

経口抗真菌剤

ネイリン®カプセル100mg

NALIN® Capsules 100mg

(ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物カプセル)

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により使用すること


貯法	湿気を避け室温保存
使用期限	外箱及び内袋に記載

承認番号	23000AMX00012000
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年7月
国際誕生	2018年1月

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
[[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

【組成・性状】

成分・含量 (1カプセル中)	ホスラブコナゾール L-リシエタノール付加物 169.1mg (ラブコナゾールとして100mg)
添加物	酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	キャップ部は赤色及びボディ部は黄色の3号硬カプセル
外形・大きさ	 長径15.6mm 径5.8mm
識別コード	SATO 18(カプセル、PTPシートに表示)

【効能・効果】

〈適応菌種〉

皮膚糸状菌(トリコフトン属)

〈適応症〉

爪白癬

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1カプセル(ラブコナゾールとして100mg)を12週間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。
なお、本剤は、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。[[臨床成績]の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害を有する患者[[重要な基本的注意]、「副作用」の項参照]
- (2) ワルファリンを投与中の患者[[重要な基本的注意]、「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[[副作用]の項参照]
- (2) アゾール系抗真菌剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[[相互作用]の項参照]

※3. 相互作用

ラブコナゾールはCYP3Aを中程度阻害する。[[薬物動態]の項参照]

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aにより主に代謝される薬剤 シンパスタチン ミダゾラム 等	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。[[薬物動態]の項参照]	ラブコナゾールのCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。[[重要な基本的注意]の項参照]	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

4. 副作用¹⁾²⁾

爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、101例中、24例(23.8%)に副作用が認められた。

主な副作用は、 γ -GTP増加16例(15.8%)、ALT(GPT)増加9例(8.9%)、AST(GOT)増加8例(7.9%)、腹部不快感4例(4.0%)及び血中Al-P増加2例(2.0%)であった(承認時)。

※※(1) 重大な副作用

- 1) **肝機能障害**: AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認めら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。
- 2) **多形紅斑(頻度不明)**: 多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

※※(2) その他の副作用

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

	10%以上	1%～10%	1%未満	頻度不明
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、口渇
皮膚			円形脱毛症、皮脂欠乏性湿疹、痒疹	発疹、湿疹、紅斑
臨床検査	γ -GTP増加	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中Al-P増加	白血球数減少、白血球数増加、赤血球数減少、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少	血中LDH増加
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症	倦怠感、めまい

(注) 国内爪白癬患者を対象とした臨床試験及び自発報告において認められた副作用

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{3)～6)}

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。
また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後

3ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、ラット又はウサギにおいて、臨床曝露量(ラブコナゾールとして)を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響(骨格変異、骨化遅延、骨化不全等)、出生児に水晶体混濁、外表異常(短尾、鎖肛等)及び生存率の低下が、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形(口蓋裂、小眼球症等)が認められている。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人は、本剤投与中の授乳を避けること。[動物実験(ラット)で乳汁排泄が報告されている。]

6. 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。)

7. 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) 薬剤交付時

1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

(2) 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。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1)7)~9)}

(1) 単回投与

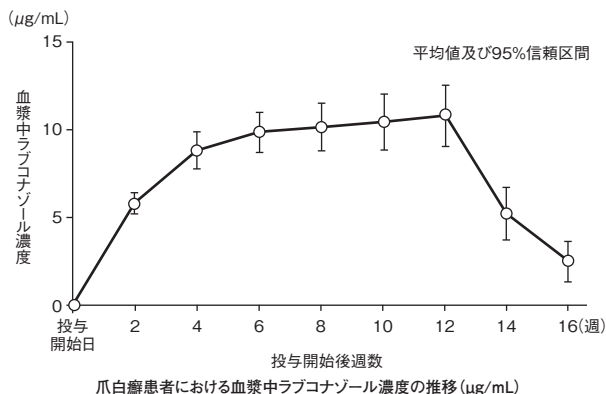
健康成人男性(各用量6例)にホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールとして100mg~600mg^(注1))を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物は血漿中にはほとんど検出されず、活性本体であるラブコナゾールが検出された。ラブコナゾールの T_{max} は2.50~3.33時間、 $t_{1/2}$ は71~101時間であった。なお、100mg~600mg^(注1)の投与量の範囲で C_{max} 及び AUC_{0-t} に用量比例性が認められた。

表 ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの薬物動態パラメータ

用量 ^(注2)	統計量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
100mg	平均値 標準偏差	2.17 0.43	2.50 1.22	109 21	71.17 35.02
200mg	平均値 標準偏差	4.38 0.40	2.50 0.84	268 105	94.44 32.64
400mg	平均値 標準偏差	7.49 1.29	3.33 1.51	542 141	80.18 15.41
600mg	平均値 標準偏差	10.88 1.29	2.67 0.52	946 216	100.87 55.14

(2) 反復投与

爪白癬患者(29例)に本剤(ラブコナゾールとして100mg)を1日1回12週間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は投与終了時の第12週で10.84 $\mu\text{g/mL}$ に達した。



(3) 食事の影響

健康成人男性(20例)への本剤(ラブコナゾールとして100mg)の空腹時単回経口投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比[90%信頼区間]は0.601[0.509, 0.709]及び0.977[0.895, 1.066]であり、食後投与の C_{max} は空腹時投与と比較して約40%低下したが、 AUC_{0-t} は同等であった。

(4) 生物学的利用率(外国人データ)

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールとして200mg^(注1)または400mg^(注1))を空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの生物学的利用率(幾何平均の比)は106%^(注3)であった。

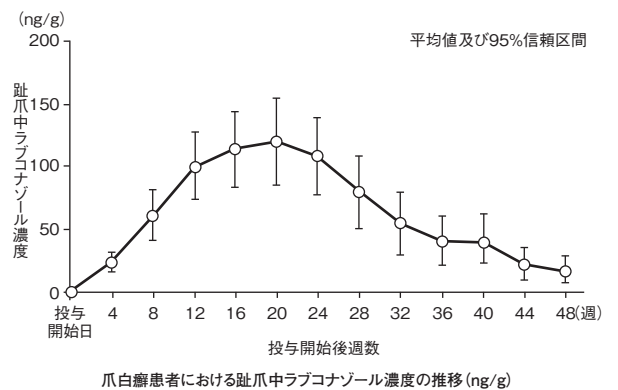
(注1) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。[[用法・用量]の項参照]

(注2) ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物をラブコナゾールに換算した1回投与量

(注3) 解析対象例数は $AUC_{0-\infty}$ が算出可能であった計9例

2. 爪中濃度¹⁾

爪白癬患者(29例)に本剤(ラブコナゾールとして100mg)を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値(120.16ng/g)を示した。



3. 分布¹⁰⁾¹¹⁾

(1) 蛋白結合率(*in vitro*試験)

ラブコナゾールのヒト血漿蛋白結合率は98.5%~99.0%であった。

(2) 血球移行性(*in vitro*試験)

ラブコナゾールのヒト血液/血漿中濃度比(R_B)は0.529~0.532であった。

4. 代謝⁷⁾¹²⁾¹³⁾

ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物は経口投与後、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される。その代謝には、アルカリホスファターゼが関与している。*(in vitro*試験)

ヒト凍結肝細胞を用いた試験では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成が認められた。*(in vitro*試験)

5. 排泄⁷⁾¹⁴⁾

健康成人男性(6例)にホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールとして100mg)を単回経口投与したとき、ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物の尿中濃度は、いずれの測定時点においても、定量下限(25ng/mL)未満であった。この時の投与後840時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は0.0621%であった。

また、健康成人男性(各用量6例)にホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールとして200mg/日、又は400mg/日)を7日間反復経口投与^(注)したとき、最終投与後192時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、いずれの投与量においても、0.033%であった。

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。[[用法・用量]の項参照]

6. 相互作用^{15)~21)}

(1) *in vitro*データ

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び2D6は阻害しなかったが、CYP2C8、2C9、2C19、3A(基質:テストステロン)及び3A

(基質:ミダゾラム)を阻害し、IC₅₀は、それぞれ2.69、1.51、7.49、2.28及び1.07 μ mol/Lであった。

ラブコナゾールは、CYP1A2、2B6及び3A4のmRNAレベルをコントロールに対して平均で0.5 μ mol/Lでは1.37~1.49倍、2 μ mol/Lでは2.71~3.49倍上昇させた。

ラブコナゾールはOATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった。

ラブコナゾールは、OCT2、P-gp及びBCRPに対して阻害作用を示し、IC₅₀は、それぞれ2.80、7.12及び1.14 μ mol/Lであった。OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K及びBSEPに対する阻害作用は認められなかった。

(2) 臨床試験

健康成人に本薬と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

表 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 ^{a)}	用法・用量		併用薬の薬物動態パラメータの比 併用時/単独投与時 [90%信頼区間]		
	併用薬	投与薬剤 ^(注)		C _{max}	AUC
トルブタミド	500mg単回	負荷投与: 400mg BID 3日間、 維持投与: 200mg QD 6日間 ^{b)}	28	1.004 [0.966, 1.043]	0.879 ¹⁾ [0.840, 0.921]
オメプラゾール	40mg単回		28	0.780 [0.698, 0.872]	0.745 ¹⁾ [0.685, 0.810]
デキストロメトランファン	60mg単回		28	0.763 [0.670, 0.869]	0.719 ¹⁾ [0.658, 0.786]
カフェイン	200mg単回		28	0.946 [0.899, 0.997]	0.920 ¹⁾ [0.861, 0.982]
ミダゾラム	2mg単回 (経口)		28	2.384 [2.152, 2.641]	3.010 ¹⁾ [2.667, 3.398]
	2mg単回 (静脈内)		28	1.201 [1.094, 1.318]	1.405 ¹⁾ [1.292, 1.529]
シンバスタチン	40mg単回	400mg QD 1日間 ^{c)}	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 ¹⁾ [1.70, 2.50]
		400mg QD 14日間 ^{c)}	20	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 ¹⁾ [3.28, 4.84]
レバグリニド	0.25mg単回	400mg QD 7日間 ^{d)}	12	1.065 [0.878, 1.292]	1.012 ²⁾ [0.903, 1.134]
ジゴキシン	0.25mg単回		12	1.132 [0.827, 1.551]	1.179 ²⁾ [1.074, 1.293]
ロスバスタチン	5mg単回		12	1.138 [1.000, 1.296]	1.139 ²⁾ [1.016, 1.277]

QD:1日1回、BID:1日2回

a) トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトランファン、カフェイン及びミダゾラム(経口)はカクテルとして同時投与、ジゴキシン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与

b) ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールに換算した1回投与量)を投与(外国人データ)

c) ラブコナゾールを投与(外国人データ)

d) 本剤(ラブコナゾールに換算した1回投与量)を投与

1) AUC_{0-∞}

2) AUC₀₋₄

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。[[用法・用量]の項参照]

7. 肝機能障害患者²²⁾

軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類Grade A)6例及び対応する健康成人6例、また中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類Grade B)4例及び対応する健康成人4例に本剤(ラブコナゾールとして100mg)を空腹時単回経口投与した。軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び健康成人ともにいずれの時点においてもホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物の血漿中濃度は定量下限(25ng/mL)未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度のAUC_{0-∞}の健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度

肝機能障害者の幾何平均の比[90%信頼区間]はそれぞれ0.942[0.633, 1.400]及び1.984[1.234, 3.190]であった。

8. QT間隔に対する影響(外国人データ)²³⁾

外国人健康成人(合計152例)にホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物(ラブコナゾールとして300mg、又は500mg)又はプラセボを1日2回計6回負荷用量として静脈内投与後、負荷用量の1/2量を維持用量として1日1回4日間静脈内投与を行った^(注)。ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物反復静脈内投与後のQTcF間隔の平均値はベースラインと比較して短縮し、平均変化量のプラセボとの差は投与後1.5時間で最大となり、-15.1msecであった。QTcF間隔は投与後4時間にベースラインの水準に戻った。

(注) 本剤の承認された用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回である。[[用法・用量]の項参照]

【臨床成績】²⁾

日本人爪白癬患者(爪甲混濁部面積比が25%以上)153例に本剤(ラブコナゾールとして100mg)又はプラセボを1日1回12週間経口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。

表 本剤又はプラセボ投与開始後48週の治癒率

投与群	爪白癬治癒率 (爪白癬治癒症例数/有効性解析対象症例数)	Fisherの 直接確率 計算法
本剤群	59.4%(60/101例)	P< 0.001
プラセボ群	5.8%(3/52例)	

中止例は非治癒例として取り扱った。

治癒の定義:臨床的治癒(爪甲混濁部が完全に消失)、かつ真菌学的治癒(直接鏡検にて白癬菌が陰性化)したものを。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用²⁴⁾²⁵⁾

(1) 抗真菌活性(in vitro)

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である*Trichophyton rubrum*及び*Trichophyton mentagrophytes*の新鮮臨床分離株に対し、強い抗真菌活性を示した。

表 新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種(株数)	MIC(μ g/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>T. rubrum</i> (51)	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06
<i>T. mentagrophytes</i> (20)	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06

(2) モルモット皮膚糸状菌症モデルに対する作用(in vivo)

モルモット*Trichophyton mentagrophytes*皮膚糸状菌症モデルにおいて、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状の改善及び用量依存的な感染局所体毛の菌陰性化率の増加が認められた。

2. 作用機序²⁶⁾

本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグ(ホスホノキシメチル化合物:ホスラブコナゾール)であり、動物及びヒトに投与すると速やかにラブコナゾールに代謝される。ラブコナゾールは、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示す。

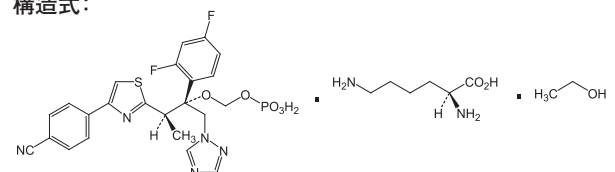
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物

(Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate) (JAN)

化学名:((2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate

構造式:



分子式:C₂₃H₂₀F₂N₅O₅PS·C₆H₁₄N₂O₂·C₂H₆O

分子量:739.73
性状:本品は、白色～黄色の粉末である。
溶解性:水に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
融点:148～156℃(分解)
比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$:+6.6°(50mg、水、5mL、100mm)

【取扱い上の注意】

湿気を避けて室温保存すること。

【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。

【包装】

ネイリンカプセル 100mg 84カプセル(PTP 14カプセル×6)

※※【主要文献】

- 1) 渡辺晋一ほか. 西日皮膚. 2018; 80: 470-478.
- 2) Watanabe S, et al. J. Dermatol. 2018; 45: 1151-1159.
- 3) 佐藤製薬株式会社 社内資料:毒性試験(ラットを用いたBFE1224の経口投与による胚・胎児発生に関する試験)
- 4) 佐藤製薬株式会社 社内資料:毒性試験(ウサギを用いたBMS-379224の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験)
- 5) 佐藤製薬株式会社 社内資料:毒性試験(ラットを用いたBFE1224の経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)
- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(^{14}C -BFE1224のラット単回経口投与におけるラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄)
- 7) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人国内第I相臨床試験(日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験 試験番号:BFE1224-010)
- 8) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人国内第I相臨床試験(日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験 試験番号:BFE1224-060)
- 9) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人海外第I相臨床試験(外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復一維持用量投与試験 試験番号:E1224-A001-002)
- 10) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(^{14}C -ラブコナゾールの*in vitro*ヒト血漿タンパク結合率)
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(^{14}C -ラブコナゾールの*in vitro*ヒト血球移行性)
- 12) Ueda Y, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2003 Nov; 13 (21): 3669-72.
- 13) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(^{14}C -ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝)
- 14) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人国内第I相臨床試験(日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験 試験番号:BFE1224-020)
- 15) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(ラブコナゾールのCYP代謝酵素阻害)
- 16) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(ラブコナゾールのCYP代謝酵素誘導)
- 17) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(^{14}C -ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性)
- 18) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用)
- 19) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人海外第I相臨床試験(外国人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 試験番号:E1224-A001-004)
- 20) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人海外第I相臨床試験(外国人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号:A1422-011)
- 21) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬物動態試験(日本人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号:BFE1224-070)
- 22) 内田英二ほか. 臨床医薬. 2018; 34: 605-619.

- 23) 佐藤製薬株式会社 社内資料:成人海外第I相臨床試験(外国人健康被験者を対象としたQTc間隔検討試験 試験番号:E1224-A001-006)
- 24) Yamaguchi, H. et al. Med. Mycol. J., 2014; 55(4): J157-63.
- 25) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬理試験(ラブコナゾールのモデルモット*T. mentagrophytes*皮膚糸状菌症モデルにおける作用)
- 26) 佐藤製薬株式会社 社内資料:薬理試験(ラブコナゾールの*C. albicans*及び*C. krusei*のエルゴステロール生合成阻害作用)

【文献請求先】

主要文献(社内資料含む)は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部
フリーダイヤル 0120-310-656

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

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

販売提携 **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

