

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2013に準拠して作成

爪白癬治療剤
ルコナック[®]爪外用液5%
(ルリコナゾール外用液)
LUCONAC[®] Solution 5%

剤形	外用液剤(爪専用)
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中にルリコナゾール50mgを含有する
一般名	和名：ルリコナゾール(JAN) 洋名：Luliconazole(JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年1月22日 薬価基準収載年月日：2016年4月20日 発売年月日：2016年4月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：佐藤製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	佐藤製薬株式会社 医薬事業部 TEL 03-5412-7817 FAX 03-3796-6560 医療関係者向けホームページ http://medinfo-sato.com/top.html

本IFは2017年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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判、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2013」(以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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、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て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。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	9
		3. 臨床成績	9
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	15
2. 一般名	3	2. 薬理作用	15
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	19
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	19
5. 化学名(命名法)	3	2. 薬物速度論的パラメータ	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸収	20
7. CAS登録番号	3	4. 分布	21
III. 有効成分に関する項目	4	5. 代謝	22
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	5	7. トランスポーターに関する情報	23
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	23
4. 有効成分の定量法	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 ..	24
IV. 製剤に関する項目	6	1. 警告内容とその理由	24
1. 剤形	6	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..	24
2. 製剤の組成	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	24
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	24
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..	6	5. 慎重投与内容とその理由	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	24
6. 溶解後の安定性	7	7. 相互作用	25
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..	7	8. 副作用	25
8. 溶出性	7	9. 高齢者への投与	26
9. 生物学的試験法	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 小児等への投与	26
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
12. 力価	8	13. 過量投与	26
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	14. 適用上の注意	27
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	15. その他の注意	27
15. 刺激性	8	16. その他	27
16. その他	8		

IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
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	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34
XI. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
XII. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
XIII. 備考	37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルコナック®爪外用液5%は、ルリコナゾールを有効成分とする外用爪白癬治療剤である。

ルリコナゾールは日本農薬株式会社で合成された、ジチオラン環を有し、光学活性体の*R*-異性体のみを選択したイミダゾール系抗真菌薬で、爪白癬の原因菌である皮膚糸状菌(トリコフィトン属)に対し強力な抗真菌活性(MIC*1・MCC*2)を有することが確認されている。

2016年1月時点で、本邦で認可されている爪白癬の治療剤は経口抗真菌剤2成分及び外用抗真菌剤1成分であった。経口抗真菌剤による爪白癬治療では、副作用や薬物相互作用に注意が必要であり、特に高齢者や合併症を持つ患者では、治療が制限されることが多い。そのため、強い抗真菌活性を有し、爪に高濃度で浸透する外用の爪白癬治療剤の開発が望まれてきた。

抗真菌活性が高く、広い抗真菌スペクトルを有するルリコナゾールは株式会社ポーラファルマによってルリコン®クリーム1%、液1%、軟膏1%の3製剤が皮膚真菌症治療剤として製造販売されている。ルリコナゾールの爪白癬治療剤としての至適製剤化により、高濃度で配合し、かつ爪に対する透過性及び貯留性を高めた本剤の開発に成功した。

本剤(商品名 ルコナック®爪外用液5%)は爪表面から爪深部までの爪全層に分布し、爪深部に到達したルリコナゾールは皮膚糸状菌のMICを上回る薬物濃度であることが確認された。

臨床試験としては、安全性試験、薬物動態試験、爪白癬患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、有効性及び安全性を確認し、佐藤製薬株式会社が2015年2月に承認申請を行い、2016年1月22日に承認された。

*1) MIC : 最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration)

*2) MCC : 最小殺菌濃度(minimum cidal concentration)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ルリコナゾールを含有した爪白癬治療剤であり、1日1回の塗布で効果を発揮する。
- (2) 爪白癬の原因真菌である皮膚糸状菌(トリコフィトン属)に対し、強力な抗真菌活性(MIC・MCC)を示す(「**VI.薬効薬理に関する項目**」を参照)。
- (3) 爪への浸透性に優れており、爪全層で高い薬物濃度を示し、抗真菌活性が認められた(「**VI.薬効薬理に関する項目**」を参照)。
- (4) 爪白癬患者における爪中薬物濃度は、投与1週後から高い薬物濃度を示し、投与終了4週後においてもMICを上回る薬物濃度が維持された(「**VII.薬物動態に関する項目**」を参照)。
- (5) 薬液が広がりやすく、簡単に塗布できる。
- (6) 基剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(第Ⅲ相臨床試験)において、本剤の爪白癬に対する臨床効果が確認された(「**V.治療に関する項目**」を参照)。
- (7) 国内臨床試験において本剤が投与された242例中、副作用の発現症例は44例(18.2%)で、主な副作用は、皮膚乾燥、接触皮膚炎、爪囲炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症等であった〔承認時〕(「**VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目**」を参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルコナック® 爪外用液5%

(2) 洋名

LUCONAC® Solution5%

(3) 名称の由来

一般名であるルリコナゾールより命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ルリコナゾール(JAN)

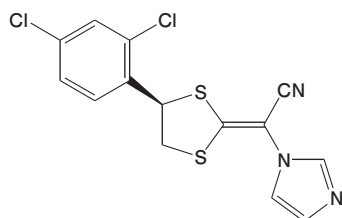
(2) 洋名(命名法)

Luliconazole(JAN, INN)

(3) ステム

ミコナゾール系の合成抗真菌薬：-conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₉Cl₂N₃S₂

分子量：354.28

5. 化学名(命名法)

(-)-(E)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene] (1H-imidazol-1-yl) acetonitrile
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

化合物番号：NND-502

化合物番号/治験番号：SKN-08、PR-2699

7. CAS登録番号

187164-19-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色から淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

(測定温度：20℃)

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記
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.5~1.6	溶けやすい
アセトン	7	溶けやすい
メタノール	16~17	やや溶けやすい
アセトニトリル	21~22	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	42~43	やや溶けにくい
水	10,000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃/33%RH、25℃/75%RH及び25℃/93%RHで試験した結果、25℃/75%RH及び25℃/93%RHでわずかな質量増加が確認されたがその割合は小さく、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：150~153℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.65

(6) 分配係数

(測定温度：20℃)

pH	分配係数(1-オクタノール/緩衝液)
2.21	1.95
3.31	3.02
4.00	3.78
4.92	4.24
7.16	4.34

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (295nm)：489~505(乾燥後、10mg、メタノール、1000mL)

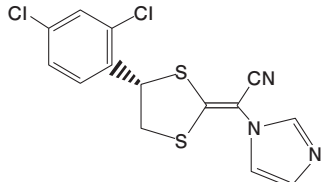
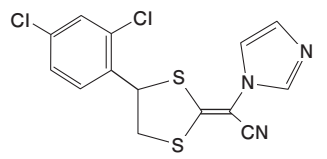
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-27.0~-32.0°(乾燥後、0.5g、アセトン、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH 暗所	無色ポリエチレン袋 (内袋)、 黒色ポリエチレン袋 (外袋) 密閉	63ヵ月	安定
加速試験	40℃/75%RH 暗所	無色ポリエチレン袋 (内袋)、 黒色ポリエチレン袋 (外袋) 密閉	9ヵ月	安定

(2) 主な類縁物質

名称	化学名(一般名)	構造式
<i>S-E</i> 体	(<i>S</i>)-(+)-(<i>E</i>)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolylacetonitrile	
<i>Z</i> 体	(<i>Z</i>)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolylacetonitrile	

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 呈色反応
- 2) 炎色反応試験(2) (ハロゲン化合物の炎色反応)
- 3) 紫外可視吸光度測定法
- 4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

爪局所

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：液剤

性状：微黄色澄明の液剤であり、特有のにおいがある。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

比重：約0.87

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g中ルリコナゾール50mg(5%)を含有する。

(2) 添加物

N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸、ポビドン、無水エタノール

(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製法

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

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	プラスチック製容器	36ヵ月	安定
加速試験		40℃/75%RH	プラスチック製容器	6ヵ月	安定
苛酷試験	低温	5℃	プラスチック製容器	6ヵ月	安定
	高温	50℃	プラスチック製容器	12週間	基剤の揮散による含量の増加が認められた
	サイクル	※	プラスチック製容器	12週間	安定
	光安定性	総照度120万lx・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	プラスチック製容器	-	安定
透明ガラス容器 +アルミ包装			安定		
透明ガラス容器			類縁物質の増加、含量の低下及び性状に変化が認められた		

※40℃、6時間→0℃、12時間→40℃、6時間を繰り返す

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)

該当資料なし

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

- 1) 炎色反応試験(2) (ハロゲン化合物の炎色反応)
- 2) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

化学物質全体による

13. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性 (2) 主な類縁物質」を参照

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

日本人健康成人男性24例を対象とした皮膚安全性試験において、パッチテストによる蕁麻疹性及び皮膚刺激性、並びに光パッチテストによる光毒性はいずれも認められなかった¹⁾。

16. その他

保管中に容器の内圧が高まり、薬液が多く出ることがあるので、使用の都度容器を上に向け、先端部分を指で数回押して、容器の中の空気を抜いてから使用すること。



V. 治療に関する項目

1. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。
2. 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない(「臨床成績」の項参照)。

(解説)

1. 爪白癬は爪甲の混濁、肥厚等の特徴的な臨床像を示すが、臨床症状のみで診断し、漫然と投与され続けることを防ぐために設定した。
2. 本剤の第Ⅲ相臨床試験では「感染面積20~50%の爪白癬患者」を選択基準としており、感染面積が50%を超える患者に対する有効性・安全性が検討されていないため設定した。

2. 用法及び用量

1日1回罹患爪全体に塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと(本剤の臨床試験において、48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確認されていない)。

(解説)

本剤の第Ⅲ相臨床試験は投与期間を48週としており、それ以上の期間使用した場合の有効性・安全性は確認されていないため設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	目的	試験デザイン	投与方法、投与経路、投与部位	被験者(例数)	投与期間
第I相	正常皮膚に対する安全性の確認	非盲検試験	本剤及び基剤各20 μ Lを上背部の左右に塗布	健康成人男性(24)	単回塗布
	健康成人での単回及び反復塗布における薬物動態の確認及び忍容性の検討	非盲検試験	本剤を手足爪20本に総量140 μ Lを1日1回塗布	健康成人男性 <単回>(6) <反復>(6)	<単回>単回塗布 <反復>反復塗布(7日間)
	爪白癬患者での爪中への薬物移行性の確認	非盲検試験	本剤を第1趾爪に1日1回塗布	爪白癬患者(12)	反復塗布(5週間)
第Ⅲ相	爪白癬患者での有効性及び安全性の基剤対照比較検討	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤及び基剤を第1趾爪に1日1回塗布	爪白癬患者(293)	反復塗布(48週間)

(2) 臨床効果

無作為化二重盲検並行群間比較試験²⁾

日本人爪白癬患者(爪甲混濁部面積が20～50%)293例の第1趾爪に本剤又は基剤を1日1回48週間投与時の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二重盲検並行群間比較試験の結果は下表のとおりであった。

塗布開始48週時の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数/ 解析対象症例数)	Fisherの 直接確率法
本剤群	14.9%(29/194例)	p=0.012
基剤群	5.1%(5/99例)	

主要評価項目：塗布開始48週時の治癒率(中止例を含む)

治癒率の定義：最終判定時点において、爪甲混濁部が完全に消失(臨床的治癒)し、かつ直接鏡検にて白癬菌が陰性(真菌学的治癒)であった割合。

参考として、臨床試験の主要・副次評価とは別に実施した追加解析結果を示す。原因菌種別の塗布開始48週時の治癒率は、*Trichophyton rubrum*で、本剤群4.7%(7/148例)、基剤群1.3%(1/76例)、*Trichophyton mentagrophytes*で、本剤群47.8%(22/46例)、基剤群17.4%(4/23例)であった^{注)}。

注)中止例含む。

(3) 臨床薬理試験

皮膚安全性試験¹⁾

日本人健康成人男性(24例)を対象に、左側上背部でパッチテスト、右側上背部で光パッチテストを実施した。各被験者とも左右4か所ずつ計8か所を塗布位置として設定し、割り付けに従い、左右の各塗布位置に基剤及び本剤を20 μ Lずつ24時間塗布、並びに無塗布対照を1か所ずつ設定した。

1) 蕁麻疹性の判定(蕁麻疹の有無)

パッチテスト実施側の薬剤塗布後30分の蕁麻疹の有無を集計したところ、基剤、本剤及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。

2) 皮膚刺激性の判定

パッチテスト実施側の皮膚刺激性を本邦パッチテスト研究班の判定基準を用いて、薬剤除去後30分及び24時間で判定し、各カテゴリーの度数を集計したところ、基剤、本剤及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。

3) 光毒性の判定

光パッチテスト実施側の光毒性を光パッチテストの判定基準を用いて、UVA照射後30分及び24時間で判定し、各カテゴリーの度数を集計したところ、基剤、本剤及び無塗布対照のいずれも全例に反応はなかった。

(4) 探索的試験

該当しない

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国内第Ⅲ相臨床試験 (SKN-08-01試験)²⁾

目的	爪白癬患者に対する本剤の有効性及び安全性を、基剤を対照として検討した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象患者	日本人爪白癬患者で次の選択基準を満たすもの ①第1趾爪(試験対象罹患爪)に爪白癬(遠位側縁部爪甲下爪真菌症：DLSO)症状を有する患者 ②直接鏡検により、試験対象罹患爪に皮膚糸状菌(<i>T. rubrum</i> 又は <i>T. mentagrophytes</i>)を認めた患者 ③Loop-Mediated Isothermal Amplification(LAMP*)法により、試験対象罹患爪に皮膚糸状菌を認めた患者 ④爪白癬による爪甲混濁部が遊離縁側に存在する患者 ⑤試験対象罹患爪の爪甲混濁面積が20%以上、50%以下の患者 ⑥試験対象罹患爪の爪床から爪甲表面までの高さが3mm未満の患者 ⑦同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の患者 ⑧試験に先立ち、薬剤及び本試験の目的及び内容について十分な説明を受け、試験参加について患者本人から文書同意を得られた患者
薬剤及び患者数	本剤群194例、基剤群99例
試験方法	1日1回、罹患爪及びその周辺部に塗布を48週間行う。
有効性評価項目	<主要評価項目> 塗布開始48週後における試験対象罹患爪の爪白癬治癒率(爪白癬爪甲混濁部の消失及び直接鏡検における皮膚糸状菌陰性) <副次評価項目> ①塗布開始12、24、36、48週後における試験対象罹患爪の爪甲健全部面積比増加率 ②塗布開始12、24、36、48週後における試験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率[投与群ごとの爪甲混濁部面積比減少率を0%未満(悪化)、0%以上25%未満(不変)、25%以上50%未満(中等度改善)、50%以上75%未満(有効)、75%以上(著効)に分類したときの各割合] ③塗布開始12、24、36、48週後における試験対象罹患爪の爪甲健全部面積の変化量 ④塗布開始12、24、36、48週後における試験対象罹患爪の直接鏡検陰性化率 ⑤塗布開始48週後における試験対象罹患爪のLAMP法による白癬菌陰性化率 ⑥後観察期間(4週)終了後における治癒症例対象爪の爪白癬再発率

※LAMP：遺伝子増幅法の一つ

結果

<主要評価項目>

48週後の爪白癬治癒率

爪白癬患者293例を対象にした薬剤塗布開始48週後の爪白癬治癒率（爪甲混濁部の消失及び直接鏡検による皮膚糸状菌陰性）は本剤群14.9%（29/194例）、基剤群5.1%（5/99例）であり、本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた（ $p=0.012$ 、Fisherの直接確率法）。

塗布開始48週後の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数/ 解析対象症例数)	Fisherの 直接確率法
本剤群	14.9% (29/194例)	$p=0.012$
基剤群	5.1% (5/99例)	

<副次評価項目>

①試験対象罹患爪の爪甲健全部面積比増加率

薬剤を塗布した試験対象罹患爪について、薬剤塗布開始12、24、36及び48週後における健全な爪甲面積の増加率を以下に示す。薬剤塗布開始48週後における試験対象罹患爪の爪甲健全部面積比増加率の平均値は、本剤群14.07%、基剤群0.77%であり、本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた（48週後： $p=0.003$ 、Student-t検定）。

爪甲健全部面積比増加率

単位：%

時期	投与群	症例数	平均値	標準 偏差	Student-t検定	
					統計量	p 値
薬剤塗布 開始12週後	本剤群	192	5.57	22.03	2.129	$p=0.034$
	基剤群	98	-0.43	23.98		
薬剤塗布 開始24週後	本剤群	187	7.34	27.83	1.654	$p=0.099$
	基剤群	94	1.40	29.51		
薬剤塗布 開始36週後	本剤群	178	7.69	29.88	2.166	$p=0.031$
	基剤群	93	-0.84	32.46		
薬剤塗布 開始48週後	本剤群	174	14.07	35.49	3.023	$p=0.003$
	基剤群	93	0.77	31.85		

②試験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率

試験対象罹患爪について、薬剤塗布開始12、24、36及び48週後で混濁した爪甲の面積比(爪甲混濁部面積比)を算出し、投与群ごとに各評価時点における同意取得時からの爪甲混濁部面積比の減少率を、0%未満(悪化)、0%以上25%未満(不変)、25%以上50%未満(中等度改善)、50%以上75%未満(有効)、75%以上(著効)に分類したときの全症例数に対する割合を以下に示す。薬剤塗布開始48週後において本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた(48週後： $p=0.003$ 、Wilcoxonの順位和検定)。

爪甲混濁部面積比減少率

症例数(%)

時期	投与群	症例数	0%未満 (悪化)	0%以上 25%未満 (不変)	25%以上 50%未満 (中等度改善)	50%以上 75%未満 (有効)	75%以上 (著効)
薬剤塗布 開始12週後	本剤群	192	67(34.9)	59(30.7)	41(21.4)	23(12.0)	2(1.0)
	基剤群	98	50(51.0)	25(25.5)	17(17.3)	4(4.1)	2(2.0)
薬剤塗布 開始24週後	本剤群	187	60(32.1)	49(26.2)	47(25.1)	23(12.3)	8(4.3)
	基剤群	94	39(41.5)	18(19.1)	22(23.4)	11(11.7)	4(4.3)
薬剤塗布 開始36週後	本剤群	178	60(33.7)	41(23.0)	32(18.0)	34(19.1)	11(6.2)
	基剤群	93	42(45.2)	25(26.9)	12(12.9)	7(7.5)	7(7.5)
薬剤塗布 開始48週後	本剤群	174	55(31.6)	31(17.8)	31(17.8)	22(12.6)	35(20.1)
	基剤群	93	46(49.5)	15(16.1)	14(15.1)	7(7.5)	11(11.8)

③試験対象罹患爪の爪甲健全部面積の変化量

試験対象罹患爪について、薬剤塗布開始12、24、36及び48週後における爪甲健全部面積の変化量を以下に示す。薬剤塗布開始48週後における試験対象罹患爪の爪甲健全部面積の変化量の平均値は、本剤群14.30mm²、基剤群-3.31mm²であり、本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた(48週後： $p=0.033$ 、Student-t検定)。

爪甲健全部面積の変化量

単位：mm²

時期	投与群	症例数	平均値	標準 偏差	Student-t検定	
					統計量	p 値
薬剤塗布 開始12週後	本剤群	192	9.42	49.04	1.218	$p=0.224$
	基剤群	98	2.15	46.25		
薬剤塗布 開始24週後	本剤群	187	7.20	55.87	0.662	$p=0.508$
	基剤群	94	2.52	55.98		
薬剤塗布 開始36週後	本剤群	178	6.65	59.25	1.037	$p=0.301$
	基剤群	93	-1.20	58.90		
薬剤塗布 開始48週後	本剤群	174	14.30	64.19	2.146	$p=0.033$
	基剤群	93	-3.31	63.29		

④試験対象罹患爪の直接鏡検陰性化率

直接鏡検法を用いて、同意取得時、薬剤塗布開始12、24、36及び48週後における試験対象罹患爪の皮膚糸状菌の存在を確認した。試験対象罹患爪における薬剤塗布開始48週後までの直接鏡検陰性化率を以下に示す。薬剤塗布開始48週後において本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた(48週後： $p=0.026$ 、Fisherの直接確率法)。

直接鏡検陰性化率					症例数(%)
時期	投与群	症例数	陰性	陽性	Fisherの直接確率法
同意取得時	本剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
	基剤群	99	0(0.0)	99(100.0)	
薬剤塗布開始12週後	本剤群	192	67(34.9)	125(65.1)	$p=0.032$
	基剤群	98	22(22.4)	76(77.6)	
薬剤塗布開始24週後	本剤群	187	70(37.4)	117(62.6)	$p=0.511$
	基剤群	94	31(33.0)	63(67.0)	
薬剤塗布開始36週後	本剤群	178	71(39.9)	107(60.1)	$p=0.430$
	基剤群	93	32(34.4)	61(65.6)	
薬剤塗布開始48週後	本剤群	174	79(45.4)	95(54.6)	$p=0.026$
	基剤群	93	29(31.2)	64(68.8)	

⑤試験対象罹患爪のLAMP法による白癬菌陰性化率
LAMP法を用いて、同意取得時及び薬剤塗布開始48週後における試験対象罹患爪の白癬菌(*T. rubrum*又は*T. mentagrophytes*)の存在を確認した。試験対象罹患爪における薬剤塗布開始48週後のLAMP法による白癬菌陰性化率を以下に示す。本剤群56.9%(99/174例)、基剤群36.6%(34/93例)であり、本剤群と基剤群との間に統計学的に有意差が認められた($p=0.002$ 、Fisherの直接確率法)。

LAMP法による白癬菌陰性化率					症例数(%)
時期	投与群	症例数	陰性	陽性	Fisherの直接確率法
同意取得時	本剤群	194	0(0.0)	194(100.0)	
	基剤群	99	0(0.0)	99(100.0)	
薬剤塗布開始48週後	本剤群	174	99(56.9)	75(43.1)	$p=0.002$
	基剤群	93	34(36.6)	59(63.4)	

⑥後観察期間(4週)終了後における治癒症例対象爪の爪白癬再発率
投与終了後4週間目(52週目)において、本剤群及び基剤群ともに再発は認められなかった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

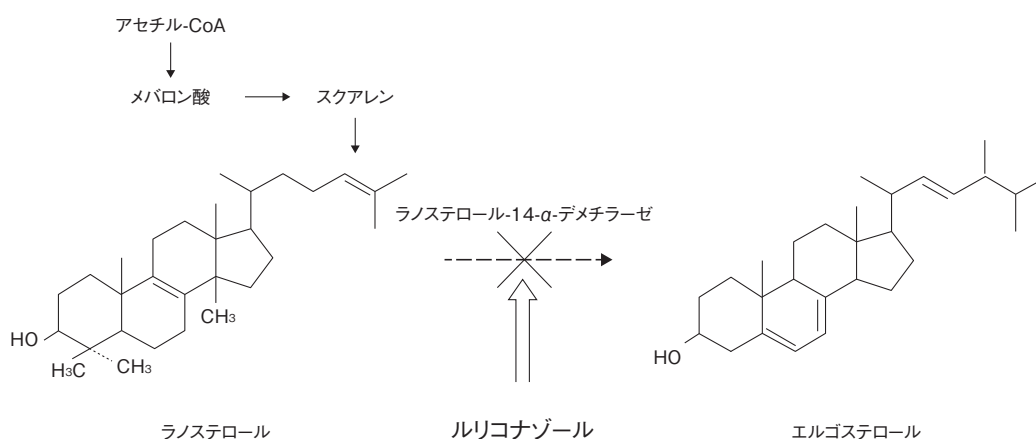
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アゾール系(イミダゾール及びトリアゾール系)抗真菌薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

ルリコナゾールは、真菌細胞膜の必須構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害する。作用標的分子は、他のイミダゾール系抗真菌薬と同様に、ラノステロール-14- α -デメチラーゼである。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌活性

① 皮膚糸状菌の保存株及び臨床新鮮分離株に対する抗真菌活性 (*in vitro*)⁴⁾⁵⁾

日本医真菌学会提案の標準法を用いた *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する感受性試験の結果、ルリコナゾールは、保存株及び臨床新鮮分離株において強い抗真菌活性を示した。

皮膚糸状菌の保存株及び臨床新鮮分離株に対する抗真菌活性

保存株		
試験菌種	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
菌株数	9株	10株
MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	範囲	0.00024~0.001
	MIC ₉₀	N.C.
MCC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	範囲	0.00031~0.010
	MCC ₉₀	0.005
臨床新鮮分離株		
試験菌種	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
菌株数	59株	26株
MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	範囲	0.00012~0.004
	MIC ₉₀	0.001

試験方法：日本医真菌学会提案標準法

MIC：最小発育阻止濃度、MIC₉₀：90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度

MCC：最小殺菌濃度、MCC₉₀：90%の菌株を殺菌する最小薬物濃度

N.C.：算出せず

②既存抗真菌薬(6種)の皮膚糸状菌に対する抗真菌活性(*in vitro*)⁶⁾

*T. rubrum*及び*T. mentagrophytes*に対するMICとMCCを外用抗真菌薬6種について測定した。試験方法は、トランスウェルを用いたマイクロ液体希釈法にてMICとMCCを同時に測定した。その結果、ルリコナゾールのMIC₉₀及びMCC₉₀は試験薬剤中で最も低かった。

既存抗真菌薬の皮膚糸状菌に対する抗真菌活性

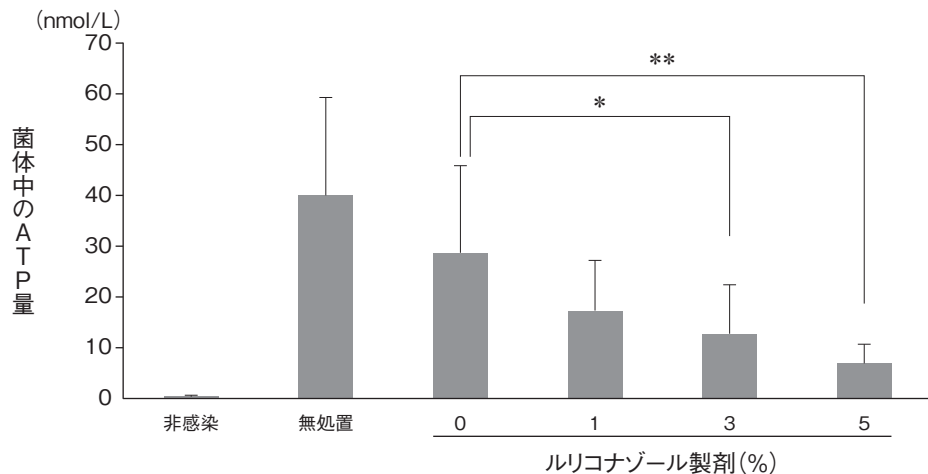
試験菌株	菌株数	薬剤	MIC (μg/mL)		MCC (μg/mL)	
			MIC範囲	MIC ₉₀	MCC範囲	MCC ₉₀
<i>T. rubrum</i>	14株	LLCZ	0.00024~0.00098	0.00098	0.002~0.0078	0.0078
		LCZ	0.00049~0.002	0.002	0.002~0.016	0.016
		BFZ	0.0078~0.25	0.13	>1.0	>1.0
		EFCZ	0.002~0.063	0.016	0.063~0.5	0.5
		TBF	0.0039~0.016	0.0078	0.031~0.13	0.063
		NAF	0.0039~0.13	0.031	0.031~0.5	0.25
		LNF	0.0039~0.031	0.0078	0.031~0.13	0.13
<i>T. mentagrophytes</i>	14株	LLCZ	0.00049~0.002	0.00098	0.002~0.016	0.0078
		LCZ	0.00098~0.002	0.002	0.002~0.016	0.0078
		BFZ	0.13~4	2	4~>4.0	>4.0
		EFCZ	0.0039~0.031	0.031	0.13~0.25	0.25
		TBF	0.0039~0.016	0.016	0.031~0.13	0.13
		NAF	0.0078~0.016	0.016	0.063~0.13	0.13
		LNF	0.0039~0.063	0.031	0.063~0.25	0.25

LLCZ：ルリコナゾール LCZ：ラノコナゾール BFZ：ビホナゾール EFCZ：エフィナコナゾール
TBF：テルビナフィン塩酸塩 NAF：ナフチフィン塩酸塩(本邦未発売) LNF：リナフタート

2) 爪における抗真菌活性

①ヒト爪白癬モデルを用いた薬効試験(*in vitro*)⁷⁾

ヒト爪の爪床側に*T. mentagrophytes*を感染させた*in vitro*ヒト爪白癬モデルを用いて、ルリコナゾール爪外用液の薬効を生菌に由来するATP量を指標として評価した。爪甲側より0% (基剤)、1%、3%及び5% (本剤) ルリコナゾール製剤0.5μLを1日1回7日間塗布した。最終塗布の翌日に爪サンプル中のATP量を定量したところ、ルリコナゾールの濃度依存的にATP量の減少が認められた。また、3%及び5% (本剤) ルリコナゾール製剤において基剤に対して統計学的に有意差が認められた。



平均値±標準偏差 感染群 n=12(非感染群 n=6)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (基剤に対する有意差, Dunnett検定)

ルリコナゾール製剤を7日間反復塗布した時のATP量

②ヒト爪スライスを用いた阻止円法による薬効試験 (*in vitro*)⁸⁾

Franz型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に、本剤及びシクロピロックスネイルラッカー（本邦未発売）0.5 μ Lを1日1回14日間塗布したサンプルより、25 μ mの厚さで連続切片を作製した（以下切片を爪スライスと記載）。*T. rubrum*を被験菌とした含菌平板培地に爪スライスを乗せ、阻止円形成の有無を確認した。

本剤群の平均阻止円形成率（爪試験サンプルのうち阻止円を形成した爪スライス数の割合）は、67.5%であり、爪甲側から爪深部にかけて阻止円が確認された。本剤の投与により浸透したルリコナゾールは爪甲中においても抗真菌活性を有することが確認された。

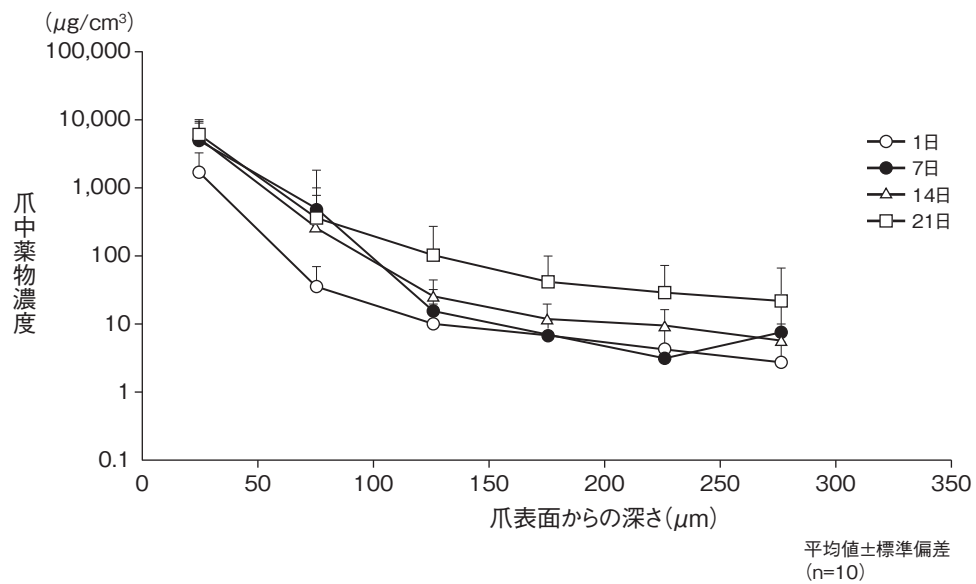
ヒト爪スライスを用いた阻止円法による薬効試験結果

試験群	平均阻止円形成率
本剤	67.5%
シクロピロックスネイルラッカー8%	7.6%

3) 爪における動態⁸⁾

①ヒト爪を用いた爪中薬物濃度分布試験 (*in vitro*)

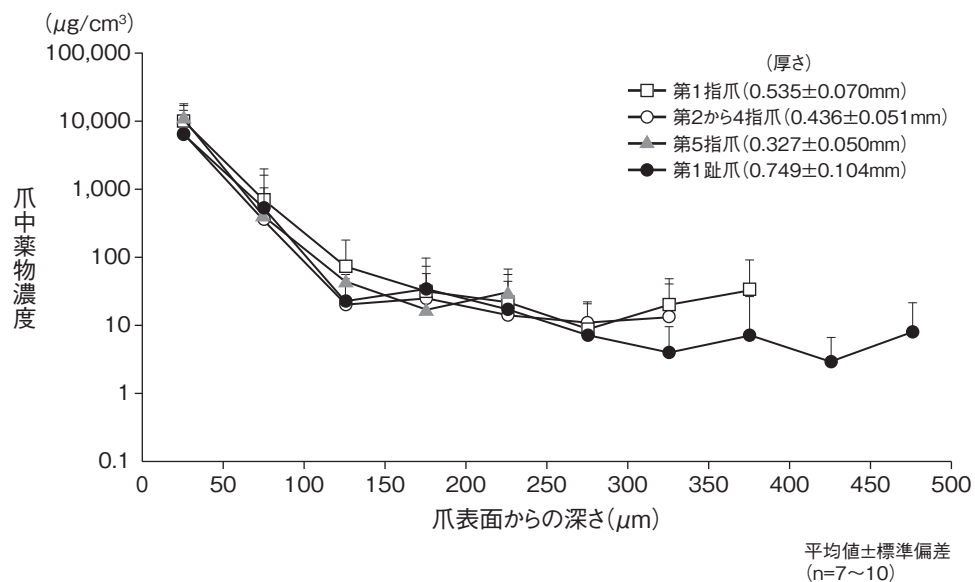
Franz型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に本剤を0.5 μ Lずつ1日、7日、14日及び21日間塗布した際の爪中薬物分布を測定した。その結果、爪に投与されたルリコナゾールは速やかに浸透して投与翌日には爪甲の最深部でMICを上回り、投与期間に依存した爪中薬物濃度の上昇が認められた。



投与日数別にみた爪中薬物濃度

②ヒト爪を用いた爪中薬物濃度分布試験 (*in vitro*)

Franz型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に本剤を0.5 μ Lずつ14日塗布した際の爪中薬物濃度を測定し、爪の厚さによる違いを検討した。その結果、爪中薬物濃度は爪の厚さによる違いは認められず、第1趾爪のような厚い爪でも爪甲の深部まで薬物が高濃度で浸透していることが確認された。



爪の厚さ別にみた爪中薬物濃度

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤は白癬罹患爪に直接適用する外用剤であるため該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回塗布⁹⁾

日本人健康成人男性6例の指爪及び趾爪計20本に本剤を単回塗布したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) は $0.10 \pm 0.07 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-48h} は $2.83 \pm 1.41 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は $24.0 \pm 13.1 \text{ h}$ であった。(平均値 \pm 標準偏差)

2) 反復塗布

① 健康成人⁹⁾

日本人健康成人男性6例の指爪及び趾爪計20本に本剤を1日1回7日間塗布した。塗布後12時間で全例に血漿中リコナゾールが認められ、血漿中リコナゾール濃度は塗布回数の増加に従って塗布前(トラフ値)の血漿中リコナゾール濃度が上昇する傾向がみられたが、5日目塗布以降ではほぼ定常状態に達した。7日目塗布時では1日目塗布時と比較していずれの測定時点でも高値を示した。

AUC_{0-24h} は、1日目塗布時では $0.96 \pm 0.37 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、7日目塗布時では $2.69 \pm 1.25 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。同様に C_{max} は、1日目塗布時では $0.06 \pm 0.03 \text{ ng/mL}$ であり、7日目塗布時では $0.14 \pm 0.09 \text{ ng/mL}$ であった。 T_{max} は1日目塗布時では、 $18.0 \pm 6.6 \text{ h}$ であり、7日目塗布時では、 $5.5 \pm 5.2 \text{ h}$ であった。(平均値 \pm 標準偏差)

② 爪白癬患者²⁾

日本人爪白癬患者194例を対象として、本剤を1日1回48週間塗布したときの血漿中濃度は12週後 $0.16 \pm 0.16 \text{ ng/mL}$ 、24週後 $0.17 \pm 0.29 \text{ ng/mL}$ 、36週後 $0.17 \pm 0.28 \text{ ng/mL}$ 、48週後 $0.17 \pm 0.35 \text{ ng/mL}$ 、投与終了4週後 $0.00 \pm 0.01 \text{ ng/mL}$ であった。(平均値 \pm 標準偏差)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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) 解析方法

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

(*in vitro*, 平衡透析法)

濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	蛋白結合率 (%)
0.1	99.8 \pm 0.0
1.0	99.9 \pm 0.0

平均値 \pm 標準偏差 (n=3)

3. 吸収¹⁰⁾

日本人爪白癬患者(12例)を対象に片足第1趾爪及びその周辺部に本剤を1日1回5週間塗布したときの爪中ルリコナゾール濃度(平均値 \pm 標準偏差)は、薬剤塗布1週後では12,230.50 \pm 11,150.73 $\mu\text{g}/\text{g}$ と速やかに吸収され、5週後の16,439.42 \pm 9,985.65 $\mu\text{g}/\text{g}$ まで緩やかな上昇が認められた。塗布終了後の爪中ルリコナゾール濃度は徐々に減少するが、4週後でも2,248.28 \pm 1,876.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ と高い爪中濃度が維持されていることが確認された。

患者趾爪に本剤を塗布したときの爪中薬物濃度

	趾爪中ルリコナゾール濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)			
	塗布前	塗布開始 1週後	塗布開始 5週後	塗布開始9週後 (塗布終了4週後)
例数	12	12	12	12
平均値	0	12,230.50	16,439.42	2,248.28
標準偏差	0	11,150.73	9,985.65	1,876.02

定量下限値未満を0.00 $\mu\text{g}/\text{g}$ として算出

<参考>ヒト皮膚を用いた透過性試験 (*in vitro*)¹¹⁾

Franz型セルを用いて、ヒト皮膚に本剤及びルリコナゾールクリーム1%を単回塗布したときのレセプター液中のルリコナゾール濃度を測定し、皮膚透過性を確認した。

本剤塗布後24時間における累積透過量は、ルリコナゾールクリーム1%の約4.2倍であった。

		4時間	6時間	8時間	24時間
累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	本剤	0.052	0.181	0.480	2.490
	ルリコナゾールクリーム1%	0.005	0.022	0.039	0.613

		4~6時間	6~8時間	8~24時間
透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	本剤	0.065	0.149	0.126
	ルリコナゾールクリーム1%	0.009	0.009	0.036
透過係数 ($\times 10^6 \text{cm}/\text{h}$)	本剤	1.500	3.480	2.920
	ルリコナゾールクリーム1%	0.882	0.872	3.640

本剤塗布後8~24時間における透過速度はルリコナゾールクリーム1%の約3.6倍、透過係数はルリコナゾールクリーム1%の約0.8倍であった。

なお、塗布後0、0.5、1及び2時間におけるレセプター液中のルリコナゾール濃度は、両製剤共に定量下限値未満であった。

4. 分布¹²⁾

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物試験データ(ラット、皮下投与)

妊娠ラットに¹⁴C-ルリコナゾールを1mg/kgの用量で単回皮下投与したときの放射能濃度は、妊娠13日目では胎盤 \geq 母体血漿 $>$ 胎児、妊娠18日目では、胎盤、胎児組織 \geq 母体血漿 $>$ 胎児 $>$ 羊水であり、胎児1匹当たりの放射能量は、最大で投与量の0.05%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物試験データ(ラット、皮下投与)

哺育中雌性ラットに¹⁴C-ルリコナゾールを1mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、投与後72時間までに血漿中放射能濃度の1.3~2.1倍に相当する放射能が乳汁中に認められた。

(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

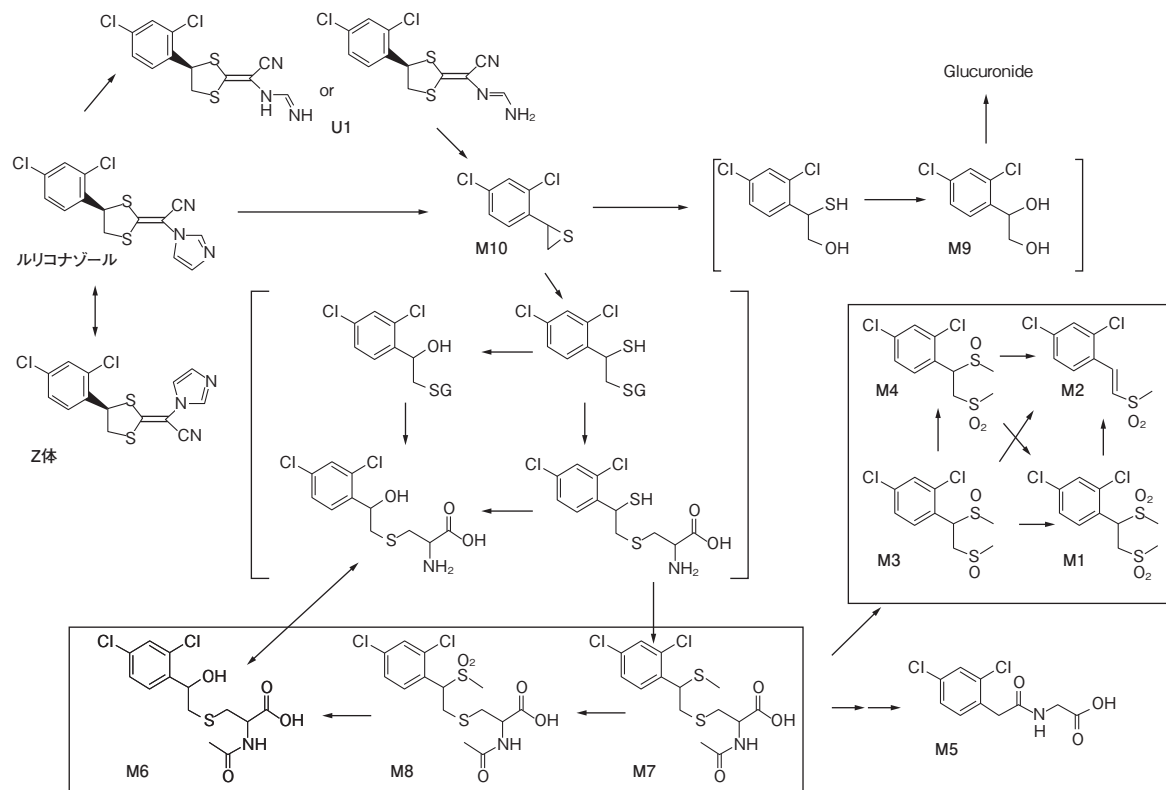
<参考>動物試験データ(ラット、経皮投与)

ラットの正常皮膚に¹⁴C-ルリコナゾール1%クリームを5mg/kgの用量で単回経皮投与(ODT、24時間)したときの放射能は、多くの組織で投与後12時間に最高濃度に達し、投与後24時間以降いずれの臓器・組織内放射能濃度も減少し、投与7日後にはほぼ消失した。いずれの測定時点においても投与部皮膚中放射能濃度が最高値を示した。

5. 代謝¹²⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

ルリコナゾールの動物及びヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種

ヒトCYP発現系マイクロソームを用いた検討から、ルリコナゾールの代謝には主にCYP2D6及びCYP3A4が関与していることが示された。また、ラット、イヌ及びヒト肝マイクロソームによるルリコナゾールの*in vitro*代謝において、代謝速度に違いは認められたが、いずれの肝マイクロソームにおいても代謝物のプロファイルは同様であり、Z体、M10及びU1が主たる代謝物であった。

(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

Z体及び主代謝物M10の抗真菌活性はルリコナゾールと比較して弱かった。

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>動物試験データ(ラット、経皮投与)¹²⁾

雄性ラットの正常あるいは損傷皮膚に¹⁴C-ルリコナゾール1%クリームあるいは¹⁴C-ルリコナゾール1%液5mg/kgの用量で単回経皮投与(ODT、24時間)したときの投与後7日までの尿及び糞への排泄率から、主として糞中に排泄されると考えられる。

(2) 排泄率⁹⁾

健康成人男性12例(単回及び反復塗布：各6例)の手足爪20本に本剤140 μ Lを単回、あるいは1日1回7日間投与したとき、尿中未変化体及びZ体はすべての被験者の全時点で尿中排泄濃度、尿中排泄量、尿中排泄率とも定量限界値未満であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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)

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般的な注意として記載。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性があるので使用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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

国内臨床試験において本剤が投与された242例中、副作用の発現症例は44例(18.2%)であった。主な副作用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥13例(5.4%)、接触皮膚炎10例(4.1%)、爪囲炎8例(3.3%)、湿疹6例(2.5%)、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各3例(1.2%)等であった(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

下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚	皮膚乾燥、接触皮膚炎、湿疹、皮膚炎、皮膚刺激	皮膚剥脱、紅斑、過角化	
その他	爪囲炎、乾燥症	爪裂離	爪変色及びその周囲の皮膚変色

注) 国内における自発報告のため、頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況(承認時までの集計)

本剤投与群での副作用一覧

副作用名	総数(n=242)	
	発現件数	発現例数(%)
合計	55	44(18.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	3	3(1.2)
乾燥症	3	3(1.2)
感染症及び寄生虫症	8	8(3.3)
爪囲炎	8	8(3.3)
傷害、中毒及び処置合併症	2	2(0.8)
爪裂離	2	2(0.8)
皮膚及び皮下組織障害	42	36(14.9)
皮膚乾燥	13	13(5.4)
接触皮膚炎	12	10(4.1)
湿疹	6	6(2.5)
皮膚炎	4	3(1.2)
皮膚刺激	3	3(1.2)
皮膚剥脱	2	2(0.8)
紅斑	1	1(0.4)
過角化	1	1(0.4)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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投与すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には、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投与すること。[動物実験(ラット皮下投与)で乳汁中へ移行することが報告されている¹³⁾。]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への使用経験がないことから設定した。

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(使用経験がない)。

(解説)

小児等(低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児)への使用経験がないことから設定した。

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

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- (1) 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間(爪が生えかわるまでの期間)が必要になること。
- (2) 爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。
- (3) 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。
- (4) 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。
- (5) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- (6) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- (7) 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。
- (8) 本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。

(解説)

- (1) 本剤は抗真菌薬であり、本剤の適用により爪中の菌を死滅・減少させる効果は期待できるが、一旦変色した爪の所見を回復させる効果はなく、外観は爪が成長しない限り改善は認められない。また、一般的に趾爪と手指爪では爪が生えかわる期間が異なり、同じ趾爪、手指爪であっても生えかわる期間には個人差があることが知られている。
- (2)～(8) 本剤の適正使用を促すために設定した。
なお、本剤の使用方法与注意事項を記載した説明書が製品に添付されている。

15. その他の注意

アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験(モルモット)を実施した結果、皮膚感作性及び皮膚光感作性が認められている。

(解説)

動物実験において陽性反応が認められているため設定した¹⁴⁾。

16. その他

特になし

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験¹⁵⁾

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
一般症状・行動 ／ 中枢神経系 ／ 消化器系 ／ 水電解質に対する作用	1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwinの多次元観察法)	マウス(6)	皮下	20,200,2,000	作用なし
	2) 中枢神経系に対する作用				
	① 自発運動量に対する作用：自発運動測定装置	マウス(10)	皮下	30,100,300	作用なし
	② 麻酔作用	マウス(10)	皮下	1,3,10	3及び10mg/kgで睡眠時間延長
	③ 電撃痙攣	マウス(10)	皮下	30,100,300	作用なし
	④ pentetrazol 誘発痙攣				
	a. 協力作用	マウス(10)	皮下	30,100,300	作用なし
	b. 拮抗作用	マウス(10)	皮下	30,100,300	作用なし
	⑤ 痛覚に及ぼす影響(圧刺激法)	ラット(10)	皮下	30,100,300	作用なし
	⑥ 正常体温に及ぼす影響	ラット(10)	皮下	30,100,300	作用なし
3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
① 摘出回腸自動運動	ウサギ(5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ,10 ⁻⁵ ,10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ ,10 ⁻⁴ Mで収縮抑制	
② 摘出回腸アゴニスト収縮	モルモット(5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ,10 ⁻⁵ ,10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M,10 ⁻⁴ M：ACh Hist,BaCl ₂ ,5-HTのいずれも抑制	
4) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	イヌ(4)	静脈内	0.3,1,3	作用なし	
5) 消化器系に及ぼす影響 胃腸管内輸送能	マウス(10)	皮下	30,100,300	作用なし	
6) 水及び電解質に及ぼす影響 尿量及び尿中電解質	ラット(7)	皮下	30,100,300	作用なし	
7) 抗炎症作用					
① 毛細血管透過性	ラット(10)	皮下	30,100,300	作用なし	
② カラゲニン浮腫	ラット(10)	皮下	30,100,300	300mg/kgで浮腫抑制	

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

概略の致死量 (mg/kg)

投与経路	動物種	マウス(ICR系)		ラット(SD系)		イヌ(Beagle)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口		>2,000	>2,000	2,000	2,000	-	-
皮下		>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	-	-
経皮		-	-	>2,000	>2,000	>1,000	>1,000

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾

1) 亜急性毒性

動物種	投与経路・期間	投与量	所見	推定された無毒性量
ラット	経皮・4週間	10, 50, 250mg/kg/日	一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、眼科学的検査及び剖検において毒性所見は認められなかった。	250mg/kg/日
ラット	皮下・4週間→4週間休薬	1, 5, 25mg/kg/日	25mg/kg投与群で体重増加抑制、摂餌・摂水量の低下、血液化学的検査においてトリグリセリドの低値と総ビリルビンの高値、病理組織学的検査において肝細胞質内の空胞の増加などが認められた。これらの所見は4週間の休薬でいずれも回復性を示した。	5mg/kg/日
イヌ	経皮・4週間	5, 25, 125mg/kg/日	125mg/kg投与群で血液化学的検査においてアルカリフォスファターゼの高値がみられた。	25mg/kg/日

2) 慢性毒性

動物種	投与経路・期間	投与量	所見	推定された無毒性量
ラット	皮下・26週間	0.2, 1, 5, 25mg/kg/日	5mg/kg以上の投与群で血液化学的検査において遊離脂肪酸及びトリグリセリドの低値が認められ、病理組織学的検査において肝細胞質内の空胞の増加がみられた。また、25mg/kg投与群では雄に精巣内成熟精子細胞残留及び精巣上体中の精子数減少と細胞残屑がみられた。	1mg/kg/日
イヌ	経皮・26週間	5, 25, 125mg/kg/日	125mg/kg投与群の雌雄において投与13及び26週間後にアルカリフォスファターゼの高値がみられ、さらに125mg/kg投与群の雌において投与26週間後に総ビリルビンの高値がみられた。	25mg/kg/日

(3) 生殖発生毒性試験¹⁶⁾

試験	動物種	投与経路	投与量	所見	推定された無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	皮下投与	1,5,25mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 雄親動物に5mg/kg以上の投与群で精巣内成熟精子細胞遺残、25mg/kg投与群で体重増加抑制、精巣上体重量減少、精細管萎縮と精子細胞の崩壊・変性及び精子数減少がみられたが、雌親動物では毒性所見は認められなかった。 生殖機能に対しては5mg/kg以上の投与群で雄に精巣内成熟精子細胞の遺残、雌に黄体数の減少がみられた。 初期胚発生に対しては5mg/kg以上の投与群で生存胎児数の減少がみられた。 	<ul style="list-style-type: none"> 親動物： 雄で5mg/kg/日、 雌で25mg/kg/日 生殖機能： 雄雌ともに1mg/kg/日 初期胚発生： 1mg/kg/日
	ウサギ	皮下投与	4,20,100mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 母動物において100mg/kg投与群で体重減少及び摂餌量減少、さらに摂餌量の減少に起因すると考えられる流産の増加と肝臓の黄色化が観察された。 胎児に対してはいずれの用量においても影響はみられなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> 母動物:20mg/kg/日 胎児:100mg/kg/日
胚胎児発生に関する試験	ラット	皮下投与	1,5,25mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> いずれの用量においても母動物に毒性所見は認められなかった。 胎児に対しては5mg/kg以上の投与群で胎盤の腫大及び14肋骨発現の増加(又は増加傾向)がみられた。 	<ul style="list-style-type: none"> 母動物：25mg/kg/日 胎児：1mg/kg/日
	ラット	皮下投与	1,5,25mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 母動物において100mg/kg投与群で体重減少及び摂餌量減少、さらに摂餌量の減少に起因すると考えられる流産の増加と肝臓の黄色化が観察された。 胎児に対してはいずれの用量においても影響はみられなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> 母動物:20mg/kg/日 胎児:100mg/kg/日
出生前及び出生後の発生ならびに母動物に関する試験	ラット	皮下投与	1,5,25mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 母動物において25mg/kg投与群で妊娠23日に1例が死亡し、一般状態で哺育不良を反映する乳腺及び乳頭の未発達、児集め及び巣作り不良、授乳期の摂餌量の低下が観察され、剖検では乳頭及び乳腺の未発達が確認された。 生殖機能に関しては5mg/kg以上の投与群において、妊娠期間の延長、25mg/kg投与群で出産率の低値傾向、死産児率の高値、生存児数及び出生率の低値、生後4日生存率及び生後21日離乳率の有意な低値が認められた。 F₁児に対しては5mg/kgの投与群において死産率が上昇する傾向がみられ、25mg/kg投与群では明らかに上昇した。 	<ul style="list-style-type: none"> 母動物：5mg/kg/日 生殖機能：1mg/kg/日 F₁児：1mg/kg/日
	ラット	皮下投与	1,5,25mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 母動物において25mg/kg投与群で妊娠23日に1例が死亡し、一般状態で哺育不良を反映する乳腺及び乳頭の未発達、児集め及び巣作り不良、授乳期の摂餌量の低下が観察され、剖検では乳頭及び乳腺の未発達が確認された。 生殖機能に関しては5mg/kg以上の投与群において、妊娠期間の延長、25mg/kg投与群で出産率の低値傾向、死産児率の高値、生存児数及び出生率の低値、生後4日生存率及び生後21日離乳率の有意な低値が認められた。 F₁児に対しては5mg/kgの投与群において死産率が上昇する傾向がみられ、25mg/kg投与群では明らかに上昇した。 	<ul style="list-style-type: none"> 母動物：5mg/kg/日 生殖機能：1mg/kg/日 F₁児：1mg/kg/日

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験¹⁴⁾

- ・ **ウサギ皮膚一次刺激性試験**：NZWウサギ(雄6例)の背部皮膚(正常皮膚又は損傷皮膚)に本剤又は基剤を単回(24時間)閉塞塗布し、塗布24、48及び72時間後の皮膚反応をDraizeの基準^{*}を用いて評価した。その結果、本剤及び基剤ともに弱い刺激物と判定された。
- ・ **ウサギ28日間累積皮膚刺激性試験**：NZWウサギ(雄6例)の背部皮膚(正常皮膚又は損傷皮膚)に本剤又は基剤を1日1回(23時間)、28日間開放塗布し、各投与日の皮膚反応をDraizeの基準^{*}を用いて評価した。その結果、本剤群及び基剤群ともにごく軽度の紅斑が7日目以降に認められたが、塗布を継続しても、皮膚反応の増強は認められず、損傷に伴う刺激性の増強も認められなかった。本剤及び基剤は弱い刺激物に判定され、軽度の皮膚累積刺激性を有すると判断された。なお、28日間塗布後における皮膚の病理組織学的検査では、本剤群及び基剤群ともに角化亢進、表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれも軽度であり、正常皮膚及び損傷皮膚で所見の程度に違いは認められなかった。
- ・ **ミニブタ26週間累積皮膚刺激性試験**：ミニブタ(雌6例)の背部皮膚8カ所のうち、2カ所は無処置、6カ所にそれぞれ本剤、基剤、ルリコナゾール0[溶媒(アセトン)]、5、10及び12%溶液を1日1回(24時間)、26週間開放塗布し、各投与日の皮膚反応をDraizeの基準を用いて評価した。その結果、いずれの投与群でも、ほとんどの観察日において皮膚反応は認められず、累積刺激性はないと判断された。また、26週間塗布後における皮膚の病理組織学的検査において、異常所見は認められず、増殖細胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen、PCNA)免疫染色における表皮細胞の増殖活性は認められなかった。

^{*}Draizeの基準：紅斑と痂皮形成及び浮腫形成をスコア化し、そのスコアによって刺激性なし～強刺激性と判定。

2) 皮膚感作性試験¹⁴⁾

モルモットを用いた皮膚感作性をAdjuvant and Patch test法とBuehler test法にて本剤及び基剤について試験した。Adjuvant and Patch test法において本剤感作群、基剤感作群及び非感作群を本剤で惹起した結果、本剤感作群のみで皮膚反応(紅斑)が認められたのに対し、同感作群を基剤で惹起したときはいずれの惹起部位にも皮膚反応が認められなかったことより本試験条件下において皮膚感作性を有すると判断された。また、Buehler test法では皮膚感作性を有しないと判断された。

3) 光毒性試験¹⁴⁾

モルモットを用いた光毒性試験において本剤及び基剤は、紫外線照射の有無にかかわらず、観察期間を通して皮膚反応は認められなかったことより光毒性を有しないと判断された。

4) 皮膚光感作性試験¹⁴⁾

モルモットを用い皮膚光感作性試験をAdjuvant and Strip test法とHarber test法にて本剤及び基剤について試験した。Adjuvant and Strip test法においては、本剤光感作群を本剤で光惹起したとき、紫外線の有無にかかわらず皮膚反応が認められ、その程度は紫外線照射部位が非照射部位を上回った。一方、本剤光感作群を基剤で惹起したときには、紫外線の有無にかかわらず皮膚反応が認められなかったことより、本試験条件下において本剤は皮膚光感作性を有すると判断された。Harber test法においては、皮膚光感作性を有しないと判断された。

5) 遺伝毒性¹⁵⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験ではいずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。

6) がん原性¹⁴⁾

- ・ **ラット2年間皮下投与がん原性試験**：用量設定根拠をヒトAUCの25倍以上とし、ルリコナゾール0(媒体対照)、0.1、0.3及び1.0mg/kg/日の用量で皮下投与した。媒体の皮下投与によると考えられる投与部位の腫瘍がみられ、1年経過時には腫瘍の増大による過剰なストレスで衰弱、死亡する個体が多数みられた。初期計画通りの投与期間を確保するため投与用量を減じて試験を継続したが、生存率の低下に改善がみられず、生存率が25%に達した時点(雄：投与79週、雌：投与90週及び96週)で計画解剖を実施した。その結果、腫瘍性病変の発生を示唆する変化は認められなかった。
- ・ **マウス中期皮膚発がん性試験**：皮膚局所に対する発がん性を検討したところ、ルリコナゾール(用量は、本剤中のルリコナゾール濃度が5%であることを考慮し、5%及び溶解度の上限付近である12%とした)は、投与部位における皮膚腫瘍の発生を増加させず、マウス皮膚局所に対し発がんプロモーション作用は認められなかった。
- ・ **ミニプタ26週間皮膚累積刺激性試験**：本剤の濃度が5%であることを考慮し、5%、10%及びルリコナゾールの溶解度の上限付近である12%において、表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖活性の亢進は認められなかった。

7) 眼刺激性試験

ルリコナゾール液1%製剤において基剤に起因する著しい刺激性を有することが確認され、本剤の基剤組成から同様に刺激性を有すると推測されたため、動物愛護の観点から実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 該当しない

有効成分 : 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年(外箱及び容器に表示)

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光した気密容器

火気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

使用に際しての注意 : 「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項
参照

取扱い上の注意 :

- (1) 開封後はしっかりとキャップをしめ保存すること。
- (2) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (3) 衣類に付着すると黄色に着色することがあるので注意すること。
- (4) 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。
- (5) 本剤は可燃性であるため、使用及び保存の際には火気を避けること。

(火気厳禁 第一石油類 危険等級II)

くすりのしおり : あり

使用説明書 : あり(「XIII.備考 その他の関連資料」の項参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

3.5g(4mL)×5本、3.5g(4mL)×10本

7. 容器の材質

キャップ、容器 : ポリプロピレン

中栓 : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ルリコンクリーム1%、ルリコン液1%、ルリコン軟膏1%

同効薬：エフィナコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィン塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

2005年4月11日(国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年1月22日

承認番号：22800AMX00024000

11. 薬価基準収載年月日

2016年4月20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

該当しない

14. 再審査期間

2016年1月22日～2020年1月21日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2017年4月末までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ルコナック爪外用液5%	124716901	6290703Q1023	622471601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐藤製薬株式会社社内資料; 第I相臨床試験(皮膚安全性)
- 2) 佐藤製薬株式会社社内資料; 第III相臨床試験
- 3) Niwano, Y. et al. : Med. Mycol., 37, 351-355 (1999)
- 4) 佐藤製薬株式会社社内資料; 薬理試験
- 5) Koga, H. et al. : J. Infect. Chemother., 12, 163-165 (2006)
- 6) Maeda, J. et al. : Med. Mycol. J., 57, J1-J6 (2016)
- 7) Shimamura, T. et al. : Med. Mycol. J., 57, J13-J18 (2016)
- 8) Shimamura, T. et al. : Med. Mycol. J., 57, J19-J25 (2016)
- 9) 佐藤製薬株式会社社内資料; 第I相臨床試験(薬物動態)
- 10) 佐藤製薬株式会社社内資料; 臨床薬理試験
- 11) 佐藤製薬株式会社社内資料; 薬物動態試験(2)
- 12) 株式会社ポーラファルマ社内資料; 体内動態
- 13) 佐藤製薬株式会社社内資料; 薬物動態試験(1)
- 14) 佐藤製薬株式会社社内資料; 毒性試験
- 15) 株式会社ポーラファルマ社内資料; 一般薬理
- 16) 株式会社ポーラファルマ社内資料; 毒性

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2015年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

Ⅻ. 備考

その他の関連資料

患者向け使用説明書

ルコナック[®] 爪外用液5%を ご使用される患者様へ

使用するときにご注意いただきたいこと

全般的な注意事項

- 目には入れないでください。
万一目に入った場合は、すぐに水またはぬるま湯で洗い流してください。
異常を感じる場合には眼科医の診察を受けてください。
- 医師から指示された爪にのみ使用してください。また、家族を含め他の人と共用しないでください。
- 治療中の爪にマニキュアなどの化粧品を使用しないでください。

使用前

- 患部を清潔にしてから、塗ってください。
- 必要に応じてやすりや爪切りなどで薬を塗る爪の手入れをしてください。

使用时

- 可燃性の液体を含むため、使用时は火気を避けてください。
- 衣類に付着すると着色することがあるので注意してください。
- 合成樹脂を軟化したり、塗料の塗布面が変色することがあります。
- 刺激を感じるがあるので、皮膚についた薬液はティッシュペーパーや

綿棒などで必ずふき取ってください。
薬を塗る爪の周辺に傷がある場合は特に注意してください。

使用后

- 薬を塗った爪は、寝具や衣服(靴下)にふれる前に乾かしてください。
- 塗り終わったら容器先端をティッシュペーパーなどできれいにふき取ってください。
- 直射日光や火気を避け、涼しい所に保管してください。
- 小児の手の届かないところへ保管してください。

きちんと治すために、 ご理解いただきたいこと

この薬は爪の水虫に作用する薬です。一旦変色した爪を改善するものではありません。病気の爪が新しい健康な爪に生え変わるまで根気よく治療を続けてください。

※爪が生え変わるには半年、長い場合には1年以上かかると言われております。

反対面もよくお読みください。

ルコナック[®]爪外用液5%の使い方

ご注意ください



目には
使用しないで
ください。



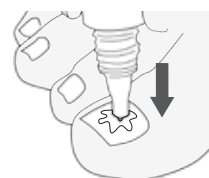
使用・保存の
際には火気を
避けてください。

- 1** キャップをはずし、
先端部分を指で数回押して、
容器の中の空気を抜きます。



※空気を抜かないと、
薬液が多く出る
ことがあります。

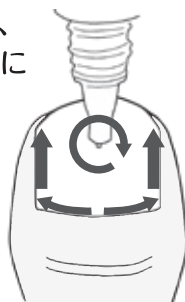
- 2** 容器を下向きにして軽く
押すと薬液が出てきます。



※先端を押している間、薬液が出続けますので、
出し過ぎに注意してください。

- 3** 1回押して薬液を出し、
爪全体に行き渡るように
塗り広げます。

量が足りないときは、
薬液を追加します。



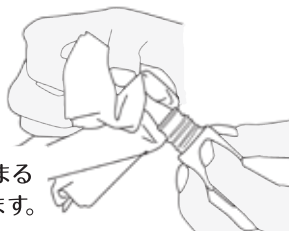
爪と指の間に
1回押して
薬液を出します。



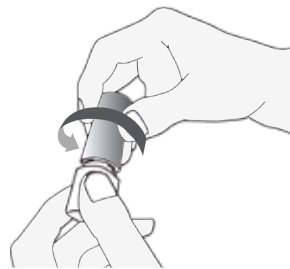
※爪の周りの皮膚についた薬液は必ずふき取ってください。

- 4** 塗り終わったら、
ティッシュペーパーなどで
先端をきれいにふき取ります。

※ふき取らないと
容器の口がつまる
可能性があります。



- 5** キャップをしっかりとしめ、
立てた状態で保管してください。



反対面もよくお読みください。

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号