

## 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

<p>経口抗真菌剤</p> <p><b>ネイリン<sup>®</sup>カプセル 100mg</b></p> <p>NAILIN<sup>®</sup> Capsules 100mg</p> <p>(ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物カプセル)</p>
--

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1mg (ラブコナゾールとして 100mg)
一般名	和名：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 (JAN) 洋名：Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate (JAN)
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：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 発売年月日：2018年7月27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 販売提携：エーザイ株式会社
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 フリーダイヤル 0120-310-656 医療関係者向けホームページ <a href="http://medinfo-sato.com/top.html">http://medinfo-sato.com/top.html</a>  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 FAX 03-5229-0720 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本 IF は 2020 年 2 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<https://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（<https://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に審査・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 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 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必ずと限界がある。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料であり、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	6	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	15
1. 開発の経緯 .....	6	1. 効能又は効果 .....	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	7	2. 用法及び用量 .....	15
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	8	3. 臨床成績 .....	16
1. 販売名 .....	8	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	27
2. 一般名 .....	8	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ...	27
3. 構造式又は示性式 .....	8	2. 薬理作用 .....	27
4. 分子式及び分子量 .....	8	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	29
5. 化学名（命名法） .....	9	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	9	2. 薬物速度論的パラメータ .....	32
7. CAS登録番号 .....	9	3. 吸収 .....	33
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	10	4. 分布 .....	33
1. 物理化学的性質 .....	10	5. 代謝 .....	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	11	6. 排泄 .....	39
3. 有効成分の確認試験法 .....	11	7. トランスポーターに関する情報 .....	39
4. 有効成分の定量法 .....	11	8. 透析等による除去率 .....	39
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	12	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	40
1. 剤形 .....	12	1. 警告内容とその理由 .....	40
2. 製剤の組成 .....	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ...	40
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	12	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	40
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	40
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	14	5. 慎重投与内容とその理由 .....	40
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	14	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .	41
7. 溶出性 .....	14	7. 相互作用 .....	41
8. 生物学的試験法 .....	14	8. 副作用 .....	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	14	9. 高齢者への投与 .....	45
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	45
11. 力価 .....	14	11. 小児等への投与 .....	45
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	45
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	14		
14. その他 .....	14		

13. 過量投与	45	その他の関連資料	58
14. 適用上の注意	46		
15. その他の注意	46		
16. その他	46		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>47</b>		
1. 薬理試験	47		
2. 毒性試験	49		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>52</b>		
1. 規制区分	52		
2. 有効期間又は使用期限	52		
3. 貯法・保存条件	52		
4. 薬剤取扱い上の注意点	52		
5. 承認条件等	52		
6. 包装	52		
7. 容器の材質	52		
8. 同一成分・同効薬	52		
9. 国際誕生年月日	52		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53		
11. 薬価基準収載年月日	53		
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	53		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53		
14. 再審査期間	53		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	53		
16. 各種コード	53		
17. 保険給付上の注意	53		
<b>XI. 文献</b>	<b>54</b>		
1. 引用文献	54		
2. その他の参考文献	56		
<b>XII. 参考資料</b>	<b>57</b>		
1. 主な外国での発売状況	57		
2. 海外における臨床支援情報	57		
<b>XIII. 備考</b>	<b>58</b>		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

トリアゾール系抗真菌薬であるラブコナゾールはエーザイ株式会社で創製され、強い抗真菌活性と広い抗真菌スペクトルを有することが確認されている<sup>1)</sup>。ラブコナゾール創製後もさらに開発が進められ、ラブコナゾールの水溶性及び生物学的利用率を高めたプロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物<sup>注)</sup>が創製された。

ネイリン<sup>®</sup>カプセル 100mg (以下、本剤) はホスラブコナゾールを有効成分とする経口爪白癬治療剤であり、経口投与後速やかに吸収され、活性本体であるラブコナゾールに変換される。

本剤の適応症である爪白癬は、病状が進行すると、爪の肥厚に伴う痛みや歩行困難等の QOL の低下を生じさせる可能性がある<sup>2)</sup>。また、未治療のまま放置することで足白癬の再発や家族内感染の引き金になり得る疾患である<sup>3)</sup>。

爪白癬に適応を有する薬剤として経口剤及び外用液剤が臨床応用されている。治療選択の幅は広がっているが、爪白癬の治療ゴールである完全治癒を達成するためには、より治療効果が高く、安全で、利便性を兼ね備えた新規抗真菌薬が望まれてきた。

ホスラブコナゾールは成人国内第 I 相臨床試験、爪白癬患者を対象とした成人国内第 II 相臨床試験及び成人国内第 III 相臨床試験における有効性及び安全性の結果に基づき、佐藤製薬株式会社が 2017 年 1 月に製造販売承認申請を行い、2018 年 1 月に承認を取得した。

注) 以下、その遊離酸と塩違い化合物も含み「ホスラブコナゾール」とする。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ネイリン®カプセル 100mg は、本邦で創製された経口爪白癬治療剤である。
2. 本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物を含有する経口爪白癬治療剤である。（P27、38 参照）
3. 用法及び用量は 1 日 1 回 1 カプセルを 12 週間経口投与<sup>※1</sup>で、食事に関係なく服用できる。（P15、31 参照）
4. 爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験<sup>※2</sup>において、投与開始 48 週後における完全治癒率は 59.4%、著効率、有効率はそれぞれ 83.1%、及び 94.4%であった<sup>※3</sup>。（P22-23 参照）
5. ラブコナゾールは CYP3A を中程度阻害し、併用注意薬として CYP3A により主に代謝される薬剤（シンバスタチン、ミダゾラム等）、その他にワルファリンが設定されている。（P41-43 参照）
6. 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、 $\gamma$ -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。

重大な副作用として、肝機能障害、多形紅斑が報告されている。（P43-44 参照）

※1 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。

※2 本剤（ラブコナゾールとして 100mg）又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与し、その後、36 週間を無治療で観察した。

※3 完全治癒率は「被験爪の爪甲混濁部の消失」かつ「直接鏡検における皮膚糸状菌が陰性」、著効率は爪甲混濁部面積比の減少率が 60%以上、有効率は爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上の症例の割合とした。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名（命名法）

ネイリン<sup>®</sup>カプセル 100mg

#### (2) 洋名

NAILIN<sup>®</sup> Capsules 100mg

#### (3) 名称の由来

爪（NAIL）に薬物が入る（IN）ことから NAILIN と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（JAN）

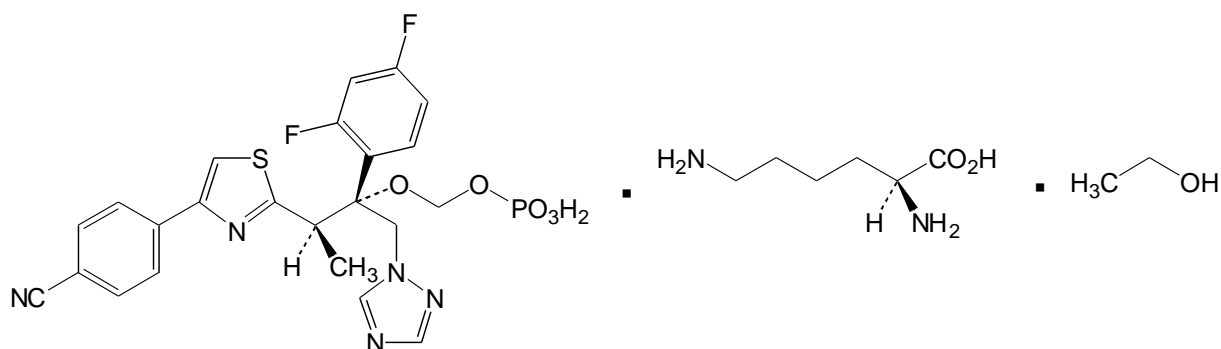
#### (2) 洋名（命名法）

Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate（JAN）

#### (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：C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PS · C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

分子量：739.73



5. 化学名 (命名法)

((*(2R,3R)*-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[(*(2S)*-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : BFE1224

略号 :

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 : F-RVCZ

ラブコナゾール : RVCZ

7. CAS 登録番号

914361-45-8

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～黄色の粉末である。

#### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性（測定温度：約 25℃）

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
水	1～10	溶けやすい
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
メタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
N-メチルピロリドン	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	10,000 以上	ほとんど溶けない
1-オクタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない

水溶液に対する溶解性（測定温度：約 25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
0.1mol/L 塩酸	$< 9.4 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない
pH3 Britton-Robinson 緩衝液	$7.0 \times 10$	やや溶けやすい
pH5 Britton-Robinson 緩衝液	$1.6 \times 10^2$	溶けやすい
pH7 Britton-Robinson 緩衝液	$1.7 \times 10^2$	溶けやすい
pH9 Britton-Robinson 緩衝液	$2.1 \times 10^2$	溶けやすい
pH11 Britton-Robinson 緩衝液	$2.5 \times 10^2$	溶けやすい

#### (3) 吸湿性

25℃/75%RH で 1 週間保存したとき、吸湿性が認められた。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：148～156℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa：< 3 及び 5.9

#### (6) 分配係数

1-オクタノール/水、pH7.0 のとき -0.53

(7) その他の主な示性値

pH : 5.2

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +6.6° (50mg、水、5mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各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	5℃	ポリエチレン袋 (二重) +アルミニウム ラミネート袋	24 ヶ月	規格内	
加速試験	25℃/60%RH	ラミネート袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	光安定性	キセノンランプ 25℃/60%RH	石英製容器	総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射 エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	外観において、 僅かな脱色が見ら れた。
	高温	60℃	ポリエチレン袋 (二重) +アルミニウム ラミネート袋	4 週間	分解生成物の増加 が認められた。
	高湿	25℃/75% RH	開封した 遮光ガラス瓶	1 週間	外観において、 固まった粉末と なった。また、 エタノール含量、 水分及び含量に おいて、変化が 認められた。

原薬の規格及び試験項目：含量、性状、確認試験、水分、純度試験、微生物限度、定量法 等

(2) 主な類縁物質

高温 (60℃) 保存下で、ホスラブコナゾールの分解生成物として、ラブコナゾールが認められた。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法


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) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ネイリン <sup>®</sup> カプセル 100mg
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
重量	222mg
識別コード	SATO 18 (カプセル、PTP シートに表示)

※ 本剤は、カプセルのキャップとボディの接合部にバンドシールを施している（2019年7月一部変更承認によりバンドシール追加の変更を行った）。  
バンドシールは透明のため、外観上は識別できない。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

SATO 18

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中にホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1mg を含有する。  
(ラブコナゾールとして 100mg)

#### (2) 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

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 製剤の安定性<sup>4)</sup>

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>※1,2</sup>		25°C/60%RH	PTP (ポリプロピレン/ アルミニウム) + アルミピロー	36 ヶ月	規格内
加速試験 <sup>※3</sup>		40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷 試験 <sup>※2</sup>	光安定性	キセノンランプ 25°C/60%RH	シャーレ開放 <sup>※4</sup>	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射 エネルギー 200W・ hr/m <sup>2</sup> 以上	規格内

※1 性状、純度試験、溶出性、水分、微生物限度試験、定量法

※2 バンドシールの追加に伴う追加試験なし。

※3 バンドシールの追加に伴い追加試験を実施。

※4 PTP シートからカプセルを取り出した状態。

##### (2) 開封後の安定性<sup>5)</sup>

###### 1) PTP シート

水分の増加は認められたが、6 ヶ月においてもその他の試験項目で結果に問題は認められなかった。

試験項目	保存期間				
	開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
含量	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
類縁物質	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
水分	規格内	規格内	規格内	規格内 <sup>※</sup>	規格内 <sup>※</sup>

バンドシールを施す前の製品を用いて実施。

保存条件：25°C/75%RH、包装形態：PTP シート

※ 水分の増加が認められた。

###### 2) シャーレ開放 (PTP シートからカプセルを取り出した状態)

2 週間の時点で水分量が増加し、1 ヶ月の時点で内容物の性状が粉末から塊状になり規格外となった。

6 ヶ月の時点では含量が規格値をわずかに下回り、類縁物質が増加し規格外となった。

その他、規格内ではあるが溶出性の遅延が認められた。

試験項目	保存期間				
	開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	規格内	規格内	規格外 <sup>※1</sup>	規格外 <sup>※1</sup>	規格外 <sup>※1</sup>
含量	規格内	規格内	規格内	規格内	規格外
類縁物質	規格内	規格内	規格内	規格内	規格外
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内 <sup>※2</sup>	規格内 <sup>※2</sup>
水分	規格内	規格外	規格外	規格外	規格外

バンドシールを施す前の製品を用いて実施。

保存条件：25°C/75%RH、包装形態：シャーレ開放

※1 キャップは赤色及びボディは黄色のカプセルであり、内容物は黄色の塊であった。

※2 溶出に遅延あり。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 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」を参照すること。

13. 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

14. その他

該当資料なし

## 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

#### < 効能又は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。

（解説）

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、投与されることを防ぐために設定した。

### 2. 用法及び用量

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。

#### < 用法及び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]

（解説）

本剤は、12 週間の投与後速やかに効果判定ができないこと及び爪が生え変わらない限り病変した爪の所見を回復させるものではないことから設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号 (実施国)	試験デザイン	使用薬剤 投与方法・投与経路	症例数	対象
食事の影響 第Ⅰ相 (評価資料)	BFE1224-060 (日本)	単施設、無作為化、 非盲検、クロスオーバー	ラブコナゾールとして 100mg 空腹時及び食後に単回経口投与	20	健康成人 男性
薬物動態 第Ⅰ相 (評価資料)	BFE1224-010 (日本)	単施設、無作為化、 二重盲検、用量漸増、 プラセボ対照	ラブコナゾールとして 100mg、 200mg、400mg、600mg <sup>注)</sup> プラセボ 空腹時に単回経口投与	32	健康成人 男性
薬物動態 第Ⅰ相 (評価資料)	BFE1224-020 (日本)	単施設、無作為化、 二重盲検、並行群間比較、 プラセボ対照	ラブコナゾールとして 200mg、 400mg <sup>注)</sup> プラセボ 1日1回7日間空腹時に経口投与	18	健康成人 男性
肝機能障害 薬物動態 第Ⅰ相 (評価資料)	BFE1224-050 (日本)	多施設共同、非盲検	ラブコナゾールとして 100mg 空腹時に単回経口投与	コホート1 12	コホート1 軽度の 肝機能障害 者及び健康 成人男女
				コホート2 8	コホート2 中等度の 肝機能障害 者及び健康 成人男女
薬物相互作用 第Ⅰ相 (評価資料)	BFE1224-070 (日本)	単施設、非盲検	ラブコナゾールとして 400mg <sup>注)</sup> 1日1回7日間空腹時に経口投与 (試験5日目～11日目)  レパグリニド：0.25mg 空腹時に経口投与 (試験1日目、10日目) ジゴキシン：0.25mg 空腹時に経口投与 (試験2日目、11日目) ロスバスタチン：5mg 空腹時に経口投与 (試験2日目、11日目)	12	健康成人 男性
薬物動態・ 有効性・安全性 第Ⅱ相 (評価資料)	BFE1224-210 (日本)	多施設共同、無作為化、 非盲検、並行群間比較	ラブコナゾールとして 100mg 1日1回12週間食後に経口投与 ラブコナゾールとして 200mg、 400mg <sup>注)</sup> 1日1回7日間(21日間休薬) 経口投与。これを1サイクルとして 3サイクル繰り返す。	94	爪白癬 患者
有効性・安全性 第Ⅲ相 (評価資料)	SKS-11-01 (日本)	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較、 プラセボ対照	ラブコナゾールとして 100mg プラセボ 1日1回12週間食後に経口投与	153	爪白癬 患者

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1日1回12週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]



## (2) 臨床効果<sup>6)</sup>

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、下表の通りであった。

### 本剤又はプラセボ投与開始後 48 週の完全治癒率

投与群	完全治癒率 (完全治癒症例数/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、脱落例は、非治癒として算出した。

完全治癒：「被験爪の爪甲混濁部の消失」かつ「直接鏡検における皮膚糸状菌が陰性」の症例。

## (3) 臨床薬理試験

### QT/QTc 試験（外国人データ）<sup>7)</sup>

外国人健康成人（合計 152 例）にホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして 300mg 又は 500mg<sup>注)</sup>）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。

ホスラブコナゾール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 時間でベースラインの水準に戻った。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

(4) 探索的試験

国内第Ⅱ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした試験 試験番号：BFE1224-210）<sup>8)</sup>

目的	爪白癬患者における本剤の経口投与開始後の薬物動態、投与開始 48 週後の有効性及び安全性の検討を行い、本剤の至適用法及び用量を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	満 20 歳以上 75 歳未満の爪白癬患者 94 例 (100mg 連投群：29 例、200mg パルス群：31 例、400mg パルス群：34 例)
主な 選択基準	1) 第Ⅰ趾爪に混濁病変を有する患者 2) 被験爪混濁部から直接鏡検で皮膚糸状菌の菌要素が確認された患者 3) 爪甲写真撮影による被験爪の爪甲混濁部面積比が 60%以上の患者 4) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、75 歳未満の患者 等
主な 除外基準	1) 第Ⅰ趾爪が、爪甲混濁部がくさび形を呈す、皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する、又は Onychogryphosis 等による著しい肥厚を認める患者 2) 第Ⅰ趾爪が厚硬爪甲や爪甲剥離症等の爪疾患の患者 3) 乾癬、掌蹠膿疱症の患者又は既往のある患者、苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者 4) 被験爪の抜爪あるいは密封療法（ODT 療法）が予定されている患者 5) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に経口抗真菌剤を内服している患者 6) 治験薬投与開始前 4 週間以内に外用抗真菌剤を使用している患者 等 7) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上）あるいは腎機能障害（クレアチニンが 2mg/dL 以上）のある患者 等
試験方法	100mg 連投群：ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間の連続経口投与。 200mg パルス群：ラブコナゾールとして 200mg を 1 日 1 回 1 週間の経口投与後 3 週間の休薬を 1 サイクルとし、3 サイクル行う。 400mg パルス群：ラブコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回 1 週間の経口投与後 3 週間の休薬を 1 サイクルとし、3 サイクル行う。 なお、試験期間中の総投与量は、100mg 連投群及び 400mg パルス群で 8,400mg、200mg パルス群で 4,200mg であった。
評価項目	<有効性> 1) 総合臨床効果 投与開始 12 週後の有効率、投与開始 24 週後の著効率、投与開始 48 週後の完全治癒率（爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上 60%未満を「有効」、60%以上を「著効」、混濁なしでかつ直接鏡検陰性を「完全治癒」とした。） 2) 有効性の経時的変化 3) 直接鏡検による菌陰性化率 4) ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法による皮膚糸状菌の同定 <安全性> 有害事象、副作用、臨床検査値

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

〔「用法及び用量」の項参照〕

<b>結果</b>	<b>&lt;有効性&gt;</b>					
	<b>総合臨床効果 (PPS※)</b>					
	投与開始 48 週後の完全治癒率は、100mg 連投群 40.0%、200mg パルス群 27.3%、400mg パルス群 40.7%であった。					
	<b>総合臨床効果</b>					
	時期	投与群	症例数	完全治癒率※ <sup>1</sup> [95%信頼区間] (%)	著効率※ <sup>2</sup> [95%信頼区間] (%)	有効率※ <sup>3</sup> [95%信頼区間] (%)
	投与開始 12 週後	100mg 連投群	27	0.0 [0.0, 12.7]	0.0 [0.0, 12.7]	48.1 [28.7, 68.0]
		200mg パルス群	25	0.0 [0.0, 13.7]	8.0 [1.0, 26.0]	44.0 [24.5, 65.0]
		400mg パルス群	31	0.0 [0.0, 11.2]	19.4 [7.5, 37.4]	48.4 [30.2, 66.9]
	投与開始 24 週後	100mg 連投群	25	0.0 [0.0, 13.7]	76.0 [54.9, 90.6]	100.0 [86.3, 100.0]
		200mg パルス群	25	4.0 [0.2, 20.3]	60.0 [38.7, 78.8]	96.0 [79.7, 99.8]
400mg パルス群		31	0.0 [0.0, 11.2]	54.8 [36.1, 72.6]	90.3 [74.3, 97.9]	
投与開始 48 週後	100mg 連投群	25	40.0 [21.2, 61.3]	96.0 [79.7, 99.8]	100.0 [86.3, 100.0]	
	200mg パルス群	22	27.3 [10.8, 50.2]	81.8 [59.8, 94.8]	100.0 [84.6, 100.0]	
	400mg パルス群	27	40.7 [22.4, 61.2]	85.2 [66.3, 95.8]	100.0 [87.3, 100.0]	
<p>※1 完全治癒率は、各群の全症例に対する完全治癒の割合。</p> <p>※2 著効率は、各群の全症例に対する完全治癒及び著効の割合。</p> <p>※3 有効率は、各群の全症例に対する完全治癒、著効及び有効の割合。</p>						
<b>有効性の経時的変化 (PPS)</b>						
爪甲混濁部面積比は、いずれの投与群においても同様の減少が認められた。						
<b>直接鏡検による菌陰性化率 (PPS)</b>						
投与開始48週後の直接鏡検による菌陰性化率は100mg連投群72.0%、200mgパルス群36.4%、400mgパルス群63.0%であった。						
<b>直接鏡検による菌陰性化率</b>						
時期	100mg 連投群	200mg パルス群	400mg パルス群			
投与開始 12 週後	33.3% (9/27 例)	50.0% (13/26 例)	19.4% (6/31 例)			
投与開始 24 週後	48.0% (12/25 例)	48.0% (12/25 例)	45.2% (14/31 例)			
投与開始 48 週後	72.0% (18/25 例)	36.4% (8/22 例)	63.0% (17/27 例)			
(菌要素なしの症例数/菌要素なし+ありの症例数)						

※ PPS (Per Protocol Set) : 治験実施計画書に適合した対象集団

結果	<p><u>PCR 法による皮膚糸状菌の同定 (PPS)</u></p> <p>最も多く同定された <i>T. rubrum</i> の投与開始 48 週後における陰性化率は、100mg 連投群 57.1%、200mg パルス群 36.8%、400mg パルス群 52.0%であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用の発現例数は、100mg 連投群 29 例中 14 例 (48.3%)、200mg パルス群 31 例中 7 例 (22.6%)、400mg パルス群 34 例中 14 例 (41.2%)であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、100mg 連投群 1 例 (3.4%、肝機能検査異常)、400mg パルス群 1 例 (2.9%、肝機能検査異常)に認められたが、いずれも処置なしで回復及び軽快した。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった (承認時)。</p> <p>副作用の発現症例数及び発現率</p>																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>100mg 連投群 (n=29)</th> <th>200mg パルス群 (n=31)</th> <th>400mg パルス群 (n=34)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計</td> <td>14 (48.3%)</td> <td>7 (22.6%)</td> <td>14 (41.2%)</td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td>0</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>膀胱炎</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2.9%)</td> </tr> <tr> <td>高尿酸血症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>3 (10.3%)</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>2 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td>口唇炎</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>腹部不快感</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>1 (3.4%)</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>円形脱毛症</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>皮脂欠乏性湿疹</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>痒疹</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>11 (37.9%)</td> <td>5 (16.1%)</td> <td>12 (35.3%)</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>			副作用の種類	100mg 連投群 (n=29)	200mg パルス群 (n=31)	400mg パルス群 (n=34)	合計	14 (48.3%)	7 (22.6%)	14 (41.2%)	感染症及び寄生虫症	0	1 (3.2%)	0	膀胱炎	0	1	0	代謝及び栄養障害	0	0	1 (2.9%)	高尿酸血症	0	0	1	胃腸障害	3 (10.3%)	1 (3.2%)	2 (5.9%)	口唇炎	2	0	0	便秘	0	0	1	腹部不快感	0	1	0	腹部膨満	1	0	0	上腹部痛	0	0	1	皮膚及び皮下組織障害	1 (3.4%)	1 (3.2%)	0	円形脱毛症	1	0	0	皮脂欠乏性湿疹	0	1	0	痒疹	0	1	0	臨床検査	11 (37.9%)	5 (16.1%)	12 (35.3%)	γ-GTP 増加	8	5	10	肝機能検査異常	3	0	2
	副作用の種類	100mg 連投群 (n=29)	200mg パルス群 (n=31)	400mg パルス群 (n=34)																																																																											
	合計	14 (48.3%)	7 (22.6%)	14 (41.2%)																																																																											
	感染症及び寄生虫症	0	1 (3.2%)	0																																																																											
	膀胱炎	0	1	0																																																																											
	代謝及び栄養障害	0	0	1 (2.9%)																																																																											
	高尿酸血症	0	0	1																																																																											
	胃腸障害	3 (10.3%)	1 (3.2%)	2 (5.9%)																																																																											
	口唇炎	2	0	0																																																																											
	便秘	0	0	1																																																																											
	腹部不快感	0	1	0																																																																											
	腹部膨満	1	0	0																																																																											
	上腹部痛	0	0	1																																																																											
	皮膚及び皮下組織障害	1 (3.4%)	1 (3.2%)	0																																																																											
円形脱毛症	1	0	0																																																																												
皮脂欠乏性湿疹	0	1	0																																																																												
痒疹	0	1	0																																																																												
臨床検査	11 (37.9%)	5 (16.1%)	12 (35.3%)																																																																												
γ-GTP 増加	8	5	10																																																																												
肝機能検査異常	3	0	2																																																																												
発現症例数 (%)																																																																															
結論	<p>100mg 連投群の有効性は他の投与群より概ね良好な値を示したこと、さらに薬物動態及び安全性の結果を踏まえ総合的に評価し、本剤の至適用法及び用量をラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間投与に設定した。</p>																																																																														

(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（日本人爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 試験番号：SKS-11-01）<sup>6)</sup>

目的	爪白癬患者に対する本剤の有効性、安全性についてプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	満20歳以上75歳未満の爪白癬患者153例（本剤群：101例、プラセボ群：52例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 第Ⅰ趾爪に混濁病変を有する患者</li> <li>2) 被験爪混濁部から直接鏡検で皮膚糸状菌の菌要素が確認された患者</li> <li>3) LAMP※法によって <i>T. rubrum</i> 又は <i>T. mentagrophytes</i> が同定された患者</li> <li>4) 爪甲写真撮影による被験爪の爪甲混濁面積比が25.0%以上の患者</li> <li>5) 同意取得時の年齢が満20歳以上、75歳未満の患者 等</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 第Ⅰ趾爪が、爪甲混濁部がくさび形を呈す、混濁部が近位爪郭まで及ぶ、皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する、又は Onychogryphosis 等による著しい肥厚を認める患者</li> <li>2) 乾癬、掌蹠膿疱症を有する又は既往のある患者、苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者</li> <li>3) 被験爪の抜爪あるいは密封療法（ODT療法）が予定されている患者</li> <li>4) 治験薬投与開始前36週間以内に内服、注射の抗真菌剤又は爪用の外用抗真菌剤を使用した患者</li> <li>5) 治験薬投与開始前4週間以内に外用抗真菌剤を使用した患者</li> <li>6) AST又はALTが臨床検査測定機関の基準値上限の1.25倍以上の患者、γ-GTPが臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者、血小板数が<math>10 \times 10^4/\mu\text{L}</math>未満の患者、又は臨床的に問題となる肝機能障害の患者</li> <li>7) クレアチニンが2.0mg/dL以上の患者又は臨床的に問題となる腎機能障害の患者 等</li> </ol>
試験方法	本剤（ラブコナゾールとして100mg）又はプラセボを1日1回食後に12週間経口投与し、投与開始48週間後まで観察した。
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>【主要評価項目】</p> <p>投与開始48週間後の完全治癒率（「被験爪の爪甲混濁部の消失」かつ「直接鏡検における皮膚糸状菌が陰性」の症例の割合）</p> <p>【副次評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始48週間後における臨床的有效率（爪甲混濁部面積比が10%未満の割合）</li> <li>2) 投与開始48週間後における完全又はほぼ完全な治癒率（爪甲混濁部面積比が5%未満かつ直接鏡検における皮膚糸状菌要素が陰性の割合）</li> <li>3) 投与開始12週、24週、36週、48週間後における完全治癒率</li> <li>4) 投与開始12週、24週、36週、48週間後における有効性評価</li> <li>5) 投与開始12週、24週、36週、48週間後における爪甲混濁部面積比減少率</li> <li>6) 投与開始12週、24週、36週、48週間後における直接鏡検による菌陰性化率 等</li> </ol> <p>なお、中止、脱落例は、完全治癒率では非治癒として、その他の評価項目では除外して算出した。</p>

※ LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）：遺伝子増幅法の一つ

評価項目	<p>&lt;安全性&gt; 有害事象、副作用、臨床検査値</p>																																				
結果	<p>&lt;有効性&gt; 【主要評価項目】 (FAS※) 投与開始 48 週後における完全治癒率は本剤群 59.4% (60/101 例)、プラセボ群 5.8% (3/52 例) であり、本剤群で有意に高かった (<math>P&lt;0.001</math>、Fisher の直接確率計算法)。</p>																																				
	<p>【副次評価項目】 <u>投与開始 48 週後における臨床的有效率 (FAS)</u> 本剤群の投与開始 48 週後における臨床的有效率は、プラセボ群と比較し有意差が認められた。</p>																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>臨床的有效症例数 / 症例数</th> <th>臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>68/89</td> <td>76.4 [66.2, 84.8]</td> <td rowspan="2"><math>P&lt;0.001</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>8/50</td> <td>16.0 [7.2, 29.1]</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	臨床的有效症例数 / 症例数	臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法	本剤群	68/89	76.4 [66.2, 84.8]	$P<0.001$	プラセボ群	8/50	16.0 [7.2, 29.1]																									
	投与群	臨床的有效症例数 / 症例数	臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法																																	
	本剤群	68/89	76.4 [66.2, 84.8]	$P<0.001$																																	
	プラセボ群	8/50	16.0 [7.2, 29.1]																																		
<p><u>投与開始 48 週後における完全又はほぼ完全な治癒率 (FAS)</u> 本剤群の投与開始 48 週後における完全又はほぼ完全な治癒率は、プラセボ群と比較し有意差が認められた。</p>																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>完全又はほぼ完全な治癒症例数 / 症例数</th> <th>完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>63/89</td> <td>70.8 [60.2, 79.9]</td> <td rowspan="2"><math>P&lt;0.001</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>3/50</td> <td>6.0 [1.3, 16.5]</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	完全又はほぼ完全な治癒症例数 / 症例数	完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法	本剤群	63/89	70.8 [60.2, 79.9]	$P<0.001$	プラセボ群	3/50	6.0 [1.3, 16.5]																										
投与群	完全又はほぼ完全な治癒症例数 / 症例数	完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法																																		
本剤群	63/89	70.8 [60.2, 79.9]	$P<0.001$																																		
プラセボ群	3/50	6.0 [1.3, 16.5]																																			
<p><u>投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における完全治癒率 (FAS)</u> 本剤群の完全治癒率は、プラセボ群と比較し投与開始 36 週以降から有意差が認められた。</p>																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>投与群</th> <th>完全治癒症例数 / 症例数</th> <th>完全治癒率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与開始 12 週後</td> <td>本剤群</td> <td>1/101</td> <td>1.0 [0.0, 5.4]</td> <td rowspan="2"><math>P=1.000</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 24 週後</td> <td>本剤群</td> <td>2/101</td> <td>2.0 [0.2, 7.0]</td> <td rowspan="2"><math>P=0.548</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 36 週後</td> <td>本剤群</td> <td>15/101</td> <td>14.9 [8.6, 23.3]</td> <td rowspan="2"><math>P=0.003</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 48 週後</td> <td>本剤群</td> <td>60/101</td> <td>59.4 [49.2, 69.1]</td> <td rowspan="2"><math>P&lt;0.001</math></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>3/52</td> <td>5.8 [1.2, 15.9]</td> </tr> </tbody> </table>	時期	投与群	完全治癒症例数 / 症例数	完全治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法	投与開始 12 週後	本剤群	1/101	1.0 [0.0, 5.4]	$P=1.000$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 24 週後	本剤群	2/101	2.0 [0.2, 7.0]	$P=0.548$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 36 週後	本剤群	15/101	14.9 [8.6, 23.3]	$P=0.003$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 48 週後	本剤群	60/101	59.4 [49.2, 69.1]	$P<0.001$	プラセボ群	3/52	5.8 [1.2, 15.9]
時期	投与群	完全治癒症例数 / 症例数	完全治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の直接確率計算法																																	
投与開始 12 週後	本剤群	1/101	1.0 [0.0, 5.4]	$P=1.000$																																	
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																		
投与開始 24 週後	本剤群	2/101	2.0 [0.2, 7.0]	$P=0.548$																																	
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																		
投与開始 36 週後	本剤群	15/101	14.9 [8.6, 23.3]	$P=0.003$																																	
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																		
投与開始 48 週後	本剤群	60/101	59.4 [49.2, 69.1]	$P<0.001$																																	
	プラセボ群	3/52	5.8 [1.2, 15.9]																																		

※ FAS (Full Analysis Set) : 最大の解析対象集団

結果

投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における有効性評価 (FAS)

本剤群の有効性評価は、プラセボ群と比較し投与開始 24 週以降から有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	著効 <sup>※1</sup> 症例数 (%)	有効 <sup>※2</sup> 症例数 (%)	無効 <sup>※3</sup> 症例数 (%)	Wilcoxon の順位和検定	
						統計量	P 値
投与開始 12 週後	本剤群	91	5 (5.5)	32 (35.2)	54 (59.3)	1.571	P=0.116
	プラセボ群	51	4 (7.8)	9 (17.6)	38 (74.5)		
投与開始 24 週後	本剤群	89	39 (43.8)	33 (37.1)	17 (19.1)	5.326	P<0.001
	プラセボ群	51	7 (13.7)	10 (19.6)	34 (66.7)		
投与開始 36 週後	本剤群	89	67 (75.3)	19 (21.3)	3 (3.4)	7.913	P<0.001
	プラセボ群	50	8 (16.0)	8 (16.0)	34 (68.0)		
投与開始 48 週後	本剤群	89	74 (83.1)	10 (11.2)	5 (5.6)	7.263	P<0.001
	プラセボ群	50	13 (26.0)	5 (10.0)	32 (64.0)		

※1 爪甲混濁部面積比の減少率が 60%以上 (完全治癒症例を含む)。

※2 爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上 60%未満。

※3 爪甲混濁部面積比の減少率が 30%未満又は増加。

投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における爪甲混濁部面積比減少率 (FAS)

本剤群の爪甲混濁部面積比減少率は、プラセボ群と比較し投与開始 12 週以降から有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	平均値 ± 標準偏差 (%)	Student-t 検定	
				統計量	P 値
投与開始 12 週後	本剤群	91	24.82 ± 24.09	2.503	P=0.013
	プラセボ群	51	13.90 ± 26.39		
投与開始 24 週後	本剤群	89	54.80 ± 22.52	8.387	P<0.001
	プラセボ群	51	13.73 ± 35.40		
投与開始 36 週後	本剤群	89	73.26 ± 23.73	9.870	P<0.001
	プラセボ群	50	19.12 ± 41.00		
投与開始 48 週後	本剤群	89	85.56 ± 26.12	10.187	P<0.001
	プラセボ群	50	24.23 ± 44.94		

**投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における直接鏡検による菌陰性化率 (FAS)**

本剤群の直接鏡検による菌陰性化率は、プラセボ群と比較し投与開始 24 週以降から本剤群のプラセボ群に対する有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	直接鏡検陽性症例数 (%)	直接鏡検陰性症例数 (%)	Fisher の直接確率計算法
投与開始 12 週後	本剤群	91	69 (75.8)	22 (24.2)	P=0.287
	プラセボ群	51	43 (84.3)	8 (15.7)	
投与開始 24 週後	本剤群	89	53 (59.6)	36 (40.4)	P=0.002
	プラセボ群	51	43 (84.3)	8 (15.7)	
投与開始 36 週後	本剤群	89	25 (28.1)	64 (71.9)	P<0.001
	プラセボ群	50	41 (82.0)	9 (18.0)	
投与開始 48 週後	本剤群	89	16 (18.0)	73 (82.0)	P<0.001
	プラセボ群	50	40 (80.0)	10 (20.0)	

**<安全性>**

副作用は本剤群101例中24例 (23.8%) に47件及びプラセボ群52例中2例 (3.8%) に6件認められた。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群11例 (10.9%) に認められたが、非重篤であり転帰は全て回復と判断された。その内訳は、 $\gamma$ -GTP増加8例 (7.9%)、ALT (GPT) 増加7例 (6.9%)、AST (GOT) 増加5例 (5.0%)、ヘモグロビン減少、血中Al-P増加、血中クレアチニン増加、赤血球数減少が各1例 (1.0%) であった (重複例あり)。死亡例はいずれの群においても認められなかった (承認時)。

**副作用の発現症例数及び発現率**

副作用の種類	本剤群 (n=101)	プラセボ群 (n=52)
合計	24 (23.8%)	2 (3.8%)
胃腸障害	7 (6.9%)	2 (3.8%)
腹部不快感	4	0
便秘	1	0
下痢	0	2
消化不良	1	0
びらん性胃炎	1	0
悪心	0	1
嘔吐	0	1
臨床検査	19 (18.8%)	1 (1.9%)
ALT (GPT) 増加	9	0
AST (GOT) 増加	8	0
血中クレアチニン増加	1	0
$\gamma$ -GTP 増加	16	1
ヘモグロビン減少	1	0
赤血球数減少	1	0
白血球数減少	1	0
白血球数増加	1	0
血中 Al-P 増加	2	1

発現症例数 (%)

(承認時)

結果



### 3) 安全性試験

該当しない

### 4) 患者・病態別試験

国内第 I 相臨床試験（日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験 試験番号：BFE1224-050）<sup>9)</sup>

肝機能障害者に対する本剤の薬物動態及び安全性を検討するために、軽度肝機能障害者を対象とする「コホート 1」及び、中等度肝機能障害者を対象とする「コホート 2」から成る多施設共同非盲検比較試験を実施した。

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いずれの時点においてもホスラブコナゾール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<sub>0-∞</sub>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。

#### 軽度及び中等度肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

	投与群	症例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> の幾何平均の比 <sup>*</sup> [90%信頼区間]
コホート 1	健康成人	6	2.79 ±0.69	1.7 ±0.8	162.8 ±70.7	158.0 ±44.3	0.94 [0.63, 1.40]
	軽度肝機能障害者	6	1.94 ±0.74	2.7 ±1.8	152.7 ±59.7	164.9 ±53.4	
コホート 2	健康成人	4	2.00 ±0.40	1.8 ±1.0	105.9 ±17.6	134.1 ±42.6	1.98 [1.23, 3.19]
	中等度肝機能障害者	4	1.99 ±0.88	1.4 ±1.1	223.8 ±94.7	323.2 ±119.4	

平均値±標準偏差

※ 肝機能障害者/対応する健康成人

軽度肝機能障害者及び対応する健康成人における副作用は、いずれの投与群においても 6 例中 1 例（16.7%）であった。その内訳は、軽度肝機能障害者では上腹部痛、健康成人ではリンパ節症及び蕁麻疹であり、重篤な副作用は発現しなかった。また、中等度肝機能障害者及び対応する健康成人において、副作用は認められなかった。

(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

イトラコナゾール、テルビナフィン塩酸塩、ルリコナゾール、エフィナコナゾール

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>10)</sup>

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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗真菌活性 (*in vitro*)

##### ①国内爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する抗真菌活性<sup>11)</sup>

本剤のプロドラッグであるホスラブコナゾールの抗真菌活性は低く、活性本体であるラブコナゾールが活性を示す。

菌種 (株数)	薬剤	MIC <sub>90</sub> [MIC の範囲] (µg/mL)
<i>Trichophyton</i> 属 (52)	ホスラブコナゾール	4 [0.06 – 8]
	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.25]
	イトラコナゾール	0.06 [≤0.015 – 0.12]
	テルビナフィン	0.03 [≤0.004 – 0.03]

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

方法：

国内爪白癬患者由来の皮膚糸状菌 (*T. rubrum* 42 株、*T. mentagrophytes* 10 株、計 52 株) に対するホスラブコナゾールの MIC を、活性本体であるラブコナゾール、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。MIC は CLSI (臨床・検査標準協会) に準じたマイクロ液体希釈法を用いて測定した。

##### ②国内皮膚真菌症患者から採取した新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性<sup>12)</sup>

	菌種 (株数)	薬剤	MIC <sub>90</sub> [MIC の範囲] (µg/mL)
皮膚糸状菌	<i>T. rubrum</i> (51)	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.12]
		イトラコナゾール	≤0.03 [≤0.03 – 0.06]
		テルビナフィン	0.015 [≤0.004 – 0.03]
	<i>T. mentagrophytes</i> (20)	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.06]
		イトラコナゾール	≤0.03 [≤0.03]
		テルビナフィン	0.015 [≤0.004 – 0.03]
	<i>T. tonsurans</i> (1)	ラブコナゾール	N.C. [≤0.03]
		イトラコナゾール	N.C. [≤0.03]
		テルビナフィン	N.C. [0.015]

N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず。

方法：

国内皮膚真菌症患者の患部局所の鱗屑又は爪切片から分離された皮膚糸状菌 3 菌種に対するラブコナゾールの MIC を、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。MIC は、CLSI に準じたマイクロ液体希釈法を用いて測定した。

## 2) 抗真菌活性 (モルモット) <sup>13)</sup>

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける、ラブコナゾールの有効性を検討した結果、ラブコナゾールは、感染局所の臨床症状を改善し、用量依存的に感染局所の体毛の菌陰性化率も増加させた。

モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおけるラブコナゾール及びテルビナフィン投与による臨床症状改善率及び菌陰性化率

投与群	用量 (mg/kg/日)	比較	臨床症状改善率 (%)	菌陰性化率 (%)
ラブコナ ゾール	0 (媒体対照)	媒体対照	—	—
		非投与	8.1	0.0
	20	媒体対照	22.4	55.2
		非投与	28.6	48.1
30	媒体対照	16.5	75.8	
	非投与	23.2	71.9	
60	媒体対照	42.9	81.8	
	非投与	47.6	78.9	
テルビナ フィン	75	媒体対照	80.0	96.4
		非投与	81.6	95.8

—：該当なし

臨床症状改善率 (%) = 100 - (100 × 各投与群の臨床スコアの平均値 / 媒体対照又は非投与群の臨床スコアの平均値)

菌陰性化率 (%) = 100 - (100 × 各投与群の菌陽性毛数の平均値 / 媒体対照又は非投与群の菌陽性毛数の平均値)

方法：

雄性モルモットの各 5 例 (非投与群は 2 例、ラブコナゾール 60mg/kg/日群は 3 例) の背部 2 ヶ所を剃毛及び損傷させた後、*T. mentagrophytes* を 1 ヶ所に接種し、菌接種直後より、ラブコナゾールは 0 (媒体対照)、20、30、60mg/kg/日、テルビナフィン (陽性対照) は 75mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 9 日間経口投与した。菌接種 10 日目に、感染した皮膚局所の臨床症状をスコア化し、また感染局所の体毛をサンプリングし培養試験を実施、臨床症状改善率及び菌陰性化率を算出した。

## (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

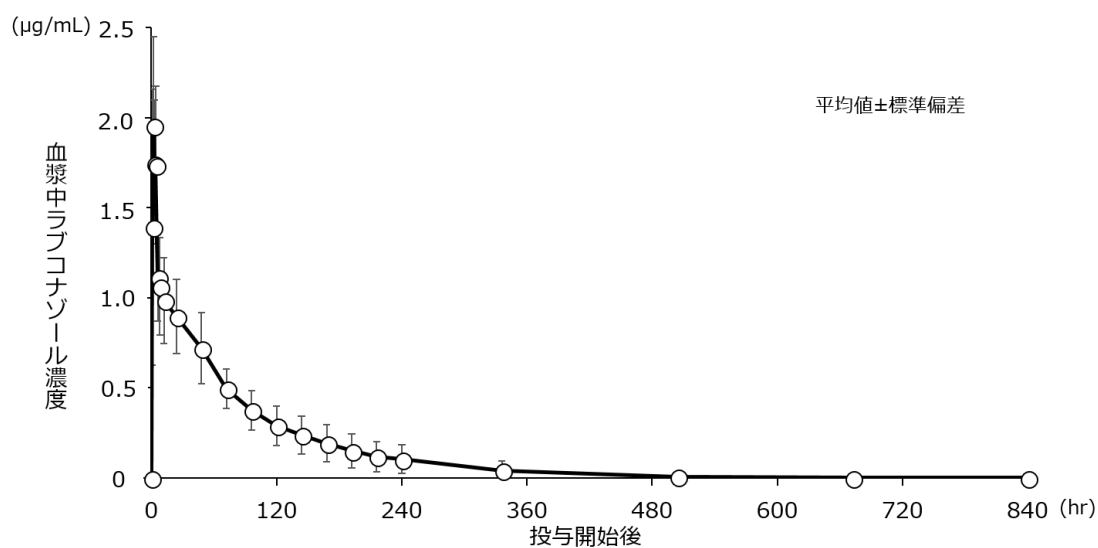
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>14)</sup>

日本人健康成人男性（各用量 6 例）にホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして 100mg～600mg<sup>注)</sup>）を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾール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<sup>注)</sup> 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。



健康成人男性にラブコナゾールとして 100mg を単回経口投与したときの  
血漿中ラブコナゾール濃度の推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

健康成人男性における単回経口投与後の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

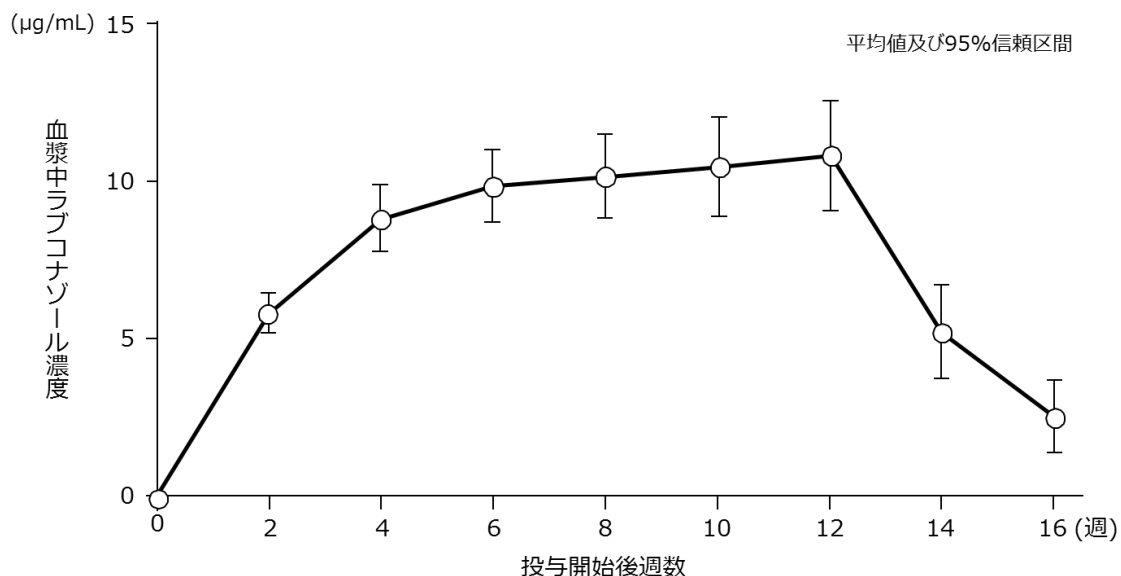
投与群 <sup>注)</sup>	症例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	MRT <sub>0-t</sub> (hr)	k <sub>el</sub> (1/hr)
100mg	6	2.17 ±0.43	2.50 ±1.22	109 ±21	71.17 ±35.02	84.52 ±40.14	0.01236 ±0.00704
200mg	6	4.38 ±0.40	2.50 ±0.84	268 ±105	94.44 ±32.64	125.42 ±46.53	0.00836 ±0.00366
400mg	6	7.49 ±1.29	3.33 ±1.51	542 ±141	80.18 ±15.41	129.63 ±36.64	0.00893 ±0.00176
600mg	6	10.88 ±1.29	2.67 ±0.52	946 ±216	100.87 ±55.14	164.07 ±49.18	0.00811 ±0.00294

平均値±標準偏差

注) ホスラブコナゾールをラブコナゾールに換算した1回投与量。

2) 反復投与<sup>8)</sup>

日本人爪白癬患者（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10.84µg/mLに達した。



	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週
血漿中ラブコナゾール濃度 (µg/mL)	5.79 ±1.64	8.79 ±2.62	9.89 ±2.87	10.17 ±3.41	10.46 ±3.87	10.84 ±4.38	5.21 ±3.71	2.50 ±2.86

平均値±標準偏差

爪白癬患者における血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<参考><sup>15)</sup>

日本人健康成人男性（12例）にホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして200mg又は400mg<sup>注)</sup>）を1日1回7日間空腹時に反復経口投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは下記の通りであった。

健康成人男性における初回投与と最終投与の投与後24時間までの血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

投与群	症例数	1日目			7日目			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
200mg	6	2.93 ±0.54	1.67 ±0.52	36.61 ±2.75	7.74 ±1.38	5.67 ±8.98	161.38 ±29.04	84.9 ±6.3
400mg	6	5.11 ±0.93	2.00 ±0.00	67.78 ±14.60	16.05 ±2.41	5.67 ±8.98	346.32 ±54.97	86.9 ±32.5

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回12週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

3) 肝機能障害患者

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」を参照すること。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>16)</sup>

日本人健康成人男性（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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>の幾何平均の比[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<sub>max</sub>は空腹時投与と比較して約40%低下したが、AUC<sub>0-t</sub>は同等であった。

健康成人男性における食後及び空腹時に本剤を経口投与した時の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

投与条件	症例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
食後	20	2.95 ±1.66	6.1 ±1.9	219.86 ±113.60	79.4 ±22.4
空腹時	20	4.95 ±2.57	3.0 ±2.4	224.92 ±117.67	82.0 ±26.1

平均値±標準偏差

## 2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用（2）併用注意とその理由」を参照すること。

### (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（外国人データ）<sup>17)</sup>

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして200mg又は400mg<sup>注1)</sup>）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%<sup>注2)</sup>であった。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回12週間経口投与である。

〔「用法及び用量」の項参照〕

注2) 解析対象例数はAUC<sub>0-∞</sub>が算出可能であった計9例

### (4) 消失速度定数

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

### (5) クリアランス（外国人データ）<sup>18)</sup>

外国人健康男性（44例）にホスラブコナゾールをラブコナゾールとして600～1,200mg/日<sup>注)</sup>で3日間、200mg～400mg/日<sup>注)</sup>で11日間静脈内投与したとき、ラブコナゾールの定常状態における血漿クリアランス（CL<sub>ss</sub>）は6.8～7.8 mL/min、分布容積（V<sub>ss</sub>）は100～216 Lであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回12週間経口投与である。

〔「用法及び用量」の項参照〕

### (6) 分布容積（外国人データ）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ（5）クリアランス（外国人データ）」を参照すること。

### (7) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）<sup>19)</sup>

<sup>14</sup>C-ラブコナゾールとヒト血漿蛋白との結合率を平衡透析法により評価した結果、ラブコナゾールの3～30μg/mLの濃度範囲で、血漿蛋白結合率は98.5%～99.0%であった。



### 3. 吸収

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

### 4. 分布

#### (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> (ラット) <sup>20)</sup>

妊娠 13 及び 18 日目のラットに、<sup>14</sup>C-ホスラブコナゾールを 15mg/kg で単回経口投与し、投与後 24 時間までの放射能の胎盤通過性を検討した。

その結果、妊娠 13 及び 18 日目のラット胎児における、投与後 24 時間までの放射能濃度はそれぞれ母動物の血漿中濃度の 0.74～1.32 倍及び 1.12～1.34 倍であり、ラット胎児における放射能分布率は、投与量に対して 0.03%～0.04%及び 0.07%～0.13%であった。

妊娠 18 日目のラット胎児に認められた主要放射能が母体の血漿と同様にラブコナゾールだったことから、ラブコナゾールの胎盤通過が認められた。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### <参考> (ラット) <sup>20)</sup>

分娩後 11 日の雌ラットに、<sup>14</sup>C-ホスラブコナゾールを 15mg/kg で単回経口投与し、投与後 168 時間までの乳汁中への放射能の移行を検討した。

その結果、乳汁中濃度は血漿中濃度より高く、AUC<sub>0-∞</sub>は血漿中の 8.39 倍であった。乳汁中及び血漿中の主要放射能はラブコナゾールであったことから、乳汁中にラブコナゾールが移行されることが示された。乳汁中放射能濃度は血漿中と同様の推移で消失することから、ラブコナゾールは長期間にわたり乳汁中に残存しないことが示唆された。

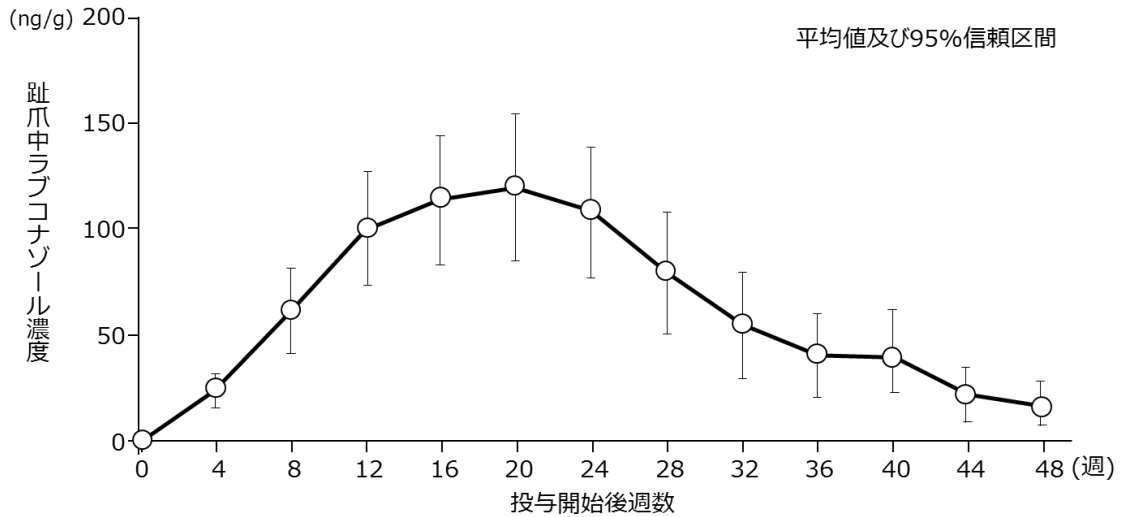
#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 趾爪中濃度<sup>8)</sup>

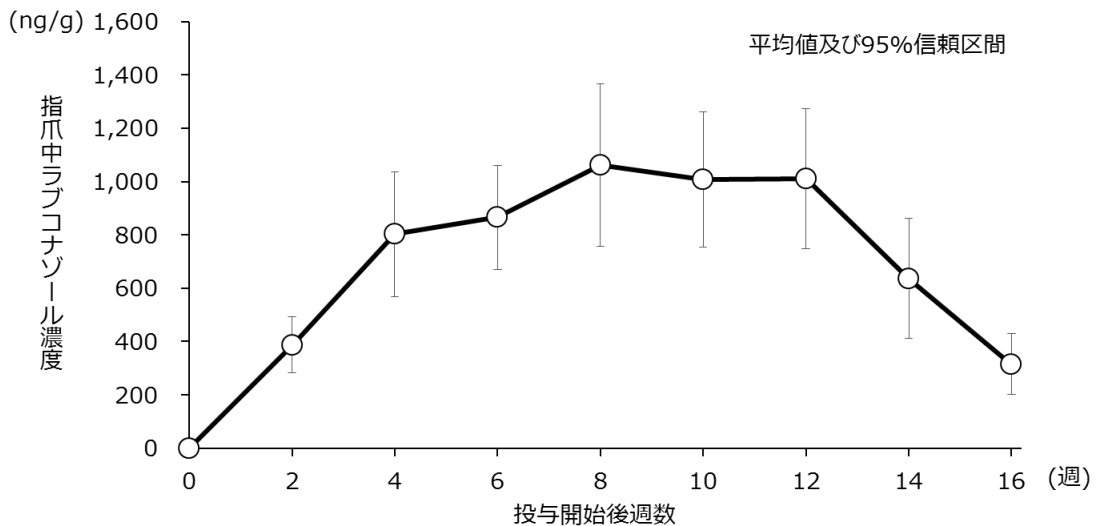
日本人爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100mg）を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値（120.16ng/g）を示した。



爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移

2) 指爪中濃度<sup>8)</sup>

日本人爪白癬患者（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指爪中ラブコナゾール濃度は投与開始8週後に最大値（1,061.30ng/g）となり、投与開始12週後では1,011.54ng/gであった。



爪白癬患者における指爪中ラブコナゾール濃度の推移

### 3) 血球移行性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

<sup>14</sup>C-ラブコナゾールを用いて血球移行性を検討した結果、ラブコナゾールの 3~30 $\mu$ g/mL の濃度範囲で、ヒト血液/血漿中濃度比 ( $R_B$ ) は、0.529~0.532 であった。また、血液/血漿中濃度比は、薬物濃度に依存せずほぼ一定値であった。

<参考><sup>22)</sup>

<sup>14</sup>C-ホスラブコナゾール 15mg/kg をラット、サル又は有色ラットに投与したときのホスラブコナゾールとしての組織中放射能濃度は下記の通りであった。

#### ①雄ラット、単回経口投与

組織/臓器	1hr	6hr	24hr	168hr	336hr
血漿	2,033	1,025	202	ND	—
血液	1,563	762	179	24	14
赤血球	1,063	428	151	52	52
大脳	5,170	858	151	ND	—
小脳	6,521	871	85	ND	—
下垂体	6,928	1,335	140	ND	—
延髄	7,227	1,092	100	5	ND
脊髄	6,288	1,214	117	5	ND
眼球	1,512	407	77	5	ND
ハーダー腺	25,919	4,406	347	10	ND
気管	11,271	1,169	99	7	ND
甲状腺	7,084	1,569	176	ND	—
下顎腺	9,331	1,569	152	8	ND
胸腺	4,640	790	95	ND	—
心臓	9,771	1,726	175	13	6
肺	8,299	1,510	179	12	5
肝臓	43,812	12,150	2,884	405	90
腎臓	12,821	3,349	444	23	13
副腎	31,983	10,388	4,308	196	85
脾臓	5,816	1,015	126	8	7
膵臓	12,491	2,116	196	8	ND
脂肪	43,687	27,618	968	59	95
褐色脂肪	24,572	7,031	364	33	25
坐骨神経	5,742	3,544	126	ND	—
皮膚	9,649	2,084	235	14	37
骨格筋	3,984	734	90	5	ND
骨髄	5,190	872	121	ND	—
大腿骨	1,050	203	28	4	ND
静脈	19,364	4,292	162	ND	—
大動脈	5,553	1,106	120	22	25
腸管膜リンパ節	9,382	2,721	185	ND	—
前立腺	6,522	2,328	156	4	ND
精巣	3,286	1,008	171	4	ND
精囊	4,248	1,500	122	ND	—
副睾丸	5,274	3,802	249	8	ND
膀胱	3,764	8,038	557	ND	—
胃	50,420	1,617	130	ND	—
小腸	19,568	4,338	599	10	ND
盲腸	5,831	34,244	1,352	ND	—
大腸	5,433	14,040	707	ND	—
鉤爪	1,407	1,649	597	305	304

平均値 (n=3)、ND: 検出されず、—: 評価せず、単位: ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

②サル、単回静脈内又は経口投与

組織/臓器	静脈内 (336hr)	経口 (336hr)	組織/臓器	静脈内 (336hr)	経口 (336hr)
血漿	20	26	腎臓	61	64
血液	19	30	副腎	467	596
大脳	10	9	脾臓	31	19
眼球	43	51	皮膚	35	29
心臓	18	17	骨格筋	ND	ND
肺	22	19	骨髄	13	14
肝臓	334	440	脂肪	24	23
	(放射能分布率 0.05%)	(放射能分布率 0.06%)	精巣	11	13

平均値 (各時点、n=3)、ND: 検出されず、単位: ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

③有色ラット、単回経口投与

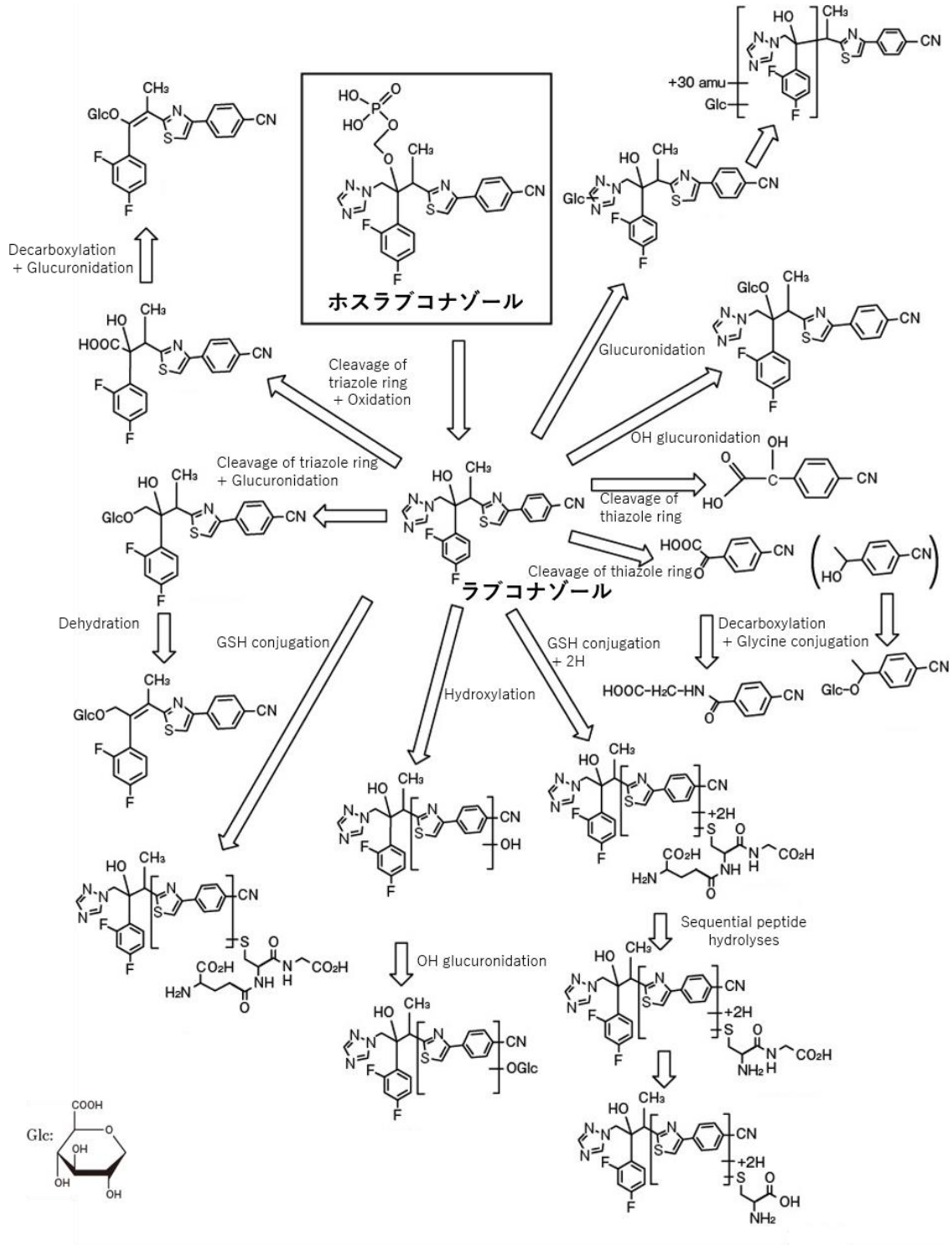
組織/臓器	1日	7日	14日	28日	56日	112日
血液	156	25	17	12	BLQ	NT
眼球	214	38	28	14	10	7
皮膚	184	30	BLQ	NT	NT	NT
大動脈	141	14	11	BLQ	NT	NT
脂肪	844	36	14	BLQ	NT	NT

平均値 (各時点、n=3)、BLQ: 検出限界未満、NT: 試験せず、単位: ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

< 推定代謝経路 >



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

### 1) 代謝酵素の寄与 (*in vitro*)<sup>14) 23) 24)</sup>

本剤は経口投与後、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。

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。

また、リコンビナントヒト CYP を用いた代謝試験では、ラブコナゾールは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 によって代謝されなかった。

### 2) 代謝酵素の阻害作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種特異的代謝活性に対するラブコナゾールの阻害作用を評価した結果、ラブコナゾールは 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、IC<sub>50</sub> は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28 及び 1.07µmol/L であった。また、CYP1A2、2B6 及び 2D6 は阻害しなかった (IC<sub>50</sub> > 10µmol/L)。ラブコナゾール (10µmol/L) は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対して、時間依存的な阻害を示さなかった。

### 3) 代謝酵素の誘導作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

ヒト凍結肝細胞 (n=3) を用いて、ラブコナゾールの 0.5 及び 2µmol/L の濃度での CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導率 (mRNA 増加率) を評価した。

ラブコナゾール 0.5µmol/L のとき、mRNA レベルのコントロールに対する平均誘導率 (mRNA 増加率) は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 でそれぞれ 1.49、1.37 及び 1.47 倍であり、陽性対照群に対するラブコナゾールの mRNA の発現量の割合 (% positive control) は平均値でそれぞれ 1.13%、5.16% 及び 6.76% であった。一方、ラブコナゾール 2µmol/L のときの平均誘導率 (mRNA 増加率) は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 でそれぞれ 3.49、2.71 及び 3.13 倍であり、% positive control は平均値で 5.75%、24.0% 及び 30.4% であり、ラブコナゾールは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導する可能性が示されたが、その程度は陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール、CYP2B6: フェノバルビタール、CYP3A4: リファンピシン) と比べて軽度であった。

## (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<sup>23)</sup>

本剤は活性本体であるラブコナゾールのホスホノキシメチルプロドラッグ (ホスラブコナゾール) のモノリシン塩にエタノールを付加した化合物である。アルカリホスファターゼにより体内で速やかにラブコナゾールに変換され、抗真菌活性を示す。

## (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

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2) 排泄率」を参照すること。

### (2) 排泄率<sup>14) 15)</sup>

日本人健康成人男性 (6 例) にホスラブコナゾール (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<sup>14)</sup>。

また、日本人健康成人男性 (各用量 6 例) にホスラブコナゾール (ラブコナゾールとして 200mg 又は 400mg<sup>注)</sup>) を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、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<sup>15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

### (3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

## 7. トランスポーターに関する情報

### (1) トランスポーターに対する基質認識性 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

<sup>14</sup>C-ラブコナゾールを用いて、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質認識性を検討した結果、ラブコナゾールはいずれのトランスポーターの基質ではないことが示された。

### (2) トランスポーターに対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

ラブコナゾールは、OCT2 を介する <sup>14</sup>C-メトホルミンの取り込み、P-gp を介する <sup>3</sup>H-ジゴキシン及び BCRP を介する <sup>3</sup>H-プラゾシンの輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ、2.80、7.12 及び 1.14µmol/L であった。また、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を発現している細胞もしくはベシクルの各典型的基質の取り込みに対する阻害は認められなかった (IC<sub>50</sub>>10µmol/L)。

## 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）】

- (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]

#### （解説）

- (1) 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。
- (2) 動物実験において、胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した。

### 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

#### 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]

#### （解説）

- (1) 臨床試験において肝機能検査値異常が認められていることから、肝障害を有する患者は慎重投与と設定した。また、日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験<sup>9)</sup>の結果より、中等度肝機能障害者の本剤単回投与時の薬物動態は、健康成人に比べ血漿中ラブコナゾールの消失が緩徐となったことから、反復投与に際しては個々の患者ごとに本剤投与の是非を検討する必要があるため設定した。  
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」を参照すること。
- (2) 国内において、ワルファリンとミコナゾールの併用による重篤な出血症例の副作用が集積されている。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においても相互作用に注意が必要なため、慎重投与に設定した。



## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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]

※ INR : International Normalized Ratio

#### (解説)

- (1) 臨床試験において肝機能検査値異常が認められていることから設定した。

<参考>

国内第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>において、本剤が投与された 101 例中、 $\gamma$ -GTP 増加 16 例 (15.8%)、ALT (GPT) 増加 9 例 (8.9%)、AST (GOT) 増加 8 例 (7.9%)、及び血中 Al-P 増加 2 例 (2.0%) が発現した。なお、重篤なものはなく、本剤の投与終了/中止後に全て回復しており、肝機能障害を示唆する臨床所見は認められていない。

- (2) 国内において、ワルファリンとミコナゾールの併用による重篤な出血症例の副作用が集積されている。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においても相互作用に注意が必要なため設定した。

## 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

### 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 シンバスタチン 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。

(解説)

(1) ラブコナゾールは、*in vitro* 試験において 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、IC<sub>50</sub> は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28 及び 1.07µmol/L であった<sup>25)</sup>。

また、海外薬物相互作用臨床試験の結果より、シンバスタチン及びミダゾラムの代謝阻害が示唆されたことから設定した。

<参考>

各種 CYP 酵素及びトランスポーター典型基質の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の薬物相互作用 (海外データを含む)<sup>29~31)</sup>

CYP 又はトランスポーター	典型基質 <sup>a)</sup> と用量		本剤 <sup>注)</sup> 用量 (ラブコナゾールに換算した用量)	例数	典型基質の薬物動態パラメータ幾何平均の比 併用時/単回投与時 [90%信頼区間]	
					C <sub>max</sub>	AUC
CYP1A2	カフェイン	200mg 単回	負荷投与： 400mg 1日2回 3日間  維持投与： 200mg 1日1回 6日間 <sup>b)</sup>	28	0.946 [0.899, 0.997]	0.920 <sup>*1)</sup> [0.861, 0.982]
CYP2C9	トルブタミド	500mg 単回		28	1.004 [0.966, 1.043]	0.879 <sup>*1)</sup> [0.840, 0.921]
CYP2C19	オメプラゾール	40mg 単回		28	0.780 [0.698, 0.872]	0.745 <sup>*1)</sup> [0.685, 0.810]
CYP2D6	デキストロメトルファン	60mg 単回		28	0.763 [0.670, 0.869]	0.719 <sup>*1)</sup> [0.658, 0.786]
CYP3A	ミダゾラム	2mg 単回 (経口)		28	2.384 [2.152, 2.641]	3.010 <sup>*1)</sup> [2.667, 3.398]
		2mg 単回 (静脈内)	28	1.201 [1.094, 1.318]	1.405 <sup>*1)</sup> [1.292, 1.529]	
CYP3A	シンバスタチン	40mg 単回	400mg 1日1回 1日間 <sup>c)</sup>	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 <sup>*1)</sup> [1.70, 2.50]
			400mg 1日1回 14日間 <sup>c)</sup>	20	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 <sup>*1)</sup> [3.28, 4.84]
CYP2C8	レパグリニド	0.25mg 単回	400mg 1日1回 7日間 <sup>d)</sup>	12	1.065 [0.878, 1.292]	1.012 <sup>*2)</sup> [0.903, 1.134]
P-gp	ジゴキシシン	0.25mg 単回		12	1.132 [0.827, 1.551]	1.179 <sup>*2)</sup> [1.074, 1.293]
BCRP	ロスバスタチン	5mg 単回		12	1.138 [1.000, 1.296]	1.139 <sup>*2)</sup> [1.016, 1.277]

a) カフェイン、トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びミダゾラム (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 (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<sub>0-∞</sub>

\*2) AUC<sub>0-t</sub>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回12週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

- (2) 国内において、ワルファリンとミコナゾールの併用による重篤な出血症例の副作用が集積されている。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においても相互作用に注意が必要なため設定した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 4. 副作用<sup>6) 8)</sup>

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、 $\gamma$ -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）。

#### （解説）

国内第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>において発現した因果関係の否定できない有害事象のうち 2%以上発現したものについて、頻度の高い順に記載した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### (1) 重大な副作用

- 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。
- 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。

#### （解説）

- 1) シャーガス病を対象とした海外臨床試験において因果関係が否定できないグレード 3 以上の肝機能検査値異常が発現していることから設定した。

#### <参考>

シャーガス病を対象とした海外臨床試験においてグレード 3 以上の肝機能検査値異常が認められた症例

性別 (年代)	有害事象	発現までの 日数（日）	持続期間 （日）	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰
女性 (20代)	AST（GOT）増加	52	19	関連あり	3	非重篤	継続	回復
	ALT（GPT）増加	17	60	関連あり	3	非重篤	継続	回復
	$\gamma$ -GTP 増加	31	89	関連あり	1	非重篤	継続	回復
男性 (30代)	AST（GOT）増加	36	8	関連あり	3	非重篤	中止	回復
	ALT（GPT）増加	8	118	関連あり	3	非重篤	中止	回復
	$\gamma$ -GTP 増加	15	113	関連あり	1	非重篤	中止	回復

いずれの症例も、投与開始から 3 日間は 400mg/日、その後 7 週間は 400mg/週を投与した<sup>注)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

〔「用法及び用量」の項参照〕

- 2) 市販後において本剤との因果関係が否定できない多形紅斑の症例が集積したことから設定した。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用				
下記のような症状があらわれた場合 <sup>注)</sup> 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				

(解説)

国内爪白癬患者を対象とした国内第Ⅱ相<sup>8)</sup>及び国内第Ⅲ相<sup>6)</sup>臨床試験において発現した因果関係が否定できない全ての有害事象を発現頻度別に記載した。また、市販後において集積した副作用を頻度不明の欄に記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	国内第Ⅱ相臨床試験 <sup>8)</sup> (n=29)		国内第Ⅲ相臨床試験 <sup>6)</sup> (n=101)	
	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
副作用の種類	24	14 (48.3)	47	24 (23.8)
胃腸障害	1	1 (3.4)	7	7 (6.9)
腹部不快感	0	0 (0.0)	4	4 (4.0)
腹部膨満	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)
便秘	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
消化不良	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
びらん性胃炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
感染症及び寄生虫症	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)
口角口唇炎	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)
臨床検査	19	11 (37.9)	40	19 (18.8)
ALT (GPT) 増加 <sup>※1</sup>	3 <sup>※2</sup>	3 (10.3)	9	9 (8.9)
AST (GOT) 増加 <sup>※1</sup>	3 <sup>※2</sup>	3 (10.3)	8	8 (7.9)
血中クレアチニン増加	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
γ-GTP 増加 <sup>※1</sup>	11 <sup>※2</sup>	11 (37.9)	16	16 (15.8)
ヘモグロビン減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
赤血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
白血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
白血球数増加	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
血中 Al-P 増加 <sup>※1</sup>	2 <sup>※2</sup>	2 (6.9)	2	2 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)
円形脱毛症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)

(承認時)

※1 国内第Ⅱ相臨床試験の副作用の一部を読み替えて集計した。

※2 γ-GTP 増加は 8 件 8 例 (27.6%)、肝機能検査異常は 4 件 4 例 (13.8%) であり、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 Al-P 増加は 0 件 0 例 (0.0%) であった。

## 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

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<sup>20) 32) ~34)</sup>

- (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 ヶ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。〕

#### （解説）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はなく、動物実験において胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した。

また、妊娠可能な婦人に対する避妊については、健康成人を対象とした国内第 I 相試験<sup>14)</sup>におけるラブコナゾールの最長消失半減期（600mg 投与<sup>注)</sup>：209.77 時間）を基に 3 ヶ月と設定した。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」を参照すること。

- (2) 動物実験において、本剤投与で乳汁中への移行が報告されているため設定した。

「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

[「用法及び用量」の項参照]

## 11. 小児等への投与

### 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。）。

#### （解説）

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）への使用経験はなく、安全性は確立されていないため設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

#### 14. 適用上の注意

##### 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。

##### (解説)

- (1) 1) 患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されていることから、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として添付文書の適用上の注意の項に記載した。
  - 2) 本剤は吸湿性があることから、注意喚起をするために設定した。
- (2) 爪白癬患者への一般的な指導として設定した。

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

該当資料なし

## 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」を参照すること。

#### (2) 副次的薬理試験<sup>35)</sup>

ヒト肝癌由来細胞株（HepG2）細胞における、ラブコナゾールのコレステロール生合成阻害作用をイトラコナゾールと比較検討した。その結果、ラブコナゾール及びイトラコナゾールは、濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ 0.36 及び 0.35 $\mu$ mol/L と同程度の阻害作用を示した。

##### ラブコナゾール及びイトラコナゾールのコレステロール生合成阻害活性

化合物	IC <sub>50</sub> <sup>*</sup> ( $\mu$ mol/L)	95%信頼区間
ラブコナゾール	0.36	0.19, 0.72
イトラコナゾール	0.35	0.25, 0.48

※ IC<sub>50</sub>: 50%阻害濃度

結果は、3回の独立した試験（IC<sub>50</sub>）の平均及びその95%信頼区間として示した。

方法：

HepG2細胞にラブコナゾール又はイトラコナゾール及び[1-<sup>14</sup>C]酢酸ナトリウム塩を添加して培養した後、細胞内のコレステロール量を薄層クロマトグラフィー（TLC）にて確認した。

#### (3) 安全性薬理試験<sup>35)</sup>

##### 1) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用（*in vitro*）<sup>35)</sup>

ラブコナゾール 10 $\mu$ mol/L 及びホスラブコナゾール 13 $\mu$ mol/L の各種受容体（27種）、イオンチャネル（4種）及びトランスポーター（5種）に対する特異的リガンド結合抑制作用、並びに4種の酵素阻害作用を検討した。

その結果、ラブコナゾール及びホスラブコナゾールは、いずれのリガンド結合又は酵素反応に対しても阻害作用を示さなかった。

2) 中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響<sup>35)</sup>

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬及び投与量又は濃度	投与経路	主な所見
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	FOB 法	ホスラブコナゾール : 0、3、16、80mg/kg	静脈内	80mg/kg 群では投与後に、一過性の体温低下が認められた (投与後 0.5、1、及び 2 時間で媒体対照と比較してそれぞれ -1.73、-1.47、-1.05℃)。
心血管系	HEK293 細胞 (各濃度 3~4 標本) <sup>a)</sup>	hERG 電流	ラブコナゾール : 1、3、10µmol/L ホスラブコナゾール : 10、30µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10µmol/L) : それぞれ 21.7%、45.2%、71.0%阻害。
	ウサギ プルキンエ繊維 (各濃度 3 標本) <sup>a)</sup>	プルキンエ繊維 活動電位	ラブコナゾール : 3、10、30µmol/L ホスラブコナゾール : 3、10、30µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (3、10、30µmol/L) : 50%再分極時活動電位持続時間をそれぞれ 12%、26%、38%阻害。
	HEK293 細胞 (各濃度 4~5 標本)	L 型 Ca チャンネル電流  T 型 Ca チャンネル電流  Na チャンネル電流	ラブコナゾール : 1、3、10µmol/L ホスラブコナゾール : 1、3、10µmol/L	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10µmol/L) : L 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 19.6%、41.1%、74.6%阻害。 T 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 13.6%、21.6%、35.5%阻害。 周波数 1Hz において、Na チャンネル電流をそれぞれ 4.9%、8.9%、17.6%阻害したが、阻害作用は周波数に依存しなかった。 ホスラブコナゾール (1、3、10µmol/L) : L 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 17.1%、26.8%、31.0%阻害。 T 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 2.1%、5.9%、17.1%阻害。 周波数 1Hz において、Na チャンネル電流をそれぞれ 0.8%、3.7%、7.7%阻害し、周波数 (4Hz) において Na チャンネル電流をそれぞれ 1.6%、7.0%、14.1%阻害した。
	ラット 摘出心臓 (各濃度 4 又は 8 標本) <sup>a)</sup>	心拍数 冠動脈血流量 左心室圧- 容積関係	ラブコナゾール : 0.3、1、3µmol/L ホスラブコナゾール : 0.3、1、3、10µmol/L	<i>in vitro</i>	ホスラブコナゾール (10µmol/L) : 収縮末期圧力をわずかに減少させたが (媒体対照の 81.9%)、収縮末期容積、心拍数及び冠動脈血流量に影響しなかった。
	ビーグル犬 (1 群雌雄 各 3 例)	テレメトリー法	ホスラブコナゾール : 0、50、100mg/kg	静脈内	50 及び 100mg/kg 群 : 用量依存的な嘔吐/吐物及び流涎、一過性の心拍数の上昇 (それぞれベースラインの約 170%、約 190%まで上昇)、アシドーシスを認めた。 100mg/kg 群 : 軟便/粘液便及び QT 間隔の変化 [投与開始 30 分間 : QT 間隔の短縮 (約 13msec)、投与終了後 20 分まで : QT 間隔の延長 (約 17msec)]
呼吸器系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	1 回換気量 呼吸数 分時換気量	ホスラブコナゾール : 0、3、16、80mg/kg	静脈内	80mg/kg 群の投与後 2 及び 8 時間に 1 回換気量の増加が認められたが、呼吸数及び分時換気量に対する作用は認められなかった。

a) 非 GLP 下で実施

(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<sup>36)</sup>

動物（性別、例数/群）	投与方法	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット（雄、5）	経口	ラブコナゾール：0、100、300、900	>900
ラット（雌雄、各10）	経口	ホスラブコナゾール：0、150、300、400	>400
ラット（雄、5）	静脈内	ホスラブコナゾール：0、40、80、165、330	330
サル（雌雄、各1）	経口	ホスラブコナゾール：22、72、216	>216

### (2) 反復投与毒性試験<sup>37)</sup>

動物（性別、例数/群）	投与期間 投与方法	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見
ラット （雌雄、各10）	4週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、20、60、 200	20	200mg/kg/日の雄3例が瀕死となった。これらの動物では消化器病変が認められた。 60mg/kg/日で副腎皮質細胞の空胞増加、APTTの延長、雄1例で摂餌量の減少、雌で総コレステロールの増加も観察された。 60、200mg/kg/日で肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。
ラット （雌雄、各10）	13週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、10、30、 100、300	30	100mg/kg/日の雌雄各1例、300mg/kg/日の雄8例、雌4例が死亡又は瀕死となった。これらの動物では消化器病変が認められた。 100、300mg/kg/日で、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、副腎及び卵巣間細胞に空胞増加、用量依存的な肝臓重量増加や肝細胞肥大、小葉中間性の肝細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞及び下垂体好塩基性細胞の肥大、PT及びAPTTの延長、血清中総タンパク、グロブリン及び総コレステロールの増加がみられた。 雄10、30mg/kg/日で肝臓重量増加、肝細胞肥大が認められた。
ラット （雌雄、各12）	26週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、10、30、 60	10	雄10、30、60mg/kg/日及び雌30、60mg/kg/日で、用量依存的な小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。 肝細胞肥大に伴い雄10、30、60mg/kg/日で小葉中間性の肝細胞空胞化、雄60mg/kg/日で被膜下の肝細胞壊死、30、60mg/kg/日で甲状腺濾胞細胞の肥大、APTTのわずかな延長、アルブミン、グロブリン、総タンパクの増加、雄でPTのわずかな延長、雌で総コレステロールの増加がみられた。 30、60mg/kg/日で副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、雄60mg/kg/日で血清トリグリセリドの低下がみられた。
サル （雌雄、各3）	4週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、1、5、30	5	30mg/kg/日で口角の亀裂、限局的表皮過形成、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、雄で精巣の精細管上皮の変性が観察された。雄5、30mg/kg/日、雌30mg/kg/日で肝臓重量増加を伴う肝細胞肥大が観察された。
サル （雌雄、各3）	13週間 経口 （回復 期間： 6週間）	ホスラブ コナゾール： 0、1、5、30	5	30mg/kg/日で体重増加の抑制、肝臓重量増加を伴うびまん性の肝細胞肥大、副腎重量増加を伴う副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、口角に角化亢進及び潰瘍を伴う限局性表皮過形成、雄2例で軟便がみられた。 6週間の回復期間後、30mg/kg/日で副腎皮質細胞の空胞増加は引き続きみられたが、変化は束状帯内層に限局していたことから、回復過程であることが示唆された。肝臓及び口角の病理組織学的変化は完全に回復した。
サル （雌雄、各4）	39週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、1、5、30	雄：5 雌：1	30mg/kg/日の雄1例でわずかな体重減少、雄で血清トリグリセリドが上昇した。 5、30mg/kg/日で、肝細胞肥大が観察された。 雄30mg/kg/日、雌5、30mg/kg/日で、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>38)</sup>

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄、 各 25)	<雄> 交配前 14 日 ～剖検前日 <雌> 交配前 14 日 ～妊娠 7 日	ホスラブ コナゾール： 25、50、100	静脈内	一般毒性（雌 雄）：<25 生殖機能（雌 雄）：100 初期胚発生：100	雄の交配及び受胎能、交配した雌の出生児の初期胚発生に変化はみられなかった。 100mg/kg/日では雌 4 例が死亡又は瀕死し、性周期に影響が認められたが、妊娠又は初期胚発生に影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験<sup>32~33)</sup>

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (妊娠 各 25)	妊娠 6 日～ 15 日	ホスラブ コナゾール： 25、50、100	静脈内	<母動物> 一般毒性：<25  <胎児> 胚・胎児発生： <25	<母動物> 100mg/kg/日の 1 例が妊娠 11 日に死亡した。 25mg/kg/日以上で体重増加抑制又は体重減少、 50mg/kg/日以上で摂餌量の減少、流涎、軟便等の一般状態の異常、100mg/kg/日では着床後胚損失の増加、後期吸収胚数の増加が認められた。 <胎児> 25mg/kg/日以上で骨格変異（過剰肋骨、胸椎の増加等）、胸骨椎体における骨化遅延等、100mg/kg/日では生存胎児体重の減少、頭蓋顔面領域及び体幹の奇形（口蓋裂、小眼球症、臍動脈の位置異常）及び頭蓋骨、椎骨、骨盤等における骨化減少が認められた。奇形が認められた 100mg/kg/日におけるラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を上回った。
ラット (妊娠 各 20)	妊娠 6 日～ 17 日	ホスラブ コナゾール： 0.02、0.20、 20	経口	<母動物> 一般毒性：20 <胎児> 胚・胎児発生： 0.20	<母動物> 特になし <胎児> 20mg/kg/日で、完全過剰肋骨、短小過剰肋骨及び頸肋の発生頻度増加が認められた。 骨格形成への影響が認められた 20mg/kg/日におけるラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回った。
ウサギ (妊娠 各 22)	妊娠 7 日～ 19 日	ラブ コナゾール： 0.6、2.5、10	経口	<母動物> 一般毒性：2.5 <胎児> 胚・胎児発生： 2.5	<母動物> 10mg/kg/日の 1 例が妊娠 25 日に流産した。 <胎児> 過剰肋骨がみられた胎児数がわずかに増加した。
ウサギ (妊娠 各 20)	妊娠 7 日～ 19 日	ホスラブ コナゾール： 4、8、16	静脈内	<母動物> 一般毒性：8 <胎児> 胚・胎児発生：4	<母動物> 16mg/kg/日の 1 例が瀕死、1 例が流産した。 <胎児> 8、16mg/kg/日で胸骨椎体の骨化遅延、16mg/kg/日で体重減少、頸肋、頭蓋骨の骨化異常（頭頂間骨の骨化遅延、鼻骨癒合等）、肩甲骨の形状異常が観察された。 骨格形成への影響が認められた 8mg/kg/日におけるラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回った。

### 3) 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<sup>34)</sup>

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (妊娠 各 20)	妊娠 6 日～ 分娩後 20 日	ホスラブ コナゾール： 6、20、80	経口	<母動物> 一般毒性：20 生殖機能：20 胎児発生：6 <出生児> 生殖機能：80 胎児発生：80	<母動物> 80mg/kg/日で体重及び摂餌量の減少が認められた。  <出生児> 20、80mg/kg/日に眼球の変化が観察された。 80mg/kg/日で死産数が増加、出生児率及び生後 4 日 生存率が低下、生後 0～35 日に体重の減少、生後 19 日から眼球混濁がみられた。外表異常として、短尾、 索状尾、鎖肛が観察されたが、生殖機能に変化はみら れなかった。水晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等） 及び生存率の低下が認められた 80mg/kg/日における ラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回 った。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験<sup>39)</sup>

- ・細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）

ラブコナゾール及びホスラブコナゾールは、突然変異を誘発しなかった。

- ・ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（*in vitro*）

ラブコナゾールでは代謝非活性化条件下の細胞毒性が認められた濃度で、ホスラブコナゾールでは代謝活性化/非活性化条件下で染色体異常を誘発した。

- ・ラットを用いた骨髓細胞の小核試験

ラブコナゾールは 360mg/kg/日までの用量で 2 週間、及び 750mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与し、ホスラブコナゾールは 130mg/kg/日までの用量で 3 日間静脈内投与して検討した。その結果、ラブコナゾール又はホスラブコナゾールは骨髓細胞に対して染色体異常を誘発しなかった。

- ・ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

ラブコナゾールは 360mg/kg/日までの用量で 2 週間経口投与又は、900mg/kg までの用量で単回経口投与、ホスラブコナゾールは 252mg/kg までの用量で単回静脈内投与した。その結果、ラブコナゾール又はホスラブコナゾールはラット肝細胞に対し DNA 損傷を誘発しないと考えられた。

ラットを用いた *in vivo* 試験はいずれも陰性であり、小核試験及び不定期 DNA 合成試験におけるホスラブコナゾールの最高用量を投与した際のラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を上回ると考えられることから、生体内において遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

##### 2) 光毒性試験（*in vitro*）<sup>40)</sup>

Balb/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み（3T3 NRU）光毒性試験では、ホスラブコナゾールの光毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること。

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及び内袋に記載）

### 3. 貯法・保存条件

湿気を避け室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

湿気を避け室温保存すること。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者など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」を参照すること。

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

### 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

ネイリンカプセル 100mg      84 カプセル（PTP 14 カプセル×6）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

内袋：ポリプロピレン、ポリエチレン、アルミニウム

### 8. 同一成分・同効薬

同効薬：イトラコナゾール、テルビナフィン塩酸塩、ルリコナゾール、エフィナコナゾール

### 9. 国際誕生年月日

2018年1月19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：2018年 1月 19日

承認番号：23000AMX00012000

11. 薬価基準収載年月日

2018年 5月 22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

2019年 7月 24日（バンドシール追加の変更による）

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

2018年 1月 19日～2026年 1月 18日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない

16. 各種コード

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
125900101	6290007M1022	622590001

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Yamaguchi H. Med. Mycol. J., 2016; 57(4): E93-110.
- 2) 毛利忍ら. 日本医真菌学会雑誌., 2008; 49(1): 1-3.
- 3) 渡辺晋一ら. 日本皮膚科学会雑誌., 2001; 111(14): 2101-2112.
- 4) 佐藤製薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 5) 佐藤製薬株式会社 社内資料：開封後安定性試験
- 6) Watanabe S, et al. J. Dermatol., 2018; 45(10): 1151-1159.
- 7) 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）
- 8) 渡辺晋一ら. 西日本皮膚科., 2018; 80(5): 470-478.
- 9) 内田英二ら. 臨床医薬., 2018; 34(9): 605-619.
- 10) 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）
- 11) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験（ラブコナゾール及びホスラブコナゾールの爪白癬由来 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する *in vitro* 抗真菌活性）
- 12) Yamaguchi H, et al. Med. Mycol. J., 2014; 55(4): J157-163.
- 13) 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ルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用）
- 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単回経口投与試験 試験番号：BFE1224-010）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 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静脈内反復投与試験 試験番号：E1224-A001-003）
- 19) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率）
- 20) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>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）
- 21) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血球移行性）

- 22) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>C-ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物を単回投与したときの組織内放射能濃度（ラット、サル、有色ラット））
- 23) Ueda Y, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003; 13(21): 3669-3672.
- 24) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>C-ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝）
- 25) 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）
- 26) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態（ラブコナゾールの CYP 代謝酵素誘導）
- 27) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬物動態試験（<sup>14</sup>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）
- 28) 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）
- 29) 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）
- 30) 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：AI422-011）
- 31) 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）
- 32) 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）
- 33) 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）
- 34) 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）
- 35) 佐藤製薬株式会社 社内資料：薬理試験（副次的薬理試験及び安全性薬理試験）
- 36) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（単回投与毒性試験）
- 37) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（反復投与毒性試験）
- 38) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）
- 39) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（遺伝毒性試験）
- 40) 佐藤製薬株式会社 社内資料：毒性試験（光毒性試験）

## 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  
該当資料なし
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

## XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



