0.22%)、発赤 12 件 (0.20%)、紅斑 7 件 (0.12%)、皮膚炎、刺激感が各 6 件 (0.10%) 等の皮膚炎症状であった。

使用成績調査における小児 (15 歳未満) への投与 109 例中の副作用発現例数は 3 例 (2.75%) 3 件で、接触性皮膚炎、皮膚炎、投与部位小水疱が各 1 件 (0.92%) であった。(再審査終了時)

[液剤]

臨床試験における安全性評価対象例 146 例中の副作用発現例数は 3 例 (2.05%)、5 件であった。内訳は紅斑、小水疱性皮疹が各 2 件 (1.37%)、接触性皮膚炎 1 件 (0.68%) であった。(承認時)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ゼフナート®クリーム 2%、外用液 2%

(2) 洋名

ZEFNART®CREAM 2%、SOLUTION 2%

(3) 名称の由来

「全薬工業株式会社が開発したリラナフタート製剤」より命名

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リラナフタート（JAN）

(2) 洋名（命名法）

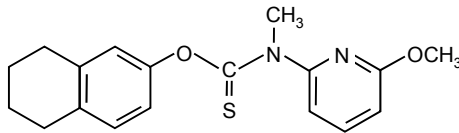
liranaftate（JAN、INN）

(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：328.43

### 5. 化学名（命名法）

*O*-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-*N*-(6-methoxy-2-pyridyl)-*N*-methylthiocarbamate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：M-732

### 7. CAS 登録番号

88678-31-3 (piritetrate)



### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶で、においはない。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表現
クロロホルム	1.8	溶けやすい
ジクロロメタン	1.9	溶けやすい
アセトン	9.3	溶けやすい
酢酸エチル	10.0	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	20.5	やや溶けやすい
アセトニトリル	20.6	やや溶けやすい
イソプロパノール	133.4	溶けにくい
無水エタノール	151.6	溶けにくい
メタノール (99.5)	175.5	溶けにくい
ヘキサン	232.6	溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

条 件	溶 解 性 (g/dL%)
精製水	$1 \times 10^{-5}$
pH1 緩衝液	$7 \times 10^{-6}$
pH4 緩衝液	$8 \times 10^{-6}$
pH7 緩衝液	$7 \times 10^{-6}$
pH11 緩衝液	$8 \times 10^{-6}$

pH1 : 塩酸-塩化カリウム緩衝液

pH4 : フタル酸水素カリウム-塩酸緩衝液

pH7 : リン酸二水素カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

pH11 : リン酸水素二ナトリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

##### (3) 吸湿性

相対湿度 91.8%で吸湿性はほとんど認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 98.5~100.5°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

## (6) 分配係数

5.19 以上 (オクタノール/水、25°C)

## (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		温 度	湿 度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結 果
苛 酷 試 験	温 度	40°C	—	暗 所	無色ガラス 瓶、密栓	2,4,6 ヶ月	1.性状 2.融点 3.溶状 4.分解物 (TLC) 5.乾燥減量 (湿度のみ実施) 6.含量	変化なし
		50°C						
		60°C						
	湿 度	40°C	75%RH	暗 所	無色ガラス 瓶、開栓	2,4,6 ヶ月		変化なし
		50°C	95%RH					
	光	17~24°C	—	白色蛍光灯 (1,000Lux)	無色のシャ ーレに入れ ポリ塩化ビ ニリデン製 のフィルム で覆う	25,50,75 日		変化なし
21~23°C		—	近紫外線 蛍光灯	24,48,72 時間	変化なし			
長 期 保 存 試 験	10~30°C	21~82% RH	散 乱 光	無色ポリエ チレン製の 袋に密閉	6,12,18,24,30, 36,39 ヶ月	1.性状 2.確認試験 3.融点 4.溶状 5.類縁物質 6.乾燥減量 7.含量	変化なし	

## 3. 有効成分の確認試験法

### (1) 呈色反応

水酸化カリウム・エタノール試液を加えて加水分解し、生成した 2-メトキシ-6-メチルアミノピリジンを酢酸エチルで抽出し、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンによるアミンの定性反応により確認する (液は黄色を呈する)。

### (2) 呈色反応

水酸化カリウム・エタノール試液を加えて加水分解し、生成した 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールを酢酸エチルで抽出し、塩化第二鉄とピリジンによるフェノール性水酸基の定性反応により確認する (液は緑色を呈する)。

### (3) 定性反応

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールの抽出後の水層は硫化水素臭を発生し、潤した酢酸鉛紙を黒変させる。

(4) 紫外吸収

波長 285～289nm に吸収の極大を、258～266nm に吸収の肩を、241～245nm に吸収の極小を示す（無水エタノール溶液 1→100,000）。

(5) 赤外吸収

標準品のスペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める（臭化カリウム錠剤法）。

## 4. 有効成分の定量法

試料溶液及び標準溶液を用いて液体クロマトグラフィー法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するリラナフタートのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

経皮

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

##### 1) 剤形の区別

クリーム剤、外用液剤

##### 2) 規格

〔クリーム〕 本剤 1g 中 リラナフタート 20mg

〔外用液〕 本剤 1mL 中 リラナフタート 20mg

##### 3) 性状

〔クリーム〕 白色の均一な乳剤性の軟膏（O/W型親水性基剤）で、においはない。

〔外用液〕 無色澄明の液で、特異なにおいがある。

#### (3) 製剤の物性

該当しない

#### (4) 識別コード

〔クリーム〕 ZY103

〔外用液〕 ZY104

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

〔クリーム〕 pH：4.7～6.3（本剤 1g に水 5mL を加え懸濁した場合）

#### (6) 無菌の有無

本剤は無菌的に製造されているが、無菌試験は実施していない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

〔クリーム〕 1g 中 リラナフタート 20mg 含有

〔外用液〕 1mL 中 リラナフタート 20mg 含有

#### (2) 添加物

〔クリーム〕 ステアリルアルコール、セタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ポリソルベート 60、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコール、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、1,3-ブチレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル

〔外用液〕 クエン酸水和物、ジブチルヒドロキシトルエン、グリセリン脂肪酸エステル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、メチルエチルケトン、エタノール

### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) クリーム

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果
苛 酷 試 験	温 度	-20℃	-	暗 所	アルミニウムチューブ (内面コーティング) 包装品	1,3,6 ヶ月	1.性状 2.分解物 (TLC) 3.含量	変化なし
		40℃				1,3,6 ヶ月		
		50℃				1,2,4 ヶ月		
		5℃に1週間、50℃に1週間の繰り返し				1,2,4,6,8 週		
苛 酷 試 験	光	25℃	-	白色蛍光灯 (1,000Lux)	無包装品 (無色ガラス瓶開栓)	30,60,90,120 万 Lux・hr	1.性状 2.分解物 (TLC) 3.相対含量	変化なし
				近紫外線 蛍光灯 (350 μ W/cm <sup>2</sup> )		24,48,72,120 時間		72時間目にわずかに分解物を検出
長期 保 存 試 験		25℃	75%RH	暗 所	アルミニウムチューブ (内面コーティング) 包装品	1,3,6,9,12,18, 24,30,36 ヶ月	1.性状 2.確認試験 3.分解物	変化なし
加 速 試 験		40℃	75%RH	暗 所	アルミニウムチューブ (内面コーティング) 包装品	1,3,6 ヶ月	(TLC) 4.含量	変化なし

## (2) 外用液

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果
苛 酷 試 験	温	50℃	—	暗 所	透明アンプル管	1,3,6 ヶ月	1.性状 2.溶媒試験 3.不純物 4.定量 (HPLC)	淡赤褐色に変化、 分解物増加
	度	60℃						黄色に変化、 分解物増加
	光	25℃	—	総照度： 120万 Lux・hr 総近紫外放射 エネルギー： 200W・h/m <sup>2</sup>	透明アンプル管	22 日		分解物増加
長期 保 存 試 験		25℃	40%RH	暗 所	ガラス容器 (密栓)	3,6,9,12,18, 24,36 ヶ月		36 ヶ月まで 安定
加 速 試 験		40℃	23%RH	暗 所	ガラス容器 (密栓)	1,3,6 ヶ月		6 ヶ月まで安定

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

[クリーム]

1) 呈色反応

[「Ⅲ. 4. (1)、(2) 呈色反応」の項] 参照

2) 定性反応

[「Ⅲ. 4. (3) 定性反応」の項] 参照

3) TLC 法

順相 TLC により、色・Rf 値が標準品と同一であることにより確認する。

[外用液]

1) TLC 法

順相 TLC により、色・Rf 値が標準品と同一であることにより確認する。

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

[クリーム・外用液]

試料溶液及び標準溶液を用いて液体クロマトグラフィー法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するリラナフタートのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質：*O*-2-naphthyl-*N*-(6-methoxy-2-pyridyl)-*N*-methylthiocarbamate ほかに

## 14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 15. 刺激性

[クリーム]

1) ウサギによる一次刺激性試験 (Draize 法)

ゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 0.5、3%で軽度の刺激性、皮膚累積刺激性試験ではゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 1、2、3%で軽度～中等度の刺激性が認められた。

2) 眼粘膜一次刺激性試験及びモルモットによる光毒性試験

刺激性は認められなかった。

[外用液]

1) ゼフナート外用液 2%のウサギによる一次刺激性試験 (Draize 法)

「中等度刺激物」に分類された。

2) ウサギ皮膚累積刺激試験

皮膚累積刺激性を認めたが、回復傾向も認められた。

これら皮膚一次刺激性及び累積皮膚刺激性はゼフナートクリーム 2%とほぼ同等、もしくはやや強いものと判断された。また眼刺激性はゼフナートクリーム 2%より明らかに強かった。

## 16. その他

なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬

### 2. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1)~7)</sup>

総計 1,357 例について実施された比較試験及び一般試験を含む臨床試験の概要については以下のとおりであった。

疾患名	有効率% (有効例数/評価例数)		
	ゼフナートクリーム 2%		ゼフナート外用液 2%
	検鏡による菌検査	培養による菌検査	検鏡による菌検査
足白癬	75.4 (520/ 690)		74.8 (101/135)
体部白癬	87.8 (230/ 262)		
股部白癬	93.8 (181/ 193)	98.7 (76/77)	
計	81.3 (931/1,145)	98.7 (76/77)	74.8 (101/135)

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>8)~10)</sup>

##### 1) クリーム

健康成人男子 32 例及び皮膚疾患患者 30 例を対象に約 10mg のゼフナートクリーム 0.5、1 及び 2% をパッチ絆に塗布し貼布したパッチテスト（48 時間貼布後パッチ絆を除去）を行った。貼布後 48 時間及び 72 時間での本剤の皮膚刺激指数は濃度依存的であり、安全品指数（ $\chi \leq 5$ ）または許容品指数（ $5 < \chi \leq 15$ ）の範囲内であった。

健康成人男子パッチテスト

試験薬剤	パッチテスト結果		皮膚刺激指数
	48 時間判定 <sup>注1)</sup> スコア平均 ( $\times 10^{-2}$ )	72 時間判定 <sup>注2)</sup> スコア平均 ( $\times 10^{-2}$ )	
ゼフナートクリーム 0.5%	1.6	0.0	1.6
ゼフナートクリーム 1%	4.7	1.6	6.3
ゼフナートクリーム 2%	7.8	3.1	9.4
クリーム基剤	3.1	1.6	3.1
非塗布対照群	4.7	1.6	4.7

皮膚疾患患者パッチテスト

試験薬剤	パッチテスト結果		皮膚刺激 指数
	48時間判定 <sup>注1)</sup> スコア平均 (×10 <sup>-2</sup> )	72時間判定 <sup>注2)</sup> スコア平均 (×10 <sup>-2</sup> )	
ゼフナートクリーム 0.5%	1.7	1.7	1.7
ゼフナートクリーム 1%	1.7	1.7	1.7
ゼフナートクリーム 2%	5.0	5.0	5.0
クリーム基剤	3.3	0.0	3.3
非塗布対照群	0.0	0.0	0.0

注 1) : 貼布 48 時間後除去時の判定

注 2) : 除去後 24 時間の判定 (貼布後 72 時間)

陽性濃度を、- : 0、± : 0.5、+ : 1.0、++ : 2.0、+++ : 3.0、++++ : 4.0 の評点を与え、  
評点総和を被験者数で除した商を百分率で表し、これを皮膚刺激指数とした。

(本邦パッチテスト研究班の判定基準)

また、パッチ絆除去後に実施した紫外線照射による光パッチテストの結果、健康成人男子及び皮膚疾患患者のいずれにおいても皮膚刺激性は認められなかった。

さらに、健康成人男子各 5 例にゼフナートクリーム 2% 5g を背部 20×25cm に単回塗布及び 1 日 1 回 7 日間反復塗布試験を行った結果、反復塗布時 1 例に塗布 2 日目に軽度の発赤を認めたが、12 時間後には消失し、それ以降の発赤は認められなかった。また、全身への影響はなく忍容性が確認された。

2) 外用液

健康成人男子 21 名を対象に、パッチテスト及び紫外線 (UVA、UVB) 照射による光パッチテストを行った結果、パッチテストによる皮膚刺激指数 (48 時間判定) はゼフナート外用液 2% で 4.8 であり、外用液基剤、ゼフナートクリーム 2%、ろ紙、無塗布の各群と同じ評価基準の「刺激性が低い」に分類された。また、UVB 及び UVA 照射の光毒指数はそれぞれ 7.5 及び 5.0 であり、外用液基剤、ゼフナートクリーム 2%、ろ紙、無塗布の各群と同じ評価基準の「光毒性が低い」に分類された。

健康成人男子パッチテスト

試験薬剤	皮膚刺激指数 (48 時間判定)	光パッチテスト	
		UVB	UVA
ゼフナート外用液 2%	4.8 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	5.0 (光毒性が低い)
外用液基剤	4.8 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	5.0 (光毒性が低い)
ゼフナートクリーム 2%	2.4 (刺激性が低い)	2.5 (光毒性が低い)	0.0 (光毒性が低い)
ろ紙	0.0 (刺激性が低い)	2.5 (光毒性が低い)	2.5 (光毒性が低い)
無塗布	0.0 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	7.5 (光毒性が低い)

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>1)</sup>

白癬患者 131 例にゼフナートクリーム 2% を 1 日 1 回塗布した結果、本剤の有用性が確認された。

試験デザイン	オープン試験（前期第Ⅱ相試験）				
対 象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）131 例				
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者				
主な除外基準	角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用している患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用した患者				
試験方法	1日1回ゼフナートクリーム2%を入浴後または就寝前に患部に適量を塗布 投与期間：足白癬 4 週間（28±3 日）、体部白癬・股部白癬 2 週間（14±2 日）				
観察時期	原則として 1 週間ごと				
観察項目	真菌学的検査、皮膚所見（そう痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑、痂皮の皮膚症状の程度）、副作用、臨床検査				
主要評価項目	皮膚所見の改善度、総合効果（皮膚所見の最終改善度、菌検査）、有用性				
結 果	有効性・安全性評価対象 112 例、総合評価対象 111 例の効果は下記のとおりであった。				
		皮膚所見の改善率 (中等度改善以上例数/ 評価例数)	菌陰性化率 (陰性例数/ 評価例数)	総合効果の有効率 (有効以上例数/ 評価例数)	有用率 (有用以上例数/ 評価例数)
	足	88.2 (30/34)	76.5 (26/34)	76.5 (26/34)	70.6 (24/34)
	白	94.7 (36/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)
	癬	91.7 (66/72)	76.4 (55/72)	76.4 (55/72)	73.6 (53/72)
	体部白癬	100 (19/19)	94.7 (18/19)	94.7 (18/19)	95.0 (19/20)
	股部白癬	100 (20/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)
	副作用 足白癬及び体部白癬で接触皮膚炎が各 1 例認められた。				

M-732 クリーム研究班 高橋 久：薬理と治療 20(11)4759-4768, 1992

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験<sup>2)</sup>

至適用量を設定するため白癬患者 553 例を対象にゼフナートクリーム 1%と 2%との二重盲検試験を行った結果、両群間に有意差は認められなかったものの、2%は体部白癬で菌陰性化率、有効率、有用率、股部白癬では皮膚所見改善率、菌陰性化率、有効率、有用率のいずれにおいても 1%より高く、また副作用発現率においても両群間に差はなかったことから、2%を至適用量に選択した。

試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験 至適用量の検討																																																				
対象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）																																																				
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者																																																				
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用している患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用した患者																																																				
試験方法	ゼフナートクリーム 1%及び 2%を無作為に割り付け、1日1回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：足白癬 4 週間（28±3 日）、体部白癬・股部白癬 2 週間（14±2 日）																																																				
観察時期	原則として 1 週間ごと																																																				
観察項目	真菌学的検査、皮膚所見（そう痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑、痂皮の皮膚症状の程度）、副作用、臨床検査																																																				
主要評価項目	皮膚症状の改善度、総合効果（皮膚症状の最終改善度、菌検査）、有用性																																																				
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患</th> <th colspan="2">皮膚所見の改善率 (中等度改善以上例数/評価例数)</th> <th colspan="2">菌陰性化率 (陰性例数/評価例数)</th> <th colspan="2">総合効果の有効率 (有効以上例数/評価例数)</th> <th colspan="2">有用率 (有用以上例数/評価例数)</th> </tr> <tr> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>足白癬</td> <td>102/114 (89.5)</td> <td>97/107 (90.7)</td> <td>94/114 (82.5)</td> <td>87/107 (81.3)</td> <td>92/114 (80.7)</td> <td>86/107 (80.4)</td> <td>93/116 (80.2)</td> <td>86/109 (78.9)</td> </tr> <tr> <td>体部白癬</td> <td>62/62 (100)</td> <td>51/51 (100)</td> <td>55/62 (88.7)</td> <td>48/51 (94.1)</td> <td>55/62 (88.7)</td> <td>48/51 (94.1)</td> <td>55/62 (88.7)</td> <td>48/51 (94.1)</td> </tr> <tr> <td>股部白癬</td> <td>51/53 (96.2)</td> <td>40/40 (100)</td> <td>48/53 (90.6)</td> <td>38/40 (95.0)</td> <td>48/53 (90.6)</td> <td>38/40 (95.0)</td> <td>49/53 (92.5)</td> <td>39/41 (95.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用 安全性評価対象 516 例中、副作用発現率は 1%投与群で 1.1%(3/262)、2%投与群で 1.6% (4/254) であり、その症状は、塗布部位における接触皮膚炎、紅斑、疼痛、刺激感、発赤、そう痒であった。</p>									疾患	皮膚所見の改善率 (中等度改善以上例数/評価例数)		菌陰性化率 (陰性例数/評価例数)		総合効果の有効率 (有効以上例数/評価例数)		有用率 (有用以上例数/評価例数)		1%	2%	1%	2%	1%	2%	1%	2%	足白癬	102/114 (89.5)	97/107 (90.7)	94/114 (82.5)	87/107 (81.3)	92/114 (80.7)	86/107 (80.4)	93/116 (80.2)	86/109 (78.9)	体部白癬	62/62 (100)	51/51 (100)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)	股部白癬	51/53 (96.2)	40/40 (100)	48/53 (90.6)	38/40 (95.0)	48/53 (90.6)	38/40 (95.0)	49/53 (92.5)	39/41 (95.1)
疾患	皮膚所見の改善率 (中等度改善以上例数/評価例数)		菌陰性化率 (陰性例数/評価例数)		総合効果の有効率 (有効以上例数/評価例数)		有用率 (有用以上例数/評価例数)																																														
	1%	2%	1%	2%	1%	2%	1%	2%																																													
足白癬	102/114 (89.5)	97/107 (90.7)	94/114 (82.5)	87/107 (81.3)	92/114 (80.7)	86/107 (80.4)	93/116 (80.2)	86/109 (78.9)																																													
体部白癬	62/62 (100)	51/51 (100)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)	55/62 (88.7)	48/51 (94.1)																																													
股部白癬	51/53 (96.2)	40/40 (100)	48/53 (90.6)	38/40 (95.0)	48/53 (90.6)	38/40 (95.0)	49/53 (92.5)	39/41 (95.1)																																													

Liranaftate クリーム研究班 高橋 久：西日本皮膚科 55(4)735-746, 1993

## 2) 比較試験（二重盲検等）

### ①ゼフナートクリーム 2%<sup>3),6)</sup>

白癬患者 712 例を対象にゼフナートクリーム 2%と対照薬との無作為化比較試験を行った結果、足白癬趾間型の皮膚所見改善率、足白癬の皮膚所見改善度で対照薬に有意に優り、他の有効性、安全性は対照薬と差はなかった。また、新たに股部白癬患者 246 例を対象とし培養による菌検査法を用いて対照薬との比較試験を実施した結果、本剤の有効性が確認された。

### ②ゼフナート外用液 2%<sup>7)</sup>

ゼフナート外用液 2%の臨床的効果及び安全性を検証するため、足白癬患者 290 例を対象にゼフナートクリーム 2%を対照とした多施設共同群間比較試験を実施した結果、ゼフナート外用液 2%は、ゼフナートクリーム 2%と同様の臨床効果及び安全性を有すると考えられた。

試験デザイン	外用液剤のクリーム剤に対する非劣性試験 オープン試験、無作為割付				
対象	足白癬（趾間型・小水疱型）患者				
主な登録基準	検鏡で菌陽性を確認した足白癬患者で、①そう痒、②発赤、③小水疱・膿疱、④浸軟、⑤びらん、⑥鱗屑の 6 項目のうち、3 項目に 1 点（軽度）以上のスコアがあり、スコアの合計が 4 点以上の患者。				
主な除外基準	角質増殖型足白癬、著しい角化が認められる患者、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、著しく広いびらん面を有する患者、ステロイド剤（内服または注射）を使用している患者、塗布開始前 4 週間以内に被験部位に外用抗真菌剤を使用していた患者、塗布開始前 8 週間以内に内服の抗真菌剤を使用していた患者、ゼフナートクリーム 2%の使用経験のある患者。				
試験方法	ゼフナートクリーム 2%、またはゼフナート外用液 2%を、1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：4 週間（29±3 日目）。				
観察時期	投与開始前、投与 2 週目（中間観察日：投与開始 15±2 日目）、投与 4 週目（最終観察日：投与開始 29±3 日目）				
観察項目	菌検査、皮膚所見、臨床検査、有害事象				
主要評価項目	投与 4 週目における菌陰性化率、皮膚症状改善率				
副次的評価項目	投与 2 週目における菌陰性化率、皮膚症状改善率、全症例における有害事象発現率、副作用発現率				
結果	4 週目における適格・評価可能症例 272 例において、菌陰性化率及び皮膚症状改善率は、以下のとおりであり非劣性の条件とした差の 95%信頼区間の下限値が -10%をいずれも下回らなかった。				
	疾患	菌陰性化率 (陰性例数/評価例数)		皮膚症状改善率 (中等度改善以上例数/評価例数)	
		ゼフナート 外用液 2%	ゼフナート クリーム 2%	ゼフナート 外用液 2%	ゼフナート クリーム 2%
	足 白 癬	101/135 (74.8%)	96/137 (70.1%)	131/135 (97.0%)	130/137 (94.9%)
		95%信頼区間		95%信頼区間	
		67.5~82.1%	62.4~77.7%	94.2~99.9%	91.2~98.6%
		2 群間の差の 95%信頼区間 -5.9~+15.3%		2 群間の差の 95%信頼区間 -2.5~+6.8%	

結 果	また、2 週目適格・評価可能症例 285 例において、副次的評価項目である菌陰性化率、皮膚改善率にも 2 群間で差は認められなかった。			
	安全性評価対象 290 例における有害事象、臨床検査値の異常変動及び副作用の発現状況は以下のとおりであった。			
疾 患	安 全 性			
	ゼフナート 外用液 2%	ゼフナート クリーム 2%	ゼフナート 外用液 2%	ゼフナート クリーム 2%
	有害事象		臨床検査値異常変動	
	22/146 (15.1%)	21/144 (14.6%)	14/136 (10.3%)	15/139 (10.8%)
	因果関係の否定できない 有害事象 (副作用)		因果関係の否定できない 臨床検査値異常変動 (副作用)	
足 白 癬	3/146 (2.1%)	4/144 (2.8%)	1/136 (0.7%)	1/139 (0.7%)

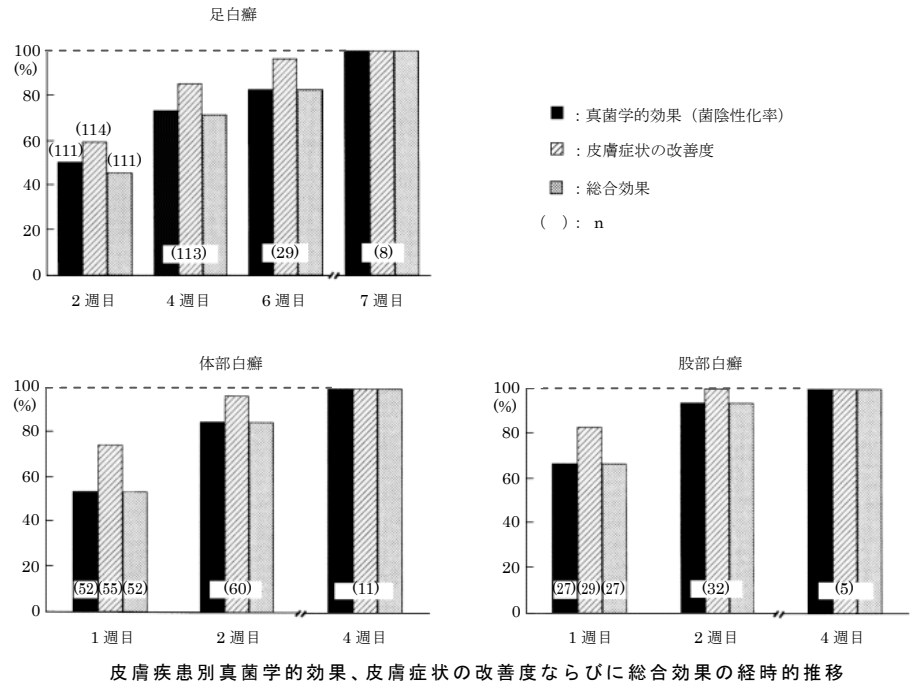
M-732 研究班 種田明生：西日本皮膚科 69(3)300-308, 2007

### 3) 安全性試験<sup>4),5)</sup>

白癬患者 350 例を対象にゼフナートクリーム 2% の治療期間と治療効果発現との関係を検証した。

試験デザイン	第Ⅲ相一般臨床試験 治療期間と治療効果発現との関係 オープン試験
対 象	白癬患者 (足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬)
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、投与開始前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用していた患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用していた患者
試 験 方 法	ゼフナートクリーム 2% を 1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：治癒するまで継続。
観 察 時 期	原則として 1 週間ごととし、必須観察日を足白癬：2 週目 (14±2 日)、4 週目 (28±3 日)、体部白癬・股部白癬 1 週目 (7±1 日) 2 週目 (14±2 日) とした。
観 察 項 目	菌検査、皮膚症状 (そう痒、発赤、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑・痂皮、丘疹の程度)、副作用、臨床検査
主要評価項目	投与開始前と比較した皮膚症状の改善度、総合効果 (皮膚症状所見の改善度ならびに菌検査の結果から総合効果を各観察日ごとに判定、足白癬 4 週後、体部白癬・股部白癬 2 週目を最終総合判定)、概括安全性、試験終了時における有用性

結 果



皮膚疾患別真菌学的効果、皮膚症状の改善度ならびに総合効果の経時的推移

総合効果：足白癬では治療期間に相関して有効率（有効以上）も上昇し、治療 7 週目には 100%の有効率を示した。体部白癬・股部白癬の有効率も治療期間が長くなるのに伴い上昇し、治療 4 週目にはそれぞれ 100%の有効率を示した。

安全性：副作用の発現率は 1.0%（3/299）であり、いずれも足白癬に認められた接触皮膚炎であった。

有用性（有用以上）：足白癬 71.2%（99/139）、体部白癬 88.5%（54/61）、股部白癬 97.1%（33/34）

白癬患者 281 例を対象にゼフナートクリーム 2%の有用性を検証した。

試験デザイン	第Ⅲ相一般臨床試験 オープン試験																																						
対象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）																																						
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者																																						
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、投与開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド剤を全身的または局所的に使用していた患者、投与開始前1週間以内に他の抗真菌剤を使用していた患者																																						
試験方法	ゼフナートクリーム2%を1日1回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：治癒するまで継続																																						
観察時期	原則として1週間ごととし、最終必須観察日を足白癬：4週後（28±3日）、体部白癬・股部白癬2週後（14±2日）とした。																																						
観察項目	菌検査、皮膚所見（そう痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑・痂皮の皮膚症状の程度）、副作用、臨床検査																																						
主要評価項目	投与開始前と比較した皮膚所見の改善度、総合効果（皮膚所見の改善度ならびに菌検査の結果から総合効果を各観察日ごとに判定、最終必須観察日における最終総合効果）、概括安全性、最終必須観察日の有用性																																						
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>菌陰性化率 (%)</th> <th>皮膚所見の 改善度<sup>注1)</sup> (%)</th> <th>有効率<sup>注2)</sup> (%)</th> <th>有用率<sup>注3)</sup> (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">足 白 癬</td> <td>小水疱型</td> <td>37/50 (74.0)</td> <td>33/50 (86.0)</td> <td>36/50 (72.0)</td> <td>38/51 (74.5)</td> </tr> <tr> <td>趾間型</td> <td>39/45 (86.7)</td> <td>40/45 (88.9)</td> <td>39/45 (86.7)</td> <td>39/48 (81.3)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>76/95 (80.0)</td> <td>83/95 (87.4)</td> <td>75/95 (78.9)</td> <td>77/99 (77.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">体部白癬</td> <td>48/56 (85.7)</td> <td>53/56 (94.6)</td> <td>48/56 (85.7)</td> <td>41/57 (89.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">股部白癬</td> <td>39/40 (97.5)</td> <td>39/40 (97.5)</td> <td>39/40 (97.5)</td> <td>39/41 (95.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)：中等度改善以上、注2)：有効以上、注3)：有用以上</p> <p>副作用は、2.9% (7/240) の発現率であり、足白癬で4例、体部白癬2例、股部白癬1例認められた。内訳は接触皮膚炎4例、そう痒の増加2例、潮紅・発赤の増加1例であった。</p>							菌陰性化率 (%)	皮膚所見の 改善度 <sup>注1)</sup> (%)	有効率 <sup>注2)</sup> (%)	有用率 <sup>注3)</sup> (%)	足 白 癬	小水疱型	37/50 (74.0)	33/50 (86.0)	36/50 (72.0)	38/51 (74.5)	趾間型	39/45 (86.7)	40/45 (88.9)	39/45 (86.7)	39/48 (81.3)	合計	76/95 (80.0)	83/95 (87.4)	75/95 (78.9)	77/99 (77.8)	体部白癬		48/56 (85.7)	53/56 (94.6)	48/56 (85.7)	41/57 (89.5)	股部白癬		39/40 (97.5)	39/40 (97.5)	39/40 (97.5)	39/41 (95.1)
		菌陰性化率 (%)	皮膚所見の 改善度 <sup>注1)</sup> (%)	有効率 <sup>注2)</sup> (%)	有用率 <sup>注3)</sup> (%)																																		
足 白 癬	小水疱型	37/50 (74.0)	33/50 (86.0)	36/50 (72.0)	38/51 (74.5)																																		
	趾間型	39/45 (86.7)	40/45 (88.9)	39/45 (86.7)	39/48 (81.3)																																		
	合計	76/95 (80.0)	83/95 (87.4)	75/95 (78.9)	77/99 (77.8)																																		
体部白癬		48/56 (85.7)	53/56 (94.6)	48/56 (85.7)	41/57 (89.5)																																		
股部白癬		39/40 (97.5)	39/40 (97.5)	39/40 (97.5)	39/41 (95.1)																																		

Liranaftate クリーム第2研究班 高橋 久：薬理と治療 21(9)3273-3286, 1993

#### 4) 患者・病態別試験

実施していない

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

〔「Ⅷ. 8. (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項〕参照。

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

実施していない



## VI. 薬効薬理に関する項目

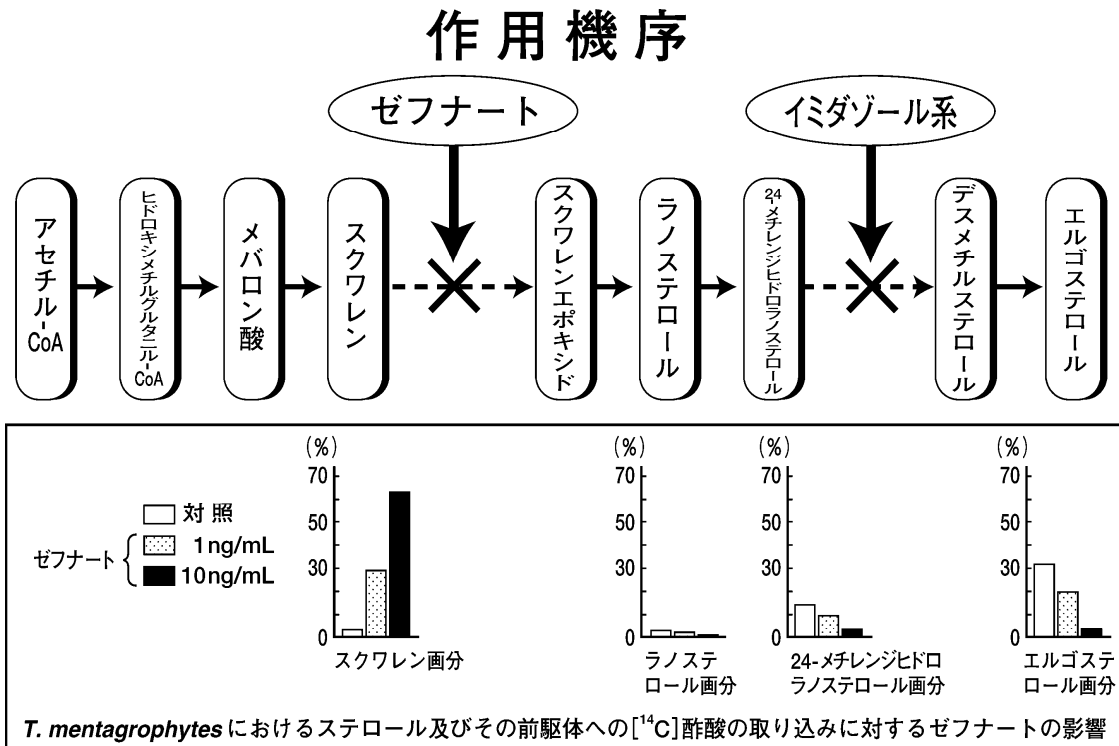
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チオカルバミン酸系抗真菌薬 他

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>11)</sup>

ゼフナート（リラナフタート）は真菌細胞のスクワレン・エポキシ化反応を阻害し、細胞膜構成成分であるエルゴステロール生合成阻害により抗真菌作用を発揮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>12)~15)</sup>

1) 抗真菌活性 (*in vitro*)

① 主な皮膚糸状菌の新鮮臨床分離株に対する MIC 値

試験菌	株数	MIC 値 (μg/mL)
<i>Trichophyton rubrum</i>	57	0.009~0.078 (0.078)
<i>T. mentagrophytes</i>	23	0.004~0.078 (0.039)
<i>T. tonsurans</i>	2	0.019、0.039
<i>Microsporum canis</i>	18	0.009~0.078 (0.019)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	14	0.009~0.156 (0.039)

( ) は使用した菌株数の 90%以上の発育を阻止した濃度 (MIC<sub>90</sub>)

② 皮膚糸状菌 (保存株) に対して選択的に強い抗菌活性を有し、二形性真菌及び酵母状真菌には活性を示さなかった。

試験菌	株数	MIC <sub>90</sub> 値 (μg/mL)	
		リラナフタート	トルナフタート
皮膚糸状菌			
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	35	0.019	0.156
<i>T. rubrum</i>	22	0.019	0.156
<i>Microsporum canis</i>	14	0.039	0.156
<i>Epidermophyton floccosum</i>	13	0.039	0.312
黒色真菌			
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	14	20	>80
二形性真菌			
<i>Sporothrix schenckii</i>	19	>80	>80
その他の糸状菌			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	21	1.25	>80
酵母状真菌			
<i>Candida albicans</i>	20	>80	>80
<i>C. glabrata</i>	15	>80	>80
<i>Cryptococcus neoformans</i>	25	>80	>80

2) 同種同効薬との活性比較 (*in vitro*)

皮膚糸状菌 (保存株) に対する活性はトルシクラートの約 1~8 倍、ビホナゾールの約 30~60 倍であった。

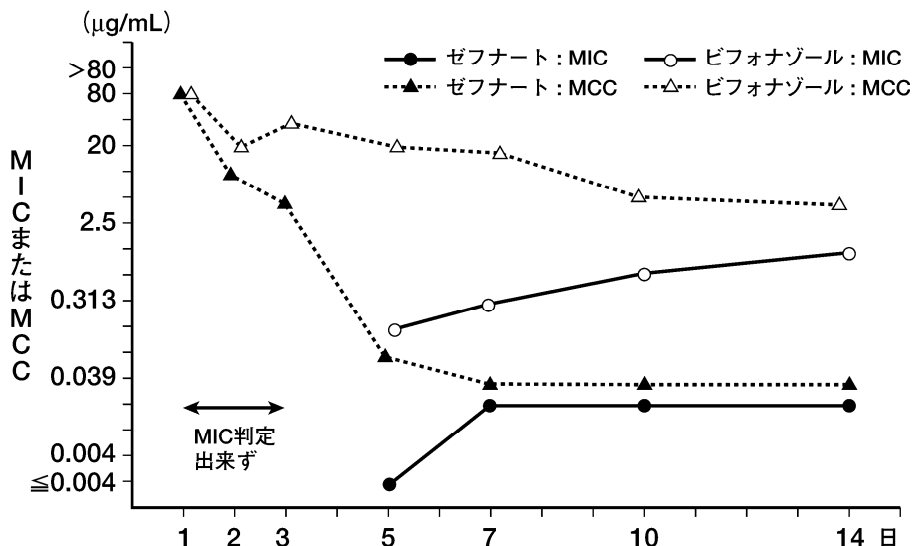
試験菌	株数	MIC 値 (μg/mL)		
		リラナフタート	トルシクラート	ビホナゾール
<i>T. rubrum</i>	27	0.004~0.078(0.039)	0.019~0.313(0.313)	0.313~5.0(2.5)
<i>T. mentagrophytes</i>	23	0.019~0.156(0.156)	0.078~0.625(0.313)	0.313~5.0(5.0)
<i>Microsporum canis</i>	8	0.009~0.078	0.039~0.156	0.078~5.0
<i>M. gypseum</i>	17	0.039~0.156(0.156)	0.078~0.313(0.156)	0.625~20(10)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	10	0.009~0.078	0.039~0.313	0.039~5.0

( ) は使用した菌株数の 90%以上の発育を阻止した濃度 (MIC<sub>90</sub>)

### 3) 抗真菌効果の経日変化

*T.rubrum* を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) 及び最小殺菌濃度 (MCC) の経日変化を調べたところ、5日目以降MCC値は著しく小さくなり、MIC値とMCC値はほぼ一致した。

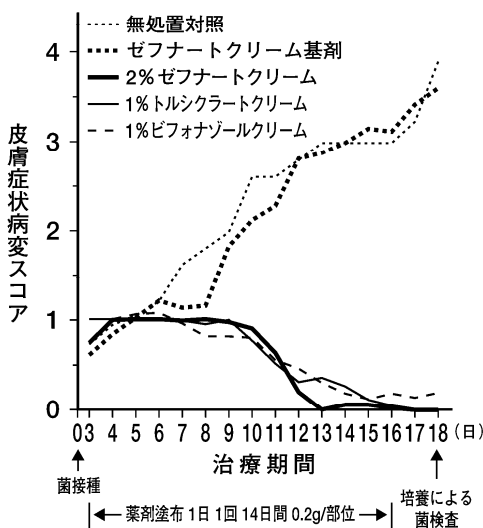
### MICとMCCの経日変化 (*T. rubrum*)



### 4) 製剤の治療効果の比較

*T.mentagrophytes* を感染させたモルモット背部皮膚に、3日後からゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 2%、トルシクラートクリーム 1%又はビホナゾールクリーム 1% 0.2g/部位を 1日 1回 14日間塗布したところ、薬剤群はいずれも無処置群並びに基剤投与群に対して有意な病変スコアの改善を示したが、各薬剤間に差は認められなかった。しかし、ゼフナートクリーム 2%は他剤に比べ有意に高い菌陰性化率を示した。

### 実験的白癬モデルに対する効果 (モルモット)



薬 剤	菌陰性化率 (%)
無処置対照	0
ゼフナートクリーム基剤	0
2%ゼフナートクリーム	95
1%トルシクラートクリーム	43
1%ビフォナゾールクリーム	21

\*\* :  $p < 0.01$  ( $\chi^2$ 検定, トルシクラート及びビフォナゾールとの比較)

白癬菌 : *T. mentagrophytes*  
動物数 : 1群 5~6匹

## 5) 足白癬モデル

*T.mentagrophytes* を感染させたモルモットの後肢足底部皮膚に、10 日後からゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 2%、トルシクラートクリーム 1%及びビホナズールクリーム 1% 0.1g/部位を 1 日 1 回 5 日間又は 10 日間塗布したところ、ゼフナートクリーム 2%は他剤に比べ 5 日間、10 日間治療とも有意に高い菌陰性化率を示した。

薬 剤	菌陰性化率(%)	
	5 日間 (1 群 2~3 匹)	10 日間 (1 群 5~6 匹)
無処置対照	0	0
クリーム基剤	0	1
ゼフナートクリーム 2%	78	95
トルシクラートクリーム 1%	7	51
ビホナズールクリーム 1%	10	6

\*\* : P<0.01( $\chi^2$ 検定)

## 6) 皮膚貯留性

### ①開放塗布法による試験

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 1%、2%及び基剤を 0.2g/部位塗布し、塗布 12、24、48 及び 72 時間後に HPLC 法により皮膚内残存量を定量し、また塗布 24 及び 72 時間後に摘出した 7mm 角の皮膚に *T.rubrum* の菌液を重層させ、阻止円の形成を観察したところ、HPLC 法においてはゼフナートクリーム 2%塗布群はゼフナートクリーム 1%塗布群に比し約 3~5 倍のリラナフターが残存し、ゼフナートクリーム 2%塗布 48 時間後の皮膚内残存量はゼフナートクリーム 1%塗布 12 時間後の皮膚内残存量とほぼ同じであった。バイオアッセイ（阻止円法）においては、ゼフナートクリーム 1%及び 2%塗布群は、24 時間後では濃度に比例して阻止円を形成した。

測定法	薬 剤	残存量の平均±S.D.( $\mu$ g/g Skin)			
		12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
HPLC	ゼフナートクリーム 1%	10.0± 5.9	4.0± 2.0	3.5±1.1	0.9±0.2
	ゼフナートクリーム 2%	34.6±19.2	19.1±13.9	9.9±4.1	4.8±4.6
バイオアッセイ	ゼフナートクリーム 1%	—	1.3±0.4	—	0.6±0.2
	ゼフナートクリーム 2%	—	9.2±6.4	—	1.8±1.7

— : 実施せず (n=6)

### ②閉塞密封塗布法による試験

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 1%及び 2%を 0.4g/部位塗布し、その上をビニールフィルムで塗布 24 時間後まで被い、塗布 12、24、48 及び 72 時間後に HPLC 法により皮膚内残存量を定量したところ、塗布 48 時間後までゼフナートクリーム 2%塗布群はゼフナートクリーム 1%塗布群に比し約 2 倍のリラナフターが残存していた。

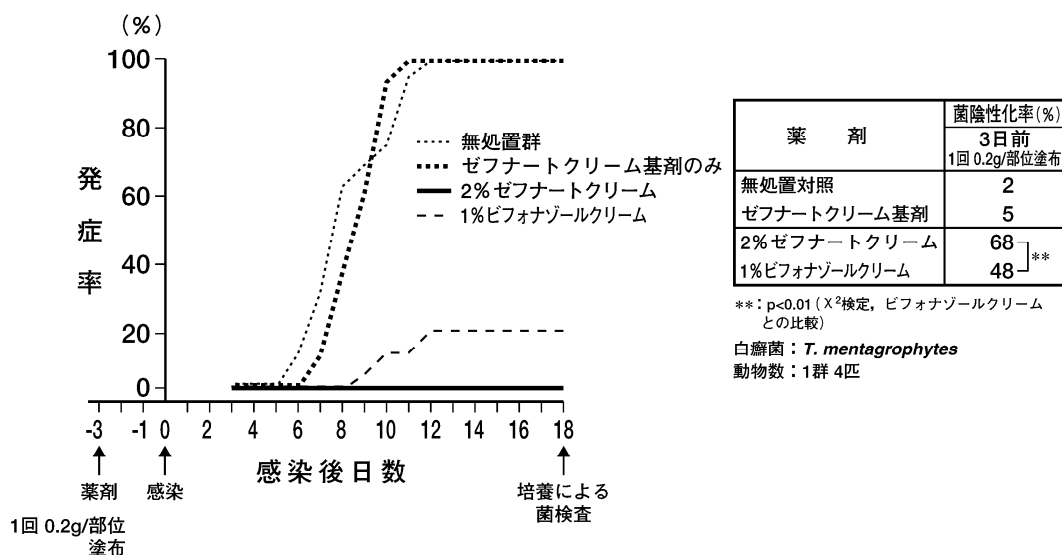
薬 剤	残存量の平均±S.D.( $\mu$ g/g Skin)			
	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
ゼフナートクリーム 1%	12.4±0.6	9.7±2.5	5.2±2.4	2.6±0.6
ゼフナートクリーム 2%	21.8±2.6	17.8±3.1	9.0±0.9	2.7±1.4

(n=4)

## 7) 予防効果

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 2%、基剤、ビホナゾールクリーム 1%を 0.2g/部位塗布し、3 日後に *T.mentagrophytes* を塗布部皮膚に接種したところ、ゼフナートクリーム 2%はいずれも発症せず、各菌陰性化率は、ゼフナートクリーム 2%では 68%、ビホナゾールクリーム 1%で 48%であり、ゼフナートクリーム 2%はビホナゾールクリーム 1%に比べ有意に高い菌陰性化率を示した。

## 感染前塗布による皮膚症状発症の推移 (モルモット)

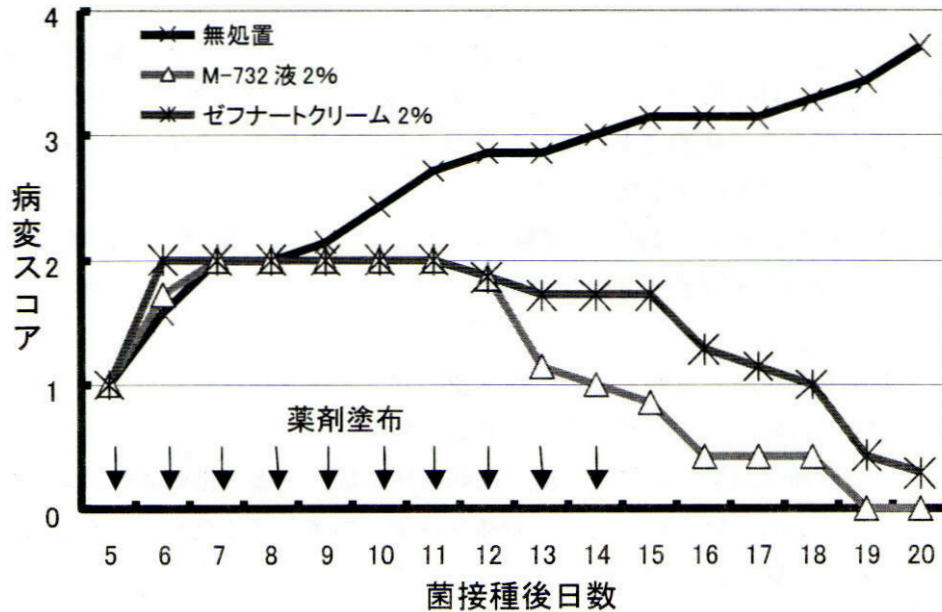


## 8) 真菌の耐性獲得 (in vitro)

リラナフタートは *T.mentagrophytes* に対して耐性を与えなかった。また、トルナフタート耐性変異株はリラナフタートに対し交差耐性を示したが、リラナフタートの MIC 値は 10 μg/mL 以下であった。

### 9) ゼフナート外用液 2% のモルモット実験的背部白癬に対する治療試験

*T.mentagrophytes* を感染させたモルモット背部皮膚に、5 日後からゼフナート外用液 2% を 0.2mL、ゼフナートクリーム 2% を 0.2g、1 日 1 回 10 日間塗布したところ両群ともに病変の進行が抑制され、薬剤塗布 6 日後すなわち菌接種 20 日後の最終日にはほぼ正常の皮膚に戻った。最終日の両薬剤の病変スコアに統計的有意差は認められず、同等の皮膚症状の改善が認められた。



### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法<sup>10)</sup>

#### (1) 治療上有効な血中濃度

健康成人の背部皮膚にゼフナートクリーム 2% 5g を単回又は 7 日間塗布し、未変化体をガスクロマトグラフィー法により経時的に測定（検出限界：1ng/mL）した結果、単回塗布では、塗布後 336 時間までの血漿中、尿中に検出されなかった。7 日間塗布においても同様であった。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

上記、[「(1) 治療上有効な血中濃度」の項] 参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当しない

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿と [<sup>14</sup>C] リラナフタート（濃度：15、30 及び 60ng/mL）を 37°C、15 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いて蛋白結合率を測定した結果、90.9～100.0%であった。

### 3. 吸収<sup>16), 17)</sup>

吸収部位：皮 膚

吸 收 率：該当資料なし

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性<sup>16)</sup>

<参考>

[<sup>14</sup>C] リラナフタート 4mg/kg をラット正常皮膚に経皮投与した場合 (n=3)

組 織	濃度 (ng eq./g or mL)		
	8 時間	24 時間	168～720 時間
大 脳	5.3±0.4	7.2±1.0	N.D.
小 脳	6.0±0.3	7.5±0.8	N.D.
下 垂 体	N.D.	N.D.	N.D.
血 漿	14.1±0.8	27.6±5.1	N.D.

N.D. : 検出されず

#### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>17)</sup>

<参考>

妊娠 18 日目の雌性ラットに [<sup>14</sup>C] リラナフタート 1mg/kg を静脈内投与したところ、投与後 1 時間の胎児及び羊水中濃度は母体血漿中濃度の 1/7～1/3 であり、胎児組織内濃度は 1/4～1/2 で、肝臓に比較的高い放射能が認められた。胎児組織からの放射能の消失は速やかで、投与後 48 時間では投与後 1 時間の濃度の 1/6～1/3 に減少した。

#### (3) 乳汁への移行性<sup>17)</sup>

<参考>

分娩後 12 日目の哺育ラットに [<sup>14</sup>C] リラナフタート 1mg/kg を静脈内投与したところ、乳汁中濃度は投与後 1 時間に最高濃度 2,481.7ng eq./mL を示し、投与後 24 時間には最高濃度の 1%に減少し、48 時間には検出限界以下となった。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、乳汁中濃度は投与後 1 時間では 10 倍、8 時間では 5 倍であったが、24 時間には同程度の濃度となった。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

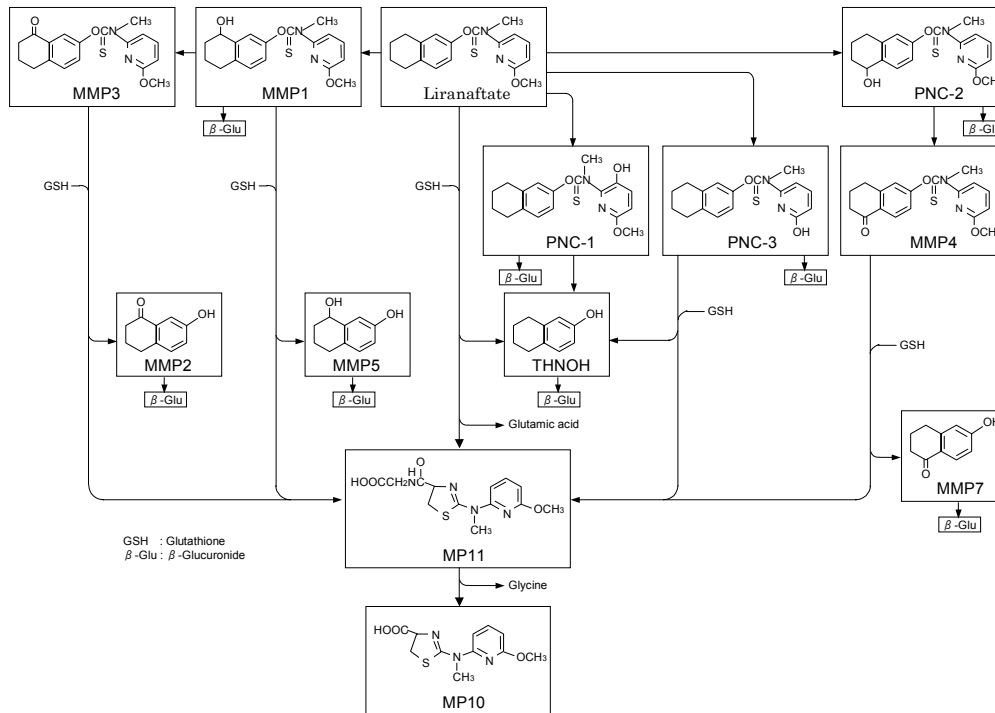


## 5. 代謝 18)、19)

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

代謝部位：肝臓（ラット）



リラナフタートの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

<参考>

ラットにリラナフタート 100 及び 500mg/kg を 28 日間反復背部皮下投与した場合、アニリン水酸化酵素及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性に変化はなかったが、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性が有意に増加し、肝薬物代謝酵素を誘導することが示唆された。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考> (*in vitro*)

皮膚糸状菌に対し、代謝物 THNOH 及び PNC-3 は、リラナフタートに比し、かなり弱いが抗菌活性を示した。代謝物 MP10、MMP7 及び分解生成物 D-2 は抗菌活性を示さなかった。分解生成物 D-1 は抗菌活性を示し、なかでも *T.mentagrophytes* に対してリラナフタートの約 1/20~1/10 の抗菌活性を示した。*Candida* 属に対しては、いずれも活性を示さなかった。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄<sup>16)</sup>

### (1) 排泄部位及び経路

<参考> (ラット、ウサギ)

ラット又はウサギにおいて主に糞、尿中に排泄

### (2) 排泄率

<参考> (ラット)

経皮投与：投与後 168 時間で尿中に 3.7%、糞中に 4.1%排泄

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

同種同効薬の使用上の注意を参考に記載。

本剤による明らかな過敏症は確認されていないが、本剤の副作用として承認時までに接触性皮膚炎、そう痒等の皮膚炎症状が認められている。

#### (2) 他の外用抗真菌剤に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

承認時までの副作用発現症例のうち、他の外用抗真菌剤に対して過敏症等の既往歴のある患者が3例含まれていたため記載。

#### (3) 臨床所見上皮膚カンジダ症あるいは、汗疱、掌蹠膿疱症、膿皮症、他の皮膚炎等との鑑別が困難な患者

（解説）

本剤は白癬以外に対して効果が期待できないため、また承認時までの副作用発現症例において、原因菌種が不明かカンジダであった症例が3例含まれていたため、明らかに白癬であることが鑑別できる症例に使用することが望ましいとして記載。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 〈クリーム剤〉

臨床試験および市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 6,004 例中の副作用発現例数は 129 例(2.15%)、146 件であった。その主なものは接触性皮膚炎 79 件(1.32%)、そう痒症 13 件(0.22%)、発赤 12 件(0.20%)、紅斑 7 件(0.12%)、皮膚炎、刺激感が各 6 件(0.10%)等の皮膚炎症状であった。

使用成績調査における小児(15歳未満)への投与 109 例中の副作用発現例数は 3 例(2.75%) 3 件で、接触性皮膚炎、皮膚炎、投与部位小水疱が各 1 件(0.92%)であった。(再審査終了時)

#### 〈液剤〉

臨床試験における安全性評価対象例 146 例中の副作用発現例数は 3 例(2.05%)、5 件であった。内訳は紅斑、小水疱性皮疹が各 2 件(1.37%)、接触性皮膚炎 1 件(0.68%)であった。(承認時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	接触性皮膚炎、そう痒症、発赤、 紅斑、小水疱性皮疹	刺激感、疼痛、皮膚炎、自家感作 性皮膚炎、潮紅

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### 1) ゼフナートクリーム 2%における副作用及び感染症の発現状況一覧

—承認時臨床試験結果・使用成績調査結果より—

時 期	承 認 時	非劣性治療対象薬	使用成績調査	合 計
調査症例数	1,611	144	4,249	6,004
副作用等の発現症例数	30	4	95	129
副作用等の発現件数	33	6	107	146
副作用等の発現症例率	1.86%	2.78%	2.24%	2.15%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件 (%))			
接触性皮膚炎	17(1.06)	3(2.08)	59(1.39)	79(1.32)
投与部位そう痒感	4(0.25)	2(1.39)	7(0.16)	13(0.22)
投与部位発赤 <sup>†</sup>	3(0.19)	—	9(0.21)	12(0.20)
紅斑(投与部位紅斑含む) <sup>†</sup>	2(0.12)	1(0.69)	4(0.09)	7(0.12)
皮膚炎 <sup>†</sup>	1(0.06)	—	5(0.12)	6(0.10)
投与部位刺激感	2(0.12)	—	4(0.09)	6(0.10)
皮膚潰瘍	—	—	4(0.09)	4(0.07)
投与部位皮膚剥脱*	—	—	4(0.09)	4(0.07)
投与部位疼痛	2(0.12)	—	1(0.02)	3(0.05)
投与部位小水疱	—	—	2(0.05)	2(0.03)
自家感作性皮膚炎 <sup>†</sup>	1(0.06)	—	—	1(0.02)
潮紅	1(0.06)	—	—	1(0.02)
投与部位湿疹	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位反応	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位熱感	—	—	1(0.02)	1(0.02)
発疹	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位乾燥*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
湿疹*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
皮膚亀裂*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
皮膚細菌感染*	—	—	1(0.02)	1(0.02)

\*：使用上の注意から予測できない有害事象

副作用名は MedDRA Ver.8.1 の基本語 (PT) にて表記したが、一部<sup>†</sup>を付けた事象は下層語 (LLT) にて表記している。

##### 2) ゼフナート外用液 2%における副作用及び感染症の発現状況一覧

—承認時臨床試験結果より—

時 期	承 認 時
調査症例数	146
副作用等の発現症例数	3
副作用等の発現件数	5
副作用等の発現症例率	2.05%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件 (%))
接触性皮膚炎	1(0.68)
小水疱性皮疹	2(1.37)
紅斑	2(1.37)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

(解説)

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(解説)

使用経験が少ない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

使用部位：

- (1) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。
- (2) 誤って眼に入った場合は、直ちに大量の水で洗った後、専門医の処置をうけること。
- (3) 液剤は、刺激を生じることがあるので、亀裂、びらん面には注意して使用すること。
- (4) 著しいびらん面には使用しないこと。

## 15. その他の注意

なし

## 16. その他

なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験<sup>20)</sup>

一般薬理作用として一般症状、中枢神経系、体性神経系、消化器系、循環器系等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目	動物種 (n)	経路	投与量 (mg/kg)	実験結果
中枢神経系 体温	ラット (8)	s.c.	10,30,100	10mg/kg以上の皮下投与で投与後2～6時間体温が軽度（1℃未満）低下した。
呼吸・ 循環器系 心拍数	麻酔イヌ (4～6)	i.v.	1,3,10	3mg/kgの静脈内投与で15分及び30分に軽度の心拍数上昇が認められた。
呼吸数	麻酔イヌ (4～6)	i.v.	1,3,10	静脈内投与で投与直後から約5分間用量依存的に増加傾向を示した。
収縮力・ 拍動数	モルモット (摘出心房 標本) (8)	( <i>in vitro</i> ) 10 <sup>-6</sup> ,10 <sup>-5</sup> ,10 <sup>-4</sup> mol/L		10 <sup>-5</sup> mol/L以上の濃度で収縮力・拍動数を軽度に増大させた。

(4) その他の薬理試験

該当しない

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>21)</sup>

使用動物 投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)					
	マウス (6週齢)		ラット (6週齢)		イヌ (5ヵ月齢)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000		
皮下	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
腹腔内	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000		

マウス、ラット：1群雌雄各5匹

イヌ：1群雌雄各1頭

## (2) 反復投与毒性試験<sup>22), 23)</sup>

	動物種 (n)	投与 期間	投 与 経 路	投 与 量	無毒性量		主 な 所 見
					♂	♀	
亜 急 性	ラット (12)	4 週	経 皮 (24 時間塗布/日)	10,20,40* <sup>1</sup>	40	40* <sup>3</sup>	なし
	ラット (10~15)	13 週	皮 下	4,20,100* <sup>2</sup>	20	4* <sup>4</sup>	肝重量増加
	イヌ (3~5)	4 週	皮 下	3,10,30* <sup>2</sup>	10	3* <sup>4</sup>	T.Cho,TG,PL ↑
慢 性	ラット (5~10)	6 カ月	皮 下	2,8,32* <sup>2</sup>	8	32* <sup>4</sup>	T.Cho,PL ↑
	イヌ (3)	6 カ月	皮 下	0.5,1.5,4.5* <sup>2</sup>	4.5	4.5* <sup>4</sup>	Ht,Hb ↓ γ-Globulin ↑

単位 \*1 : mg/Body/日 \*2 : mg/kg/日 \*3 : mg/Body \*4 : mg/kg

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>24)~27)</sup>

いずれの試験においても親動物の投与部位（背部皮下）に癒着、硬結等の異物反応が認められた。

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）では、親動物に高用量で肝臓重量増加がみられたが、生殖能及び胎児に影響は認められなかった。

胎児の器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）では、ラット胎児に高用量で骨化遅延がみられ、ウサギでは母動物に体重・摂餌量の減少、胎児に体重・胎盤重量の減少が認められた。

周産期及び授乳期投与試験（ラット）では、母動物に肝臓重量の増加、出生児に体重増加抑制がみられた。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性

モルモットの抗原性試験（全身性アナフィラキシー、PCA 反応、能動性皮膚反応、皮膚光感作性試験）、及びマウスの抗原性試験（PCA 反応）において陰性であったが、モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）にて陽性がみられ、低感作性ながら皮膚感作性を有する可能性が示唆された。

### 2) 局所刺激性

〔「IV. 15. 刺激性」の項〕参照

### 3) 遺伝毒性 (*in vitro*)

復帰突然変異試験、染色体異常試験（直接法）、マウス小核試験において変異原性は認められなかった。

### 4) 代謝物の毒性

マウスの腹腔内投与における急性毒性試験で、代謝物の LD<sub>50</sub> 値は、THNOH で約 100mg/kg、MMP7 で 300~1,000mg/kg、MP10 で 1,000~2,000mg/kg、PNC-3 で 2,000mg/kg 以上と推定された。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ゼフナートクリーム 2%、ゼフナート外用液 2% 該当しない  
有効成分：リラナフタート 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存、液剤は火気を避けて保管のこと

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 【取扱い上の注意】

1. 小児の手の届かない所に保管すること
2. 液剤は合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かしたりすることがあるので注意すること。
3. 液剤は火気を避けて保管すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

〔クリーム〕 10g×10、10g×50

〔外用液〕 10mL×10

### 7. 容器の材質

〔クリーム〕

アルミチューブ

容 器 : アルミニウム  
キャップ : ポリプロピレン

〔外用液〕

容 器 : ガラス  
キャップ : ポリプロピレン  
中 栓 : 低密度ポリエチレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：トルナフタート

## 9. 国際誕生年月日

国内開発

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日

ゼフナートクリーム 2%：2000年1月18日

ゼフナート外用液 2%：2007年2月6日

承認番号

ゼフナートクリーム 2%：21200AMZ00025000

ゼフナート外用液 2%：21900AMZ00006000

## 11. 薬価基準収載年月日

ゼフナートクリーム 2%：2000年4月14日

ゼフナート外用液 2%：2007年7月6日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年12月19日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

## 14. 再審査期間

ゼフナートクリーム 2%

6年間（2000年1月～2006年1月）

## 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT 番号
ゼフナートクリーム 2%	2659712N1020	660443004	112976201
ゼフナート外用液 2%	2659712Q1026	620005743	117768801

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 高橋 久 他 : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価  
－2% Liranaftate クリームのオープン試験 (前期第Ⅱ相試験)－  
薬理と治療 20(11)4759－4768, 1992
- 2) 高橋 久 他 : Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価  
－二重盲検比較試験による至適用量の検討－  
西日本皮膚科 55(4)735－746, 1993
- 3) 高橋 久 他 : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価  
－Well-Controlled Comparative Study による Bifonazole クリーム  
との比較試験－  
西日本皮膚科 55(4)747－758, 1993
- 4) 高橋 久 他 : 新規チオカルバメート系抗真菌剤 Liranaftate (M-732) クリームの  
白癬に対する臨床的検討－治療期間と治療効果発現との関係－  
西日本皮膚科 55(4)759－770, 1993
- 5) 高橋 久 他 : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価  
－2% Liranaftate クリームのオープン試験 (第Ⅲ相一般臨床試験)－  
薬理と治療 21(9)3273－3286, 1993
- 6) 高橋 久 他 : M-732 (リラナフトート) クリームの股部白癬に対する培養成績を  
判定根拠とした臨床第Ⅲ相比較試験  
西日本皮膚科 62(6)788－802, 2000
- 7) 種田明生 他 : 抗白癬剤 M-732 の足白癬に対する群間比較試験  
－液剤のクリーム剤に対する非劣性試験－  
西日本皮膚科 69(3)300-308, 2007
- 8) 伊藤正俊 他 : ヒト皮膚に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの貼布  
試験－他の抗真菌剤との比較－  
薬理と治療 20(11)4493－4499, 1992
- 9) 伊藤正俊 他 : 皮膚疾患患者に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの  
貼布試験－他の抗真菌剤との比較－  
薬理と治療 20(11)4751－4758, 1992
- 10) 伊藤正俊 他 : 健康な成人男子に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの  
単回および反復大量塗布試験  
薬理と治療 20(11)4501－4508, 1992
- 11) Morita T.et al. : Inhibitory effect of a new mycotic agent, piritetrate on  
ergosterol biosynthesis in pathogenic fungi  
J. Med. Vet. Mycol. 27,17－25, 1989
- 12) Iwata K.et al. : In Vitro and In Vivo Activities of Piritetrate (M-732) , a New  
Antidermatophytic Thiocarbamate  
Antimicrob. Agents Chemother. 33(12)2118－2125, 1989
- 13) 奥 幸夫 他 : 新チオカルバミン酸系抗真菌剤 Liranaftate (M-732) の *in vitro*  
抗菌活性  
日本医真菌学会雑誌 34(2)185－192, 1993
- 14) Iwata K.et al. : *In Vitro* Thiocarbamate Resistance of Trichophyton Mentagrophytes  
Chemotherapy 38(5)435－443, 1990

- 15) 川手 喬 他 : 全薬工業研究報告「M-732 の抗真菌活性に関する研究—実験的白癬菌感染に対する予防効果の検討」[未発表]
- 16) 江角凱夫 他 : Liranaftate の生体内動態 (第 1 報)  
ラット及びウサギにおける吸収、分布、排泄  
医薬品研究 24(3)324-341, 1993
- 17) 江角凱夫 他 : Liranaftate の生体内動態 (第 2 報)  
ラットにおける胎盤通過性、乳汁移行性及び反復投与試験  
医薬品研究 24(3)342-353, 1993
- 18) 江角凱夫 他 : Liranaftate の生体内動態 (第 3 報)  
ラット及びウサギにおける代謝  
医薬品研究 24(12)1293-1315, 1993
- 19) 江角凱夫 他 : Liranaftate の生体内動態 (第 4 報)  
ラットにおけるテトラヒドロナフタレン環標識体の吸収、分布、代謝、排泄  
医薬品研究 24(12)1316-1334, 1993
- 20) 山中康光 他 : 抗真菌薬 Liranaftate の一般薬理試験  
医薬品研究 24(7)708-726, 1993
- 21) 野崎善弘 他 : Liranaftate の毒性試験 (第 1 報)  
マウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験  
医薬品研究 24(3)281-286, 1993
- 22) 秋江靖樹 他 : Liranaftate の毒性試験 (第 2 報)  
ラットにおける 6 箇月間反復皮下投与毒性試験  
医薬品研究 24(3)287-304, 1993
- 23) 東川国男 他 : Liranaftate の毒性試験 (第 3 報)  
イヌにおける 6 箇月間反復皮下投与毒性試験  
医薬品研究 24(3)305-323, 1993
- 24) 石原 勝 他 : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 1 報)  
ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験  
医薬品研究 24(4)363-375, 1993
- 25) 石原 勝 他 : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 2 報)  
ラットにおける胎児器官形成期投与試験  
医薬品研究 24(4)376-401, 1993
- 26) 石原 勝 他 : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 3 報)  
ラットにおける周産期及び授乳期投与試験  
医薬品研究 24(4)402-421, 1993
- 27) 石原 勝 他 : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 4 報)  
ウサギにおける胎児器官形成期投与試験  
医薬品研究 24(4)422-432, 1993
- 28) 志熊廣夫 他 : Liranaftate (M-732) クリームの皮膚一次刺激性、眼粘膜一次刺激性、  
光毒性および光感作性試験  
薬理と治療 20(11)4481-4491, 1992

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII.備考

### その他の関連資料

なし

