

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に準拠し作成



剤形	外用液剤（爪専用）
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	1g中にエフィナコナゾール100mgを含有する
一般名	和名：エフィナコナゾール（JAN） 洋名：Efinaconazole（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：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 発売年月日：2014年9月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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 <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において 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、医薬品医療機器総合機構ホームページ (<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、薬価基準収載に合わせて 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 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	7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	8. 溶出性	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	9. 生物学的試験法	8
II. 名称に関する項目	3	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 販売名	3	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
(1) 和名	3	12. 力価	8
(2) 洋名	3	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
(3) 名称の由来	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
2. 一般名	3	15. 刺激性	9
(1) 和名（命名法）	3	16. その他	9
(2) 洋名（命名法）	3	V. 治療に関する項目	10
(3) ステム	3	1. 効能又は効果	10
3. 構造式又は示性式	3	2. 用法及び用量	10
4. 分子式及び分子量	3	3. 臨床成績	10
5. 化学名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床効果	11
7. CAS登録番号	4	(3) 臨床薬理試験	12
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 探索的試験	13
1. 物理化学的性質	5	(5) 検証的試験	14
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	15
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(3) 吸湿性	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	2. 薬理作用	16
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	16
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	25
3. 有効成分の確認試験法	6	1. 血中濃度の推移・測定法	25
4. 有効成分の定量法	6	(1) 治療上有効な血中濃度	25
IV. 製剤に関する項目	7	(2) 最高血中濃度到達時間	25
1. 剤形	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(1) 投与経路	7	(4) 中毒域	26
(2) 剤形の区別、規格及び性状	7	(5) 食事・併用薬の影響	26
(3) 製剤の物性	7	(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	26
(4) 識別コード	7	2. 薬物速度論的パラメータ	26
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	7	(1) 解析方法	26
(6) 無菌の有無	7	(2) 吸収速度定数	26
2. 製剤の組成	7	(3) バイオアベイラビリティ	26
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	(4) 消失速度定数	26
(2) 添加物	7	(5) クリアランス	27
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) 分布容積	27
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(7) 血漿蛋白結合率	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	3. 吸 収	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 分 布	27
6. 溶解後の安定性	8		

(1) 血液-脳関門通過性	27	(1) 薬効薬理試験	36
(2) 血液-胎盤関門通過性	27	(2) 副次的薬理試験	36
(3) 乳汁への移行性	27	(3) 安全性薬理試験	36
(4) 髄液への移行性	27	(4) その他の薬理試験	36
(5) その他の組織への移行性	28	2. 毒性試験	37
5. 代謝	28	(1) 単回投与毒性試験	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(2) 反復投与毒性試験	37
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29	(3) 生殖発生毒性試験	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	(4) その他の特殊毒性	39
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30	X. 管理的事項に関する項目	41
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30	1. 規制区分	41
6. 排泄	30	2. 有効期間又は使用期限	41
(1) 排泄部位及び経路	30	3. 貯法・保存条件	41
(2) 排泄率	30	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
(3) 排泄速度	30	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	41
7. トランスポーターに関する情報	30	(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)	41
8. 透析等による除去率	30	(3) 調剤時の留意点について	41
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	31	5. 承認条件等	41
1. 警告内容とその理由	31	6. 包装	41
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	31	7. 容器の材質	41
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	31	8. 同一成分・同効薬	42
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	31	9. 国際誕生年月日	42
5. 慎重投与内容とその理由	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31	11. 薬価基準収載年月日	42
7. 相互作用	31	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	42
(1) 併用禁忌とその理由	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
(2) 併用注意とその理由	31	14. 再審査期間	42
8. 副作用	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
(1) 副作用の概要	31	16. 各種コード	42
(2) 重大な副作用と初期症状	32	17. 保険給付上の注意	42
(3) その他の副作用	32	XI. 文献	43
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	32	1. 引用文献	43
(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	33	2. その他の参考文献	43
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33	XII. 参考資料	44
9. 高齢者への投与	33	1. 主な外国での発売状況	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34	2. 海外における臨床支援情報	44
11. 小児等への投与	34	XIII. 備考	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	1. その他の関連資料	46
13. 過量投与	34	(1) 提供用資料	46
14. 適用上の注意	34	(2) GS1 コード	47
15. その他の注意	35		
16. その他	35		
IX. 非臨床試験に関する項目	36		
1. 薬理試験	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クレナフィン®爪外用液 10%は、科研製薬株式会社において創製された新規トリアゾール系化合物であるエフィナコナゾールを有効成分とする日本初の外用爪白癬治療薬である。

爪白癬は、皮膚糸状菌に分類される *Trichophyton rubrum* や *Trichophyton mentagrophytes* を主な原因菌とする爪の感染症であり、爪の混濁、肥厚、変形、落屑といった外見上の変化のみならず、爪の肥厚に伴い靴を履く時の痛みや歩行困難等が出現するなど患者の肉体的・精神的な負担は予想以上に大きい。また、治療せず放置していることで、家族内感染等の周囲への感染の拡大を容易に招いてしまうことも重要な問題点である。

本薬の承認前において、日本国内において承認されている爪白癬治療薬は経口抗真菌薬のみであり、「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」¹⁾でも内服療法を原則としている。しかし、経口抗真菌薬には肝障害等の副作用や薬物相互作用がみられることがあり、特に高齢者や合併症により複数の薬剤を服用している患者では使用が制限される場合がある。そのため、安全性に対する懸念が少なく、爪白癬に対し外用で有効性が期待できる新たな治療薬が望まれていた。

科研製薬株式会社において創製されたエフィナコナゾールは、各種基礎的研究の結果、爪白癬の原因真菌（皮膚糸状菌）に対して高い抗真菌活性を有することが確認された。更に、ケラチンとの親和性が低く、爪甲の透過性に優れることから、外用剤として爪表面に塗布することにより爪中・爪床において高い抗真菌活性を発揮する可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、科研製薬株式会社は本成分が外用の爪白癬治療薬として有望であると判断し、臨床試験を開始した。

エフィナコナゾールの臨床試験は、海外においては米国 Dow Pharmaceutical Sciences, Inc.（当時、現 Bausch Health Companies Inc.）が、日本国内においては科研製薬株式会社が実施した。海外及び日本国内で実施した臨床薬理試験ではエフィナコナゾールの皮膚刺激性に大きな問題は認められず、また日本人と外国人との間で、皮膚刺激性や薬物動態が類似していることが確認された。

第Ⅲ相臨床試験としては、国際共同第Ⅲ相試験（実施国：日本、アメリカ及びカナダ）及び海外第Ⅲ相試験（同：アメリカ及びカナダ）の 2 試験を実施した（いずれも基剤を対照とする二重盲検比較試験）。両試験ともに薬剤投与期間を 48 週間とし、投与開始後 52 週目の「完全治癒率*1」を主要評価項目、投与開始後 52 週目の「真菌学的治癒率*2」「臨床的有效率*3」「完全又はほぼ完全な治癒率*4」「健康領域の新たな伸長」を副次的評価項目とした。その結果、いずれの試験においても、エフィナコナゾール投与群は基剤投与群に比べすべての有効性評価項目において有意な差が認められた。安全性についても重篤な副作用は認められず、報告された副作用の大部分は適用部位の皮膚症状であった。これらの結果から、エフィナコナゾールの爪白癬に対する有効性と安全性が確認された。

以上の国内外で実施した試験結果に基づき、科研製薬株式会社は 2012 年 10 月に「クレナフィン®爪外用液 10%」の名称で承認申請を行い、2014 年 7 月にその承認を取得した。

*1：完全治癒率：感染面積 0%かつ真菌学的治癒の割合

*2：真菌学的治癒率：KOH 直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性の割合

*3：臨床的有效率：感染面積 10%未満の割合

*4：完全又はほぼ完全な治癒率：感染面積 5%以下かつ真菌学的治癒の割合

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) クレナフィン®爪外用液 10%は、新規トリアゾール系化合物であるエフィナコナゾールを有効成分とする日本初の外用爪白癬治療薬である。
- (2) 1日1回罹患爪全体に塗布することで爪白癬に対し効果を発揮する。
- (3) ケラチンとの親和性が低く、爪甲での透過性に優れており、爪中・爪床で高い抗真菌活性 (*in vitro*、*in vivo*) を発揮する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (4) 爪白癬の原因真菌 (皮膚糸状菌) に対して強力な抗真菌活性 (MIC) を有する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (5) 基剤対照二重盲検比較試験として実施した第Ⅲ相試験 (国際共同及び海外試験) において、本剤の爪白癬に対する優れた臨床効果が確認された。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (6) ハケ一体型のボトルで、薬液を爪面に容易に塗り広げることが可能である。
- (7) 第Ⅲ相試験 (国際共同及び海外試験) における安全性評価対象例 1227 例 (日本人患者 184 例を含む) 中、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は 78 例 (6.4%) であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎 26 例 (2.1%)、水疱 18 例 (1.5%)、紅斑 9 例 (0.7%)、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各 7 例 (0.6%)、爪甲脱落 4 例 (0.3%) 等であった。なお、日本人患者 (184 例) での副作用発現症例は 17 例 (9.2%) であり、その大部分は適用部位の皮膚炎 15 例 (8.2%) であった。(承認時) (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

クレナフィン®爪外用液 10%

(2) 洋 名

Clenafin® topical solution 10% for nail

(3) 名称の由来

本剤は爪白癬治療剤であり、爪白癬に罹患した爪を清浄 (Clean) にする、エフィナコナゾール製剤 (Efinaconazole) であることに由来する。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

エフィナコナゾール (JAN)

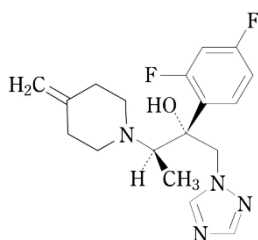
(2) 洋 名 (命名法)

Efinaconazole (JAN)

(3) ステム

-conazole (ミコナゾール系合成抗真菌薬)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₂₂F₂N₄O

分子量 : 348.39

5. 化学名 (命名法)

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : KP-103, IDP-108

略 号 : EFCZ (日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号)

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

164650-44-6

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～微黄色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

(測定温度：20℃)

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
アセトニトリル <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド メタノール エタノール (95) 無水酢酸 ジエチルエーテル	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

エフィナコナゾールは25°C/63.5%RH, 75%RH, 84%RH及び93%RHのいずれの条件においても質量変化は認められなかったことから、吸湿性はなく、また、潮解性も認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：86～89°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.34

(6) 分配係数

(測定温度：25°C)

pH	LogP (1-オクタノール/水系)
1-オクタノール/緩衝液 (pH3)	0.79
1-オクタノール/緩衝液 (pH5)	2.03
1-オクタノール/緩衝液 (pH7)	3.82
1-オクタノール/緩衝液 (pH9)	4.06
1-オクタノール/緩衝液 (pH11)	4.09
1-オクタノール/水	3.65

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -89.1° (乾燥後, 0.2g, メタノール, 20mL, 100mm)

2. 有効成分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*	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	5±3℃	成り行き	暗所	ポリエチレン製袋／プラスチックドラム	36ヵ月	安定であった。	
加速試験	25±2℃	60±5%RH	暗所		36ヵ月		
追加試験	30±2℃	65±5%RH	暗所		12ヵ月	規格範囲内のわずかな黄変が認められた以外、安定であった。	
	40±2℃	75±5%RH	暗所	6ヵ月			
	40±2℃ ／5±3℃	75±5%RH ／成り行き	暗所	1ヵ月 (40℃) ／36ヵ月 (5℃)			
苛酷試験	温度	60±2℃	成り行き	暗所	ガラス製気密容器		1ヵ月
	湿度	25±2℃	93±5%RH	暗所	ガラスシャーレ (開放)	6ヵ月	安定であった。
	光	25±2℃	60±5%RH	D65 蛍光灯、1000lx	ガラスシャーレ (開放・遮光)	120万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上	開放状態では経時的な黄変、類縁物質の増加が認められたが規格範囲内であった。また、遮光状態では経時変化は認められなかった。

*試験項目 ……性状、確認試験、旋光度、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分 (長期保存試験、追加試験)、含量

3. 有効成分の確認試験法

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法 (KBr 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、規格及び性状

剤形の区別：液剤

規格：1g 中にエフィナコナゾール 100mg を含有する

性状：無色～微黄色澄明の液である

(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 0.89

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「1－(2) 剤形の区別、規格及び性状」の項参照

(2) 添加物

デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸アルキル (C12-C15)、ジブチルヒドロキシルエン、無水クエン酸、エデト酸ナトリウム水和物、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*	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	暗所	ポリエチレン (PE) 製 気密容器	36 ヶ月	規格範囲内の類縁物質の経時的増加が認められた以外、安定であった。	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	暗所	PE 製気密容器	6 ヶ月	規格範囲内の類縁物質の経時的増加、エタノール減少に伴う質量減少とそれに起因する含量増加が認められた以外、安定であった。	
		25%RH 以下			3 ヶ月		
中間的試験	30±2℃	65±5%RH			12 ヶ月		
苛酷試験	温度	60±2℃	—	暗所	PE 製気密容器	4 週間	規格範囲内の類縁物質の経時的増加、エタノール減少に伴う質量減少とそれに起因する含量増加が認められた。
	光	25±2℃	60±5%RH	D65 蛍光 ランプ 2000lx	PE 製気密容器	総照度 120 万 lx・hr	安定であった。
					PE 製気密容器/紙箱		
ガラス製アンプル	類縁物質の増加が認められた。						
冷蔵保存試験	5±3℃	—	暗所	PE 製気密容器	3 ヶ月	安定であった。	

*試験項目 ……性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、含量、微生物限度

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

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

液体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

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の反応副生成物及び分解物等の類縁物質が混入する可能性がある。

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

「V-3 (3) 臨床薬理試験」及び「IX-2 (4) その他の特殊毒性」の項参照

16. その他

特になし

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・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（「3. 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%の爪真菌症患者」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（48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない）。

（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・安全性が検討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

表 V-1 申請に用いた臨床試験一覧*

試験番号	実施国	試験区分（デザイン） 目的	対象被験者	投与部位・投与期間	被験者数
KP-103-02 ²⁾	日本	第Ⅰ相（被験者及び評価者盲検） 皮膚刺激性、光感受性、薬物動態	健康人男子（20～64歳）	背部 Step1：単回貼付 Step2：7日間貼付	Step1：28 Step2：28
DPSI-IDP-108-P1-01 ³⁾	アメリカ	第Ⅰ相（被験者及び評価者盲検） 皮膚刺激性	健康人（18～65歳）	背部 21日間貼付	55
DPSI-IDP-108-P1-04 ⁴⁾	アメリカ	第Ⅰ相（二重盲検） 皮膚刺激性	健康人（18～70歳）	背部、肘前窩部 ¹⁾ 誘導期（21日間） 負荷期（2日間） 再負荷期（4日間）	239
DPSI-IDP-108-P1-02 ⁵⁾	アメリカ	第Ⅰ相（非盲検） 薬物動態	健康人（18～45歳）	趾爪及び背部 1日目単回塗布 4～10日目反復塗布	10
KP-103-03 ^{6,7)}	日本	第Ⅰ相（非盲検） 薬物動態、爪中濃度測定	爪真菌症患者（20～79歳） （軽度～重度）	趾爪 28日間滴下	10%製剤：24 5%製剤：17
DPSI-IDP-108-P1-03 ⁸⁾	アメリカ	第Ⅰa相（非盲検） 薬物動態	爪真菌症患者（18～70歳） （重度）	趾爪 28日間塗布	20

（次ページへ続く）

試験番号	実施国	試験区分（デザイン） 目的	対象被験者	投与部位・投与期間	被験者数
DPSI-IDP-108-P2-01 ⁹⁾	メキシコ	第Ⅱ相（二重盲検 ^{*2} ） 用量探索、薬物動態	爪真菌症患者（18～65歳） （軽度～中等度）	趾爪 36週間塗布	10%製剤半閉塞 ^{*3} ：36 10%製剤：39 5%製剤：38 基剤：22
DPSI-IDP-108-P3-01 ¹⁰⁾	日本 アメリカ カナダ	第Ⅲ相（二重盲検） 有効性、安全性	爪真菌症患者（18～70歳） （軽度～中等度）	趾爪 48週間塗布	10%製剤：656 基剤：214
DPSI-IDP-108-P3-02 ¹¹⁾	アメリカ カナダ	第Ⅲ相（二重盲検） 有効性、安全性	爪真菌症患者（18～70歳） （軽度～中等度）	趾爪 48週間塗布	10%製剤：583 基剤：202

※本表に示した試験は全て評価資料である。

*1：再負荷期のみ塗布

*2：半閉塞群のみ評価者盲検

*3：治験薬を塗布し、乾燥後に対象爪のみを半透性フィルムで覆い、その状態を一晩維持（約6～10時間）

（2）臨床効果^{10～12)}

1) 主要評価項目

爪真菌症患者（感染面積が20～50%）を対象に、基剤対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験として、国際共同第Ⅲ相試験（870例、日本人患者243例を含む）及び海外第Ⅲ相試験（781例）を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。完全治癒率は以下のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群と基剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 V-2 第Ⅲ相試験における主要評価項目（52週目の完全治癒率）

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
全体	17.8% (117/656例)	3.3% (7/214例)	14.6 [10.79, 18.34] % p < 0.001*
日本	28.8% (53/184例)	11.9% (7/59例)	16.9 [6.41, 27.47] % p = 0.009*
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
	15.2% (88/580例)	5.5% (11/201例)	9.7 [5.41, 13.99] % p < 0.001*

完全治癒率：感染面積0%かつ真菌学的治癒（KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性）の割合

*：解析センターを層とする Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定

2) 副次的評価項目

国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の副次的評価項目の結果は表 V-3～表 V-6 のとおりである。いずれの試験においても本剤群と基剤群との対比較において、すべての副次的評価項目にて統計学的に有意な差が認められた。

表 V-3 第Ⅲ相試験における副次的評価項目（52週目の真菌学的治癒率）

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
全体	55.2% (362/656例)	16.8% (36/214例)	38.4 [32.07, 44.65] % p < 0.001*
日本	57.1% (105/184例)	30.5% (18/59例)	26.6 [12.80, 40.31] % p < 0.001*
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
	53.4% (310/580例)	16.9% (34/201例)	36.5 [29.95, 43.12] % p < 0.001*

真菌学的治癒：KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性の割合

*：解析センターを層とする CMH 検定

表 V-4 第Ⅲ相試験における副次的評価項目（52週目の臨床的有効率）

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
全体	35.7% (234/656 例)	11.7% (25/214 例)	24.0 [18.34, 29.64] % p < 0.001*
日本	46.7% (86/184 例)	23.7% (14/ 59 例)	23.0 [9.98, 36.04] % p = 0.002*
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
	31.0% (180/580 例)	11.9% (24/201 例)	19.1 [13.24, 24.95] % p < 0.001*

臨床的有効率：感染面積が 10%未満の割合

*：解析センターを層とする CMH 検定

表 V-5 第Ⅲ相試験における副次的評価項目（52週目の完全又はほぼ完全な治癒率）

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
全体	26.4% (173/656 例)	7.0% (15/214 例)	19.4 [14.56, 24.17] % p < 0.001*
日本	35.9% (66/184 例)	18.6% (11/ 59 例)	17.2 [5.11, 29.34] % p = 0.013*
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
	23.4% (136/580 例)	7.5% (15/201 例)	16.0 [10.98, 20.99] % p < 0.001*

完全又はほぼ完全な治癒率：感染面積が 5%以下かつ真菌学的治癒の割合

*：解析センターを層とする CMH 検定

表 V-6 第Ⅲ相試験における副次的評価項目（52週目の健康領域の新たな伸長）

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
全体	5.0±0.2 mm	1.6±0.4 mm	3.4 [2.61, 4.22] mm p < 0.001*
日本	6.3±0.4 mm	2.9±0.8 mm	3.4 [1.72, 5.17] mm p < 0.001*
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
	3.8±0.2 mm	0.9±0.4 mm	2.9 [2.04, 3.73] mm p < 0.001*

最小二乗平均値±標準誤差

*：塗布群と解析センターを因子とする二元配置分散分析

(3) 臨床薬理試験

本剤は外用（爪用）抗真菌薬であるため、日本人健康人男子を対象とした試験（KP-103-02 試験）²⁾及び外国人健康人を対象とした試験（DPSI-IDP-108-P1-01 試験）³⁾で、パッチテストによる塗布局所の皮膚刺激性を検討した。

KP-103-02 試験では、エフィナコナゾール液剤 10%、5%及び 1%の皮膚刺激性を単回及び 7 日間反復貼付のパッチテストで検討した。一方、DPSI-IDP-108-P1-01 試験では、エフィナコナゾール液剤 10%、5%及び 1%の皮膚刺激性を 21 日間の反復貼付で検討した。なお、日本人と外国人に対する皮膚刺激性の比較については、DPSI-IDP-108-P1-01 試験の貼付開始後 7 日目以内と 8 日目以降で、有害事象プロファイル及び皮膚刺激性に大きな変化がみられなかったことから、2 試験の 7 日間での皮膚刺激性スコアを比較し、民族間差を検討した。

これらの 2 試験の結果、エフィナコナゾール液剤 10%、5%及び 1%の皮膚刺激性はすべて軽度であり、日本人及び外国人で大きな違いはみられなかった。

また、外国人健康人を対象とした臨床薬理試験（DPSI-IDP-108-P1-04 試験）⁴⁾で、エフィナコナゾール液剤 10%の接触感作性を検討した結果、接触感作の誘導はみられなかった。

2) 日本人健康成人における第 I 相臨床試験（KP-103-02）（社内資料）

3) 外国人健康成人における第 I 相臨床試験（DPSI-IDP-108-P1-01）（社内資料）

4) James Q Del Rosso, et al. : J Clin Aesthet Dermatol, 6(3) : 20-24, 2013

(4) 探索的試験⁹⁾

試験番号	DPSI-IDP-108-P2-01	実施国	メキシコ
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検（半閉塞群のみ評価者盲検）、基剤対照、並行群間比較		
対象患者	18～65歳の男女、左右の第1趾爪の少なくとも一方（対象爪）がDLSO（遠位・側縁部爪甲下爪真菌症）と診断された者、対象爪の感染面積が20%～50%の者、等		
治験薬及び被験者数	10%エフィナコナゾール群（半閉塞*）：36例、10%エフィナコナゾール群：39例、5%エフィナコナゾール群：38例、基剤群：22例 *治験薬を塗布し、乾燥後対象爪のみを半透性フィルムで覆い、その状態を一晩維持（約6～10時間）		
投与期間	36週間	観察期間	塗布（36週間）終了30日後まで
試験方法	1日1回就寝時に感染趾爪に塗布		
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・24, 36週目及び追跡調査時（塗布終了30日後）の完全治癒率^{注1} ・8, 16, 24, 28, 32, 36週目及び追跡調査時の臨床的有効率^{注2} ・24, 36週目及び追跡調査時の有効治療率^{注3} ・12, 24, 36週目及び追跡調査時の真菌学的治癒率^{注4} ・12, 24, 36週目及び追跡調査時のKOH直接鏡検結果 ・12, 24, 36週目及び追跡調査時の真菌培養検査結果 <p>注1 完全治癒率：感染面積が0%かつ真菌学的治癒（KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性）の割合。 注2 臨床的有効率：感染面積が20%未満の割合。 注3 有効治療率：KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性で、かつ感染面積が0%、又はベースラインから感染までの長さが3mmを超えて伸長していた被験者の割合。 注4 真菌学的治癒率：KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性の割合。</p>		
結果	<p>○完全治癒率：10%半閉塞群 22.2%（8/36例）、10%群 25.6%（10/39例）、5%群 15.8%（6/38例）、基剤群 9.1%（2/22例）であった。各塗布群間に統計的有意差はみられなかったが実薬群の完全治癒率はいずれも基剤群より高く、10%群が最も高い値を示した。</p> <p>○臨床的有効率：追跡調査時の臨床的有効率は、10%半閉塞群 66.7%、10%群 69.2%、5%群 57.9%であったのに対して、基剤群では 31.8%であり、10%半閉塞群及び10%群の臨床的有効率は、基剤群より有意に高かった（各々$p = 0.0088$及び$p = 0.0064$）。更に、時点ごとの臨床的有効率に関して10%半閉塞群と基剤群を比較した結果、28週目で10%半閉塞群 50.0%であったのに対して基剤群では 22.7%（$p = 0.0346$）、32週目で10%半閉塞群 58.3%であったのに対して基剤群では 27.3%（$p = 0.0165$）、及び36週目で10%半閉塞群 63.9%であったのに対して基剤群では 27.3%（$p = 0.0047$）であり、有意に高かった。同様に10%群と基剤群で比較した結果、36週目で10%群 56.4%であったのに対して基剤群では 27.3%（$p = 0.0292$）であり、基剤群より有意に高かった。その他の実薬群と基剤群との比較では、時点ごとの臨床的有効率に有意差はみられなかった。</p> <p>○有効治療率：24週目の有効治療率は、10%半閉塞群 27.8%、10%群 35.9%で、基剤群より有意に高かった（各々$p = 0.0485$及び$p = 0.0207$）。各塗布群内では、有効治療率が最も高かったのは追跡調査時で、10%半閉塞群 61.1%、10%群 64.1%、5%群 55.3%であったのに対し、基剤群で 22.7%であり、各実薬群と基剤群の間に有意差が認められた（各々$p = 0.0041$、$p = 0.0030$、$p = 0.0158$）。その他の実薬群と基剤群との比較では、時点ごとの有効治療率に有意差はみられなかった。</p> <p>○真菌学的治癒率、KOH直接鏡検結果、真菌培養検査結果： 塗布終了時（36週目）の真菌学的治癒率は、10%半閉塞群75.0%、10%群87.2%、5%群86.8%であったのに対し、基剤群72.7%であった。また、追跡調査時の真菌学的治癒率は、10%群、5%群及び基剤群で塗布終了時（36週目）と同様であった。10%半閉塞群では追跡調査時の真菌学的治癒率は塗布終了時（36週目）よりわずかに高かった。いずれの評価についても、各実薬群と基剤群との間に有意差はみられなかった。</p> <p>真菌学的治癒を評価するKOH直接鏡検と真菌培養検査の結果は、各塗布群の50%を上回る被験者が24、36週目及び追跡調査時にKOH直接鏡検の結果が陰性であり、全体の75%を上回る被験者が12週目から追跡調査時まで真菌培養検査の結果が陰性であった。いずれの時点でも、KOH直接鏡検の結果に有意な塗布群間差はみられなかった。しかし、12週目の真菌培養検査の結果が陰性であった被験者の割合は、10%半閉塞群97.2%、5%群97.4%であるのに対し、基剤群77.3%であり、有意に高かった（それぞれ$p = 0.0359$及び$p = 0.0339$）。</p> <p>○副作用：副作用発現症例率は10%群 2.6%（1/39）、5%群 5.3%（2/38）であった。10%群では嵌入爪、5%群では水疱、接触性皮膚炎、紅斑が認められたが、いずれも非重篤と評価され重篤な副作用はなかった。</p> <p>以上の結果より、爪真菌症に対するエフィナコナゾールの臨床推奨用量は10%と判断した。</p> <p style="text-align: center;">（P値はロジスティック回帰モデル内の塗布群間の対比較によるオッズ比に基づく）</p>		

9) Tschen EH, et al. : J Drugs Dermatol, 12 (2) : 186-192, 2013

(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

①国際共同第Ⅲ相臨床試験^{10,11)}

試験番号	DPSI-IDP-108-P3-01	実施国	日本、アメリカ、カナダ																																			
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較																																					
対象患者	18～70歳の男女、左右の第1趾爪（足の親指）の少なくとも一方（対象爪）がDLSO（遠位・側縁部爪甲下爪真菌症）と診断された者、対象爪の感染面積が20%～50%の者、等																																					
試験薬及び被験者数	10%エフィナコナゾール群：656名 基剤群：214名 （うち日本人被験者は10%エフィナコナゾール群184名、基剤群59名）																																					
投与期間	48週間	観察期間	52週間																																			
試験方法	1日1回就寝時に感染趾爪に塗布																																					
有効性評価項目	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 52週目の完全治癒率（感染面積が0%かつ真菌学的治癒の割合） <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 52週目の真菌学的治癒率（KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性の割合） 52週目の臨床的有効率（感染面積が10%未満の割合） 52週目の完全又はほぼ完全な治癒率（感染面積が5%以下かつ真菌学的治癒の割合） 52週目の健康領域の新たな伸長 																																					
結果	<p><主要評価項目></p> <p>○52週目の完全治癒率：エフィナコナゾール群17.8%（117/656例）、基剤群3.3%（7/214例）であり、統計的有意差が認められた。[群間差（95%信頼区間）：14.6（10.79, 18.34）%, p < 0.001]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>塗布群（例数）</th> <th>本剤群（656例）</th> <th>基剤群（214例）</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>52週目の完全治癒率（%）</td> <td></td> <td>17.8（117/656例）</td> <td>3.3（7/214例）</td> <td>14.6 [10.79, 18.34] p < 0.001*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*解析センターを層とするCMH（Cochran-Mantel-Haenszel）検定</p> <p><副次的評価項目></p> <p>以下の全ての副次的評価項目で統計的有意差が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○52週目の真菌学的治癒率：エフィナコナゾール群55.2%（362/656例）、基剤群16.8%（36/214例） ○52週目の臨床的有効率（対象爪の感染面積が10%未満）：エフィナコナゾール群35.7%（234/656例）、基剤群11.7%（25/214例） ○52週目の完全又はほぼ完全な治癒率：エフィナコナゾール群26.4%（173/656例）、基剤群7.0%（15/214例） ○52週目の健康領域の新たな伸長（最小二乗平均値）：エフィナコナゾール群5.0mm、基剤群1.6mm <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>塗布群（例数）</th> <th>本剤群（656例）</th> <th>基剤群（214例）</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>52週目の真菌学的治癒率（%）</td> <td></td> <td>55.2（362/656例）</td> <td>16.8（36/214例）</td> <td>38.4 [32.07, 44.65] p < 0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の臨床的有効率（%）</td> <td></td> <td>35.7（234/656例）</td> <td>11.7（25/214例）</td> <td>24.0 [18.34, 29.64] p < 0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の完全又はほぼ完全な治癒率（%）</td> <td></td> <td>26.4（173/656例）</td> <td>7.0（15/214例）</td> <td>19.4 [14.56, 24.17] p < 0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の健康領域の新たな伸長（最小二乗平均値±標準誤差、mm）</td> <td></td> <td>5.0±0.2</td> <td>1.6±0.4</td> <td>3.4 [2.61, 4.22] p < 0.001^{*2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：解析センターを層とするCMH検定 *2：塗布群と解析センターを因子とする二元配置分散分析</p> <p>○副作用：副作用発現症例率はエフィナコナゾール群7.5%（49/653例）、基剤群2.3%（5/213例）であった。エフィナコナゾール群の主な副作用は適用部位皮膚炎22例（3.4%）、適用部位小水疱12例（1.8%）、適用部位紅斑5例（0.8%）、適用部位そう痒感4例（0.6%）等であった。いずれも非重篤と評価され重篤な副作用は認められなかった。なお、エフィナコナゾール群の日本人患者（184例）における副作用発現症例率は9.2%（17/184例）であり、その主なものは適用部位皮膚炎15例（8.2%）であった。</p>			項目	塗布群（例数）	本剤群（656例）	基剤群（214例）	群間差 [95%信頼区間]	52週目の完全治癒率（%）		17.8（117/656例）	3.3（7/214例）	14.6 [10.79, 18.34] p < 0.001*	項目	塗布群（例数）	本剤群（656例）	基剤群（214例）	群間差 [95%信頼区間]	52週目の真菌学的治癒率（%）		55.2（362/656例）	16.8（36/214例）	38.4 [32.07, 44.65] p < 0.001 ^{*1}	52週目の臨床的有効率（%）		35.7（234/656例）	11.7（25/214例）	24.0 [18.34, 29.64] p < 0.001 ^{*1}	52週目の完全又はほぼ完全な治癒率（%）		26.4（173/656例）	7.0（15/214例）	19.4 [14.56, 24.17] p < 0.001 ^{*1}	52週目の健康領域の新たな伸長（最小二乗平均値±標準誤差、mm）		5.0±0.2	1.6±0.4	3.4 [2.61, 4.22] p < 0.001 ^{*2}
項目	塗布群（例数）	本剤群（656例）	基剤群（214例）	群間差 [95%信頼区間]																																		
52週目の完全治癒率（%）		17.8（117/656例）	3.3（7/214例）	14.6 [10.79, 18.34] p < 0.001*																																		
項目	塗布群（例数）	本剤群（656例）	基剤群（214例）	群間差 [95%信頼区間]																																		
52週目の真菌学的治癒率（%）		55.2（362/656例）	16.8（36/214例）	38.4 [32.07, 44.65] p < 0.001 ^{*1}																																		
52週目の臨床的有効率（%）		35.7（234/656例）	11.7（25/214例）	24.0 [18.34, 29.64] p < 0.001 ^{*1}																																		
52週目の完全又はほぼ完全な治癒率（%）		26.4（173/656例）	7.0（15/214例）	19.4 [14.56, 24.17] p < 0.001 ^{*1}																																		
52週目の健康領域の新たな伸長（最小二乗平均値±標準誤差、mm）		5.0±0.2	1.6±0.4	3.4 [2.61, 4.22] p < 0.001 ^{*2}																																		

10) 渡辺晋一 ほか：西日本皮膚, 77 (3) : 256-264, 2015

11) Elewski BE, et al. : J Am Acad Dermatol, 68(4) : 600-608, 2013

②海外第Ⅲ相臨床試験¹¹⁾

試験番号	DPSI-IDP-108-P3-02	実施国	アメリカ、カナダ																																			
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照、並行群間比較																																					
対象患者	18～70歳の男女、左右の第1趾爪の少なくとも一方(対象爪)がDLSO(遠位・側縁部爪甲下爪真菌症)と診断された者、対象爪の感染面積が20%～50%の者、等																																					
治験薬及び被験者数	10%エフィナコナゾール群：583名 基剤群：202名																																					
投与期間	48週間	観察期間	52週間																																			
試験方法	1日1回就寝時に感染趾爪に塗布																																					
有効性評価項目	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 52週目の完全治癒率(感染面積が0%かつ真菌学的治癒の割合) <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 52週目の真菌学的治癒率(KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性の割合) 52週目の臨床的有效率(感染面積が10%未満の割合) 52週目の完全又はほぼ完全な治癒率(感染面積が5%以下かつ真菌学的治癒の割合) 52週目の健康領域の新たな伸長 																																					
結果	<p><主要評価項目></p> <p>○52週目の完全治癒率:エフィナコナゾール群15.2%(88/580例)、基剤群5.5%(11/201例)であり、統計的有意差が認められた。[群間差(95%信頼区間):9.7(5.41, 13.99)%, p<0.001]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>塗布群(例数)</th> <th>本剤群(580例)</th> <th>基剤群(201例)</th> <th>群間差[95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>52週目の完全治癒率(%)</td> <td></td> <td>15.2(88/580例)</td> <td>5.5(11/201例)</td> <td>9.7[5.41, 13.99] p<0.001*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*解析センターを層とするCMH(Cochran-Mantel-Haenszel)検定</p> <p><副次的評価項目></p> <p>以下の全ての副次的評価項目で統計的有意差が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○52週目の真菌学的治癒率:エフィナコナゾール群53.4%(310/580例)、基剤群16.9%(34/201例) ○52週目の臨床的有效率(対象爪の感染面積が10%未満):エフィナコナゾール群31.0%(180/580例)、基剤群11.9%(24/201例) ○52週目の完全又はほぼ完全な治癒率:エフィナコナゾール群23.4%(136/580例)、基剤群7.5%(15/201例) ○52週目の健康領域の新たな伸長(最小二乗平均値):エフィナコナゾール群3.8mm、基剤群0.9mm <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>塗布群(例数)</th> <th>本剤群(580例)</th> <th>基剤群(201例)</th> <th>群間差[95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>52週目の真菌学的治癒率(%)</td> <td></td> <td>53.4(310/580例)</td> <td>16.9(34/201例)</td> <td>36.5[29.95, 43.12] p<0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の臨床的有效率(%)</td> <td></td> <td>31.0(180/580例)</td> <td>11.9(24/201例)</td> <td>19.1[13.24, 24.95] p<0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の完全又はほぼ完全な治癒率(%)</td> <td></td> <td>23.4(136/580例)</td> <td>7.5(15/201例)</td> <td>16.0[10.98, 20.99] p<0.001^{*1}</td> </tr> <tr> <td>52週目の健康領域の新たな伸長(最小二乗平均値±標準誤差, mm)</td> <td></td> <td>3.8±0.2</td> <td>0.9±0.4</td> <td>2.9[2.04, 3.73] p<0.001^{*2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1:解析センターを層とするCMH検定 *2:塗布群と解析センターを因子とする二元配置分散分析</p> <p>○副作用:副作用発現症例率はエフィナコナゾール群5.1%(29/574例)、基剤群4.5%(9/200例)であった。エフィナコナゾール群の主な副作用は適用部位小水疱6例(1.0%)、適用部位皮膚炎4例(0.7%)、適用部位紅斑4例(0.7%)、適用部位疼痛4例(0.7%)、適用部位腫脹4例(0.7%)、適用部位皮膚剥脱4例(0.7%)等であった。いずれも非重篤と評価され重篤な副作用は認められなかった。</p>			項目	塗布群(例数)	本剤群(580例)	基剤群(201例)	群間差[95%信頼区間]	52週目の完全治癒率(%)		15.2(88/580例)	5.5(11/201例)	9.7[5.41, 13.99] p<0.001*	項目	塗布群(例数)	本剤群(580例)	基剤群(201例)	群間差[95%信頼区間]	52週目の真菌学的治癒率(%)		53.4(310/580例)	16.9(34/201例)	36.5[29.95, 43.12] p<0.001 ^{*1}	52週目の臨床的有效率(%)		31.0(180/580例)	11.9(24/201例)	19.1[13.24, 24.95] p<0.001 ^{*1}	52週目の完全又はほぼ完全な治癒率(%)		23.4(136/580例)	7.5(15/201例)	16.0[10.98, 20.99] p<0.001 ^{*1}	52週目の健康領域の新たな伸長(最小二乗平均値±標準誤差, mm)		3.8±0.2	0.9±0.4	2.9[2.04, 3.73] p<0.001 ^{*2}
項目	塗布群(例数)	本剤群(580例)	基剤群(201例)	群間差[95%信頼区間]																																		
52週目の完全治癒率(%)		15.2(88/580例)	5.5(11/201例)	9.7[5.41, 13.99] p<0.001*																																		
項目	塗布群(例数)	本剤群(580例)	基剤群(201例)	群間差[95%信頼区間]																																		
52週目の真菌学的治癒率(%)		53.4(310/580例)	16.9(34/201例)	36.5[29.95, 43.12] p<0.001 ^{*1}																																		
52週目の臨床的有效率(%)		31.0(180/580例)	11.9(24/201例)	19.1[13.24, 24.95] p<0.001 ^{*1}																																		
52週目の完全又はほぼ完全な治癒率(%)		23.4(136/580例)	7.5(15/201例)	16.0[10.98, 20.99] p<0.001 ^{*1}																																		
52週目の健康領域の新たな伸長(最小二乗平均値±標準誤差, mm)		3.8±0.2	0.9±0.4	2.9[2.04, 3.73] p<0.001 ^{*2}																																		

11) Elewski BE, et al. : J Am Acad Dermatol, 68(4) : 600-608, 2013

(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

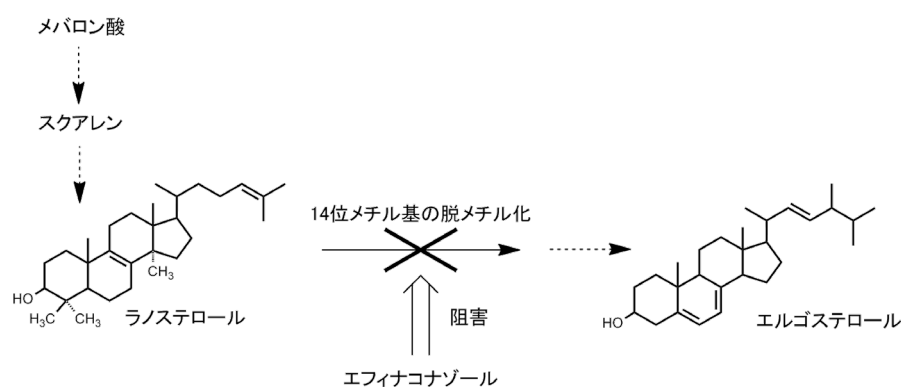
トリアゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール等）

2. 薬理作用

（注 本項の図中で用いている「KP-103」は、エフィナコナゾールを示す。）

（1）作用部位・作用機序^{13,14}

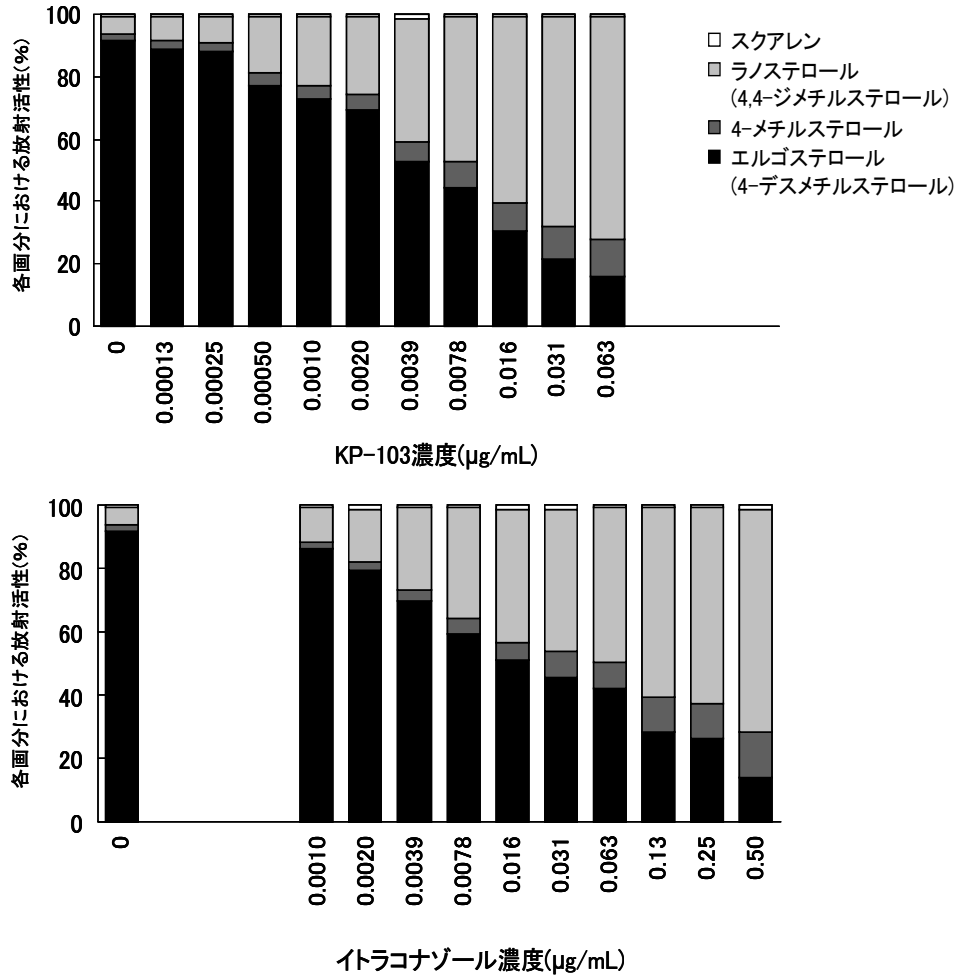
真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールは、ラノステロールを前駆体として生合成される。エフィナコナゾールは、真菌細胞膜のエルゴステロール生合成経路上におけるラノステロールの14位メチル基の脱メチル化反応を阻害し、抗真菌作用を発揮する。



1) *Trichophyton mentagrophytes* のエルゴステロール生合成系に及ぼす影響 (*in vitro*)

2倍濃度希釈系列のエフィナコナゾール又は陽性対照（イトラコナゾール）を含有する培地に *T. mentagrophytes* を 1×10^8 CFU/mL、 $[1,2-^{14}\text{C}]$ - CH_3COONa を $0.4 \mu\text{Ci/mL}$ になるように添加し、 35°C で24時間振盪培養した。*T. mentagrophytes* をケン化後、不ケン化脂質を石油エーテルで抽出し、薄層クロマトグラフィーにより各脂質画分を分離した。エルゴステロール、4-メチルステロール、ラノステロール及びスクアレン画分に取り込まれた放射活性を測定し、それぞれの放射活性の比率を算出した ($n=2$)。

その結果、エフィナコナゾールは濃度依存的にラノステロール画分を増大させ、エルゴステロール画分を減少させた。このことから、エフィナコナゾールはラノステロール14位メチル基の脱メチル化反応を阻害することが示された。



(n=2の平均値)

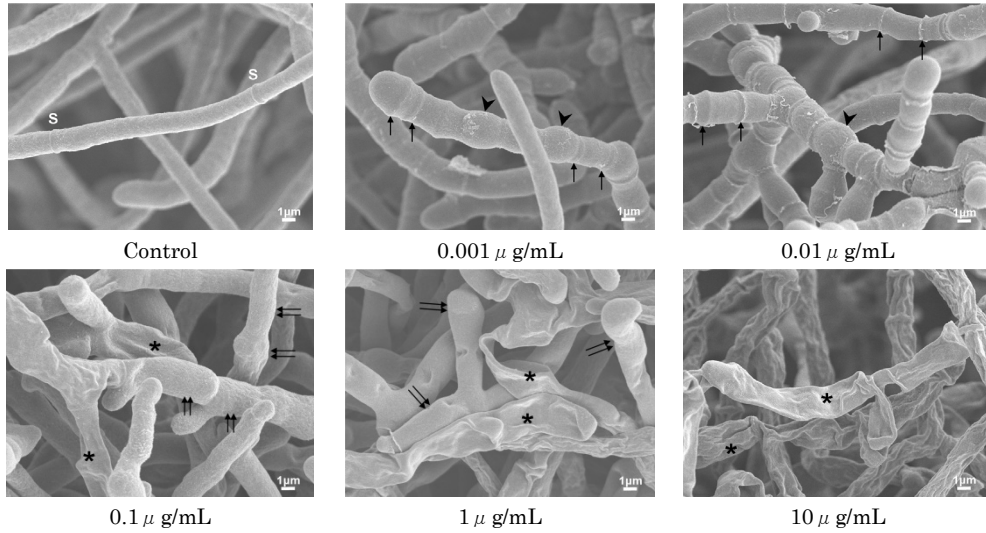
図VI-1 エフィナコナゾール又はイトラコナゾールを作用させた*T. mentagrophytes* の各脂質画分に取り込まれた放射活性の比率

2) *T. mentagrophytes* の発育形態及び微細構造に及ぼす影響 (*in vitro*)

T. mentagrophytes を 2×10^4 cells/mL になるよう培地に接種した後、30°Cで24時間振盪培養した。次いで、エフィナコナゾールを最終濃度として0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1及び10 µg/mLになるように添加し、30°Cで24時間振盪培養した。培養後、集菌した菌体の菌糸形態及び細胞内微細構造を電子顕微鏡 (SEM 及び TEM) にて観察した。

その結果、0.001 µg/mLの濃度から菌糸形態及び細胞内微細構造に影響を与え、0.1 µg/mL以上では殺菌作用につながると考えられる変化 (菌糸の扁平化、細胞膜の断裂、細胞内小器官の変性等) を引き起こした。これらの変化は、既存アゾール系薬剤で報告されている観察結果^{15~17)}と同様であり、エルゴステロール合成阻害を介した膜障害作用により生じたと推察された。

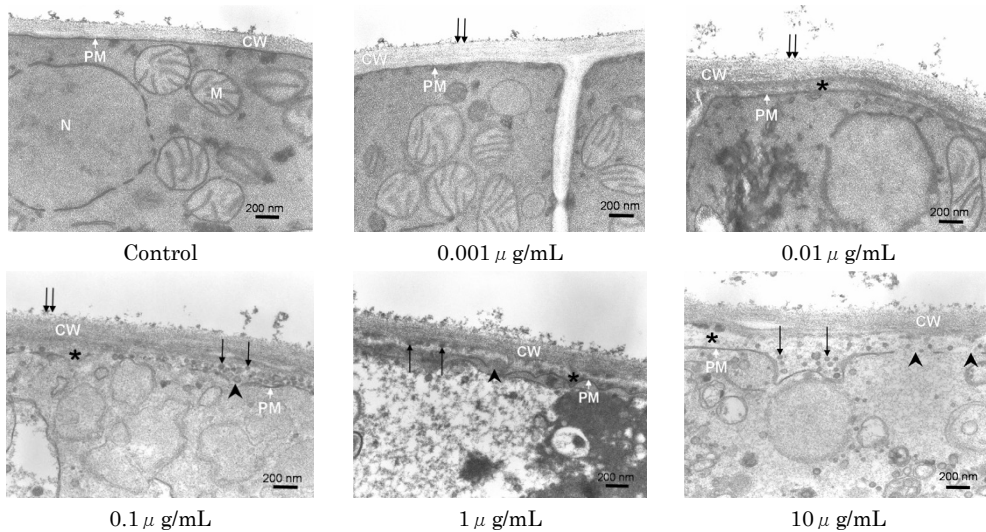
A : SEM



S : 隔壁

隔壁間の短縮 (\longrightarrow)、分節胞子状の膨化 (\blacktriangleright)、菌糸幅の不均一化 (\Longrightarrow)、扁平化 (*)

B : TEM



CW : 細胞壁、PM : 細胞膜、N : 核、M : ミトコンドリア

細胞壁の肥厚 (\Longrightarrow)、細胞壁と細胞膜間の空隙 (*)、細胞壁と細胞膜の空隙に高電子密度の顆粒 (\longrightarrow)、細胞膜断裂 (\blacktriangleright)

図VI-2 エフィナコゾールを作用させた *T. mentagrophytes* のSEM及びTEM画像

各写真下に示した数値はエフィナコゾールの培地添加濃度を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌活性

① *in vitro* 抗真菌活性^{13, 18)}

エフィナコナゾールは、臨床より新鮮分離された *Trichophyton rubrum* 130 株及び *T. mentagrophytes* 129 株に対して高い抗真菌活性を示した。その際に得られた MIC₉₀ 又は MIC₅₀* の比較から、*T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対するエフィナコナゾールの抗真菌活性はテルビナフィン塩酸塩及びアモロルフィン塩酸塩とほぼ同等で、シクロピロクス オラミン及びイトラコナゾールよりも高かった (表 VI-1)。

また、主として菌株分譲機関より入手した保存菌株の *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対しても高い抗真菌活性を示した (表 VI-2)。

更に、上記以外の *Trichophyton* 属皮膚糸状菌に対しても抗真菌活性を示し、エフィナコナゾールの抗真菌スペクトラムは評価した他の抗真菌剤に比べて広がった (表 VI-3)。

*MIC₉₀, MIC₅₀ : 試験した菌株数の 90 あるいは 50%以上の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度

表 VI-1 臨床新鮮分離株に対する MIC

菌種 (株数)	薬物*	MIC (μ g/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Trichophyton rubrum</i> (130)	エフィナコナゾール	0.001~0.015	0.002	0.008
	AMF	0.004~0.015	0.008	0.015
	CPX	0.03~0.5	0.125	0.25
	TBF	0.004~0.06	0.008	0.015
	ITCZ	0.015~0.125	0.03	0.06
<i>T. mentagrophytes</i> (129)	エフィナコナゾール	0.001~0.03	0.004	0.015
	AMF	0.004~0.06	0.008	0.015
	CPX	0.03~0.5	0.06	0.25
	TBF	0.004~0.5	0.008	0.03
	ITCZ	0.03~0.25	0.06	0.125

表 VI-2 主として菌株分譲機関より入手した保存菌株に対する MIC

菌種 (株数)	薬物*	MIC (μ g/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Trichophyton rubrum</i> (25)	エフィナコナゾール	0.0078~0.063	0.031	0.063
	AMF	0.031~0.13	0.063	0.13
	CPX	0.25	0.25	0.25
	TBF	0.016~0.031	0.031	0.031
	ITCZ	0.063~2.0	0.50	0.50
<i>T. mentagrophytes</i> (27)	エフィナコナゾール	0.016~0.13	0.031	0.13
	AMF	0.031~>1.0	0.25	0.50
	CPX	0.50	0.50	0.50
	TBF	0.0078~0.13	0.016	0.031
	ITCZ	0.063~1.0	0.25	0.50

表 VI-3 その他の *Trichophyton* 属皮膚糸状菌に対する MIC

菌種 (株数)	MIC 又は幾何平均 MIC (μ g/mL) () 内の数値は MIC の範囲を示す				
	エフィナコナゾール	AMF*	CPX*	TBF*	ITCZ*
<i>T. ajelloi</i> (2)	0.044 (0.031, 0.063)	0.50 (0.25, 1.0)	0.25 (0.25)	0.046 (0.016, 0.13)	0.35 (0.25, 0.50)
<i>T. schoenleinii</i> (1)	0.0039	0.016	0.25	0.0039	0.13
<i>T. tonsurans</i> (1)	0.016	0.25	0.25	0.016	0.13
<i>T. verrucosum</i> (1)	0.0039	0.25	0.13	0.016	0.016

*AMF : アモロルフィン塩酸塩 CPX : シクロピロクス オラミン TBF : テルビナフィン塩酸塩 ITCZ : イトラコナゾール

VI. 薬効薬理に関する項目

<参考>

本剤の承認された効能効果における適応菌種は「皮膚糸状菌（トリコフィトン属）」であるが、それ以外の菌種に対する *in vitro* 抗真菌活性は以下の通りである^{13, 18)}。

Candida albicans に対する MIC

菌種 (株数)	薬物*	MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Candida albicans</i> (105) (臨床新鮮分離株)	エフィナコナゾール	≤0.0005~>0.25	0.004	>0.25
	AMF	≤0.03~8	0.03	1.0
	CPX	0.06~0.5	0.25	0.5
	TBF	0.125~>16	4.0	>16
	ITCZ	≤0.004~>2	0.015	>2
<i>Candida albicans</i> (13) (主として菌株分譲機関より入手した保存菌株)	エフィナコナゾール	0.00050~0.016	0.0039	0.016
	AMF	≤0.016~>8.0	8.0	>8.0
	CPX	0.25~0.50	0.25	0.25
	TBF	0.50~>8.0	>8.0	>8.0
	ITCZ	0.0078~>1.0	0.13	0.25

Trichophyton 属以外の各種糸状菌に対する MIC

菌種 (株数)	MIC 又は幾何平均 MIC (μg/mL) () 内の数値は MIC の範囲を示す					
	エフィナコナゾール	AMF*	CPX*	TBF*	ITCZ*	
皮膚糸状菌	<i>Microsporium canis</i> (2)	0.18 (0.13, 0.25)	>4.0 (>4.0)	0.25 (0.25)	0.13 (0.063, 0.25)	0.35 (0.25, 0.50)
	<i>M. cookei</i> (1)	0.50	0.50	0.25	0.13	0.50
	<i>M. gypseum</i> (3)	0.010 (0.0039~0.016)	0.080 (0.063~0.13)	0.31 (0.25~0.50)	0.050 (0.031~0.063)	0.10 (0.031~0.25)
	<i>Epidermophyton floccosum</i> (3)	≤0.0050 (≤0.0020~0.0078)	0.16 (0.13~0.25)	0.31 (0.25~0.50)	0.039 (0.031~0.063)	0.080 (0.063~0.13)
無色不完全糸状菌	<i>Aspergillus flavus</i> (4)	0.11 (0.063~0.13)	>4.0 (>4.0)	>3.4 (2.0~>4.0)	0.11 (0.063~0.50)	0.18 (0.13~0.25)
	<i>A. fumigatus</i> (4)	0.089 (0.031~0.50)	>4.0 (>4.0)	0.42 (0.25~0.50)	1.4 (1.0~2.0)	0.50 (0.25~1.0)
	<i>A. nidulans</i> (4)	0.0078 (0.0078)	>4.0 (>4.0)	1.0 (0.50~4.0)	0.063 (0.063)	0.089 (0.063~0.25)
	<i>A. niger</i> (3)	0.20 (0.13~0.25)	>4.0 (>4.0)	0.63 (0.50~1.0)	0.16 (0.13~0.25)	0.63 (0.50~1.0)
	<i>A. sydowii</i> (4)	0.037 (0.0078~0.25)	>4.0 (>4.0)	0.59 (0.50~1.0)	0.076 (0.063~0.13)	>0.30 (0.063~>4.0)
	<i>A. terreus</i> (4)	0.090 (0.063~0.13)	>4.0 (>4.0)	0.50 (0.25~1.0)	0.13 (0.13)	0.21 (0.13~0.25)
	<i>Acremonium potronii</i> (3)	0.31 (0.25~0.50)	0.26 (0.13~1.0)	0.25 (0.13~0.50)	0.25 (0.13~0.50)	>2.5 (1.0~>4.0)
	<i>A. sclerotigenum</i> (2)	0.18 (0.13, 0.25)	1.0 (1.0)	1.4 (1.0, 2.0)	0.090 (0.063, 0.13)	>4.0 (>4.0)
	<i>Fusarium oxysporum</i> (3)	1.0 (0.50~2.0)	>4.0 (>4.0)	1.0 (1.0)	2.5 (1.0~4.0)	>4.0 (>4.0)
	<i>F. solani</i> (1)	0.50	>4.0	>4.0	4.0	>4.0
	<i>Paecilomyces variotii</i> (1)	0.0078	>4.0	0.25	0.25	0.13
	<i>P. lilacinus</i> (3)	0.031 (0.031)	0.25 (0.25)	4.0 (4.0)	0.10 (0.063~0.13)	1.6 (1.0~4.0)
	<i>Pseudallescheria boydii</i> (1)	0.063	4.0	4.0	>4.0	>4.0
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (4)	0.25 (0.13~0.50)	0.090 (0.063~0.13)	0.59 (0.50~1.0)	1.0 (0.50~2.0)	>4.0 (>4.0)
<i>S. brumptii</i> (1)	0.13	0.50	0.50	1.0	>4.0	

各種酵母様真菌に対する MIC

菌種 (株数)	MIC 又は幾何平均 MIC (μg/mL) () 内の数値は MIC の範囲を示す				
	エフィナコナゾール	AMF*	CPX*	TBF*	ITCZ*
<i>Candida glabrata</i> (7)	0.026 (0.0039~0.13)	>4.9 (2.0~>8.0)	0.13 (0.13)	>8.0 (>8.0)	0.74 (0.25~2.0)
<i>C. krusei</i> (10)	0.024 (0.0078~0.063)	0.27 (0.13~0.50)	0.21 (0.13~0.25)	>8.0 (>8.0)	0.38 (0.13~0.50)
<i>C. parapsilosis</i> (13)	≤0.0046 (≤0.0020~0.016)	0.56 (0.13~4.0)	0.22 (0.13~0.50)	0.28 (0.13~1.0)	0.13 (0.063~0.25)
<i>C. tropicalis</i> (10)	0.014 (0.0078~0.063)	算出不可 (≤0.016~>8.0)	0.50 (0.50)	>8.0 (>8.0)	0.31 (0.063~0.50)
<i>C. guilliermondii</i> (1)	0.016	0.25	0.25	1.0	0.13
<i>C. kefyr</i> (1)	≤0.0020	0.063	0.13	2.0	0.031
<i>C. lusitanae</i> (1)	0.0039	0.50	0.25	4.0	0.13
<i>Cryptococcus neoformans</i> (5)	≤0.0023 (≤0.0020~0.0039)	≤0.064 (≤0.016~0.13)	≤0.031 (≤0.016~0.063)	0.25 (0.063~0.50)	0.041 (0.031~0.063)
<i>Trichosporon asahii</i> (3)	≤0.0050 (≤0.0020~0.0078)	0.080 (0.063~0.13)	0.13 (0.13)	0.63 (0.50~1.0)	0.10 (0.063~0.13)
<i>T. beigeli</i> (2)	0.016 (0.0078, 0.031)	0.35 (0.25, 0.50)	0.18 (0.13, 0.25)	0.50 (0.50)	0.18 (0.13, 0.25)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	≤0.0020	1.0	0.25	1.0	0.0078

*AMF : アモロルフィン塩酸塩 CPX : シクロピロクス オラミン TBF : テルピナフィン塩酸塩 ITCZ : イトラコナゾール

②モルモット爪白癬モデルにおける治療効果^{13, 19)}

モルモット爪白癬に対するエフィナコナゾールの薬効を、爪内生菌数を指標に評価した。*T. mentagrophytes* によるモルモット爪白癬モデルにおいてエフィナコナゾール液剤（1日1回28日間爪塗布）は、感染対照群に比べて有意に爪内生菌数を減少させた。その効果は、アモロルフィン ネイルラッカー剤*（週1回計4回爪塗布）及びシクロピロクス ネイルラッカー剤*（1日1回28日間爪塗布）の効果に比べて高かった。

*：アモロルフィン及びシクロピロクスのネイルラッカー剤は国内未承認である。

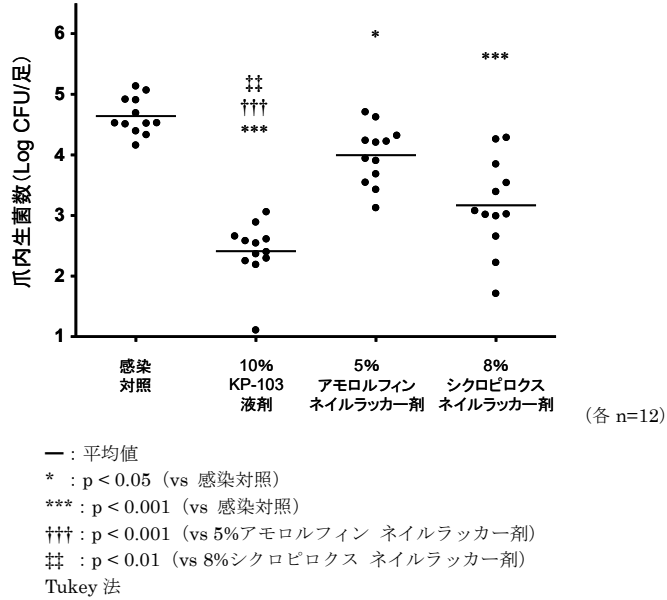


図 VI-3 モルモット爪白癬モデルにおけるエフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤の外用塗布による治療効果

2) 爪における抗真菌活性及び動態

①爪中及び爪甲下での抗真菌活性^{7, 13, 19)}

○*in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果

T. rubrum による *in vitro* ヒト爪白癬モデルを用いて、2.5, 5 及び 10%エフィナコナゾール液剤の爪内生菌数減少効果を、爪内の白癬菌 ATP に由来する化学発光値 (LU) を指標に検討した。摘出ヒト正常爪の下面に *T. rubrum* を感染後、爪上面にエフィナコナゾール液剤を単回添加した。エフィナコナゾール濃度の上昇に伴って感染爪の除菌率が上昇し、臨床での治療薬剤濃度である 10%において、最も高い除菌率 (42.9%) が示された。

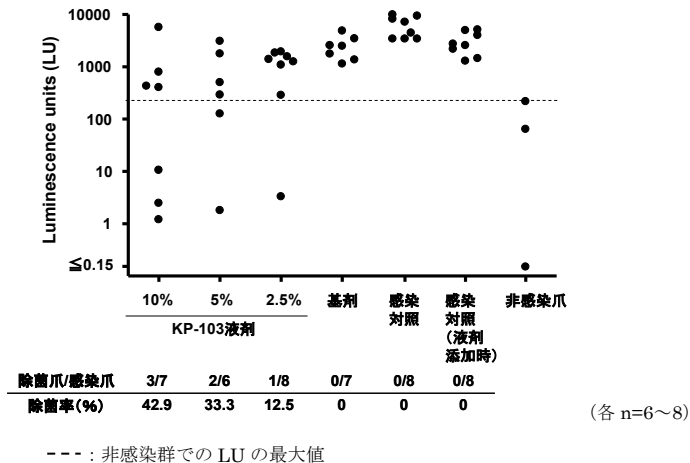


図 VI-4 エフィナコナゾール液剤の *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果

○*in vitro*でのヒト爪甲下 *T. rubrum* に対する発育阻止作用

爪を浸透したエフィナコナゾールの *T. rubrum* に対する爪甲下真菌発育阻止作用を検討した。5%エフィナコナゾール液剤の爪上面への単回添加により爪甲下寒天培地中の *T. rubrum* の増殖が阻止された。一方、同様に添加されたアモロルフィン ネイルラッカー剤*及びシクロピロクス ネイルラッカー剤*では増殖阻止は観察されなかった。この結果から、エフィナコナゾール液剤の爪上面への塗布により、当該真菌の発育を阻止するのに十分なエフィナコナゾールが爪甲下に到達することが示された。

*: アモロルフィン及びシクロピロクスのネイルラッカー剤は国内未承認である。

表 VI-4 エフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤のヒト爪甲 *T. rubrum* に対する発育阻止効果

(各 n=5)

薬剤	増殖阻止域 (cm, mean±S.D.)
5%エフィナコナゾール液剤	2.5220±0.4172
5%アモロルフィン ネイルラッカー剤	0.0000
8%シクロピロクス ネイルラッカー剤	0.0000
感染対照	0.0000

②ケラチン親和性 (*in vitro*)^{13, 19)}

エフィナコナゾールの脱脂ケラチン粉末 (pH7.4 の Tris 塩酸緩衝液に懸濁) への吸着率は 85.7%で、他の抗真菌剤の吸着率 (98.1~99.5%) より低かった。また、5 回の洗浄操作によるケラチンからのエフィナコナゾールの累積遊離率は 46.0%で、他の抗真菌剤の累積遊離率 (1.7~6.9%) より高く、ケラチンに吸着されたエフィナコナゾールは比較的遊離しやすいと考えられた。これらの結果から、エフィナコナゾールはその適度なケラチン親和性により、ケラチンとの吸着による活性の低下が少なく、爪内及び爪床において高い活性を発揮することが期待された。

表 VI-5 ケラチンへの吸着率

(各 n=3)

	エフィナコナゾール	AMF*	CPX*	TBF	ITCZ
ケラチン吸着率 (% , mean±S.D.)	85.7±0.4	98.1±0.2	99.3±0.0	98.9±0.1	99.5±0.1

*: アモロルフィン及びシクロピロクス オラミンは爪白癬に対し国内未承認である。

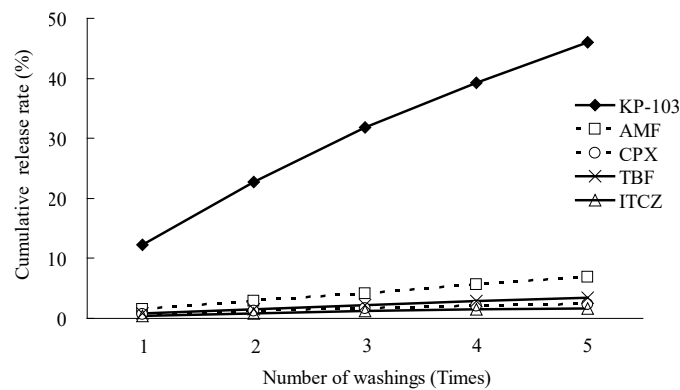


図 VI-5 ケラチンからの遊離率 (平均値)

(AMF : アモロルフィン塩酸塩 CPX : シクロピロクス オラミン TBF : テルピナフィン塩酸塩 ITCZ : イトラコナゾール)

③ヒト爪透過性 (in vitro) ^{13, 19)}

Franz型透過セルを用いて、エフィナコナゾール液剤を爪に単回適用した時のヒト爪透過性を検討した。エフィナコナゾール液剤はヒト爪を透過し、その累積透過量と透過速度 (Flux) は、シクロピロクス ネイルラッカー剤*と大差は無かったが、アモロルフィン ネイルラッカー剤*に比べて大きかった。薬物の爪透過が定常状態に達するまでの Lag timeは、エフィナコナゾール液剤が最も短く、薬物の爪甲下への到達はエフィナコナゾール液剤が最も早いと考えられた。

*: アモロルフィン及びシクロピロクスのネイルラッカー剤は国内未承認である。

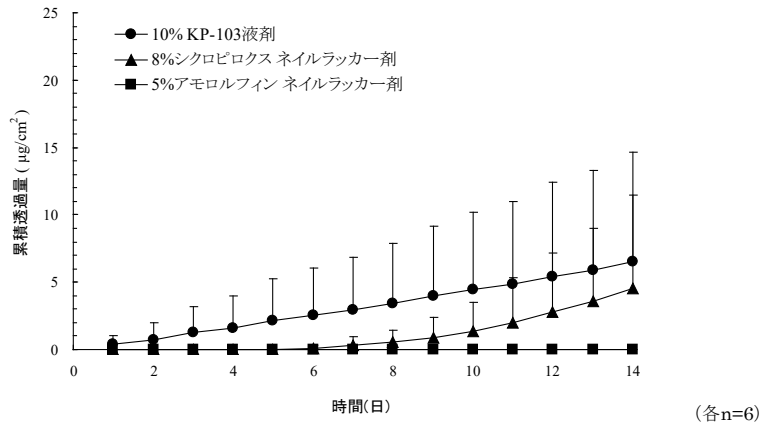


図 VI-6 10%エフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤の爪累積透過量の推移

表 VI-6 10%エフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤のヒト爪透過性

(各 n=6)

	累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$)	Lag time (day)
10%エフィナコナゾール液剤	6.53 ± 8.15	0.492 ± 0.588	1.71 ± 2.51
8%シクロピロクス ネイルラッカー剤	4.57 ± 6.89	0.760 ± 1.072	8.94 ± 1.63
5%アモロルフィン ネイルラッカー剤	NC	NC	NC

NC: 透過セルのレセプター液中の薬物濃度が全例で定量下限 (1ng/mL) 未満であったため、算出不可。
爪透過性の各パラメーターは、薬物濃度が定量下限未満の場合は 0 として 6 例の平均値±標準偏差で示した。ただし、Lag time は透過性が認められた 10%エフィナコナゾール液剤の 4 例及び 8%シクロピロクス ネイルラッカー剤の 3 例の平均値±標準偏差を示した。累積透過量は、各製剤適用後 14 日の値を示した。

④爪中濃度 (ヒト) ^{6, 7)}

日本人の爪真菌症*患者を対象とした臨床薬理試験 (KP-103-03 試験) において、5%又は 10%エフィナコナゾール液剤を趾爪に 28 日間反復滴下した際のエフィナコナゾールの爪中濃度を確認した。その結果、いずれの用量でもエフィナコナゾールの爪中濃度は白癬菌株の MIC の最高値 (治験実施時のデータでは $0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の抗真菌剤感受性試験法 M38-A2 に準拠して測定した最新の結果では $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以上であり、その平均値は MIC の 20,000 倍以上 ($0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ との比較では 40,000 倍以上) を示し、最低の爪中濃度を示した被験者でも、MIC 値の 200 倍以上 ($0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ との比較では 400 倍以上) の濃度であった。なお、罹患爪・健康爪別、及び爪の厚さが異なる第 1 趾・2 趾爪別に関わらず、いずれも爪中に MIC を十分に超える濃度で存在した。

※本剤の承認された効能・効果は「爪白癬」である。

表 VI-7 エフィナコナゾール 28 日間反復投与時（日本人患者）の第 1 趾爪の爪中濃度

薬剤濃度	週	被験者数	爪数	爪中濃度 (Mean±S.D.) (μ g/g)	最小値～最大値 (μ g/g)
5%	2 週	17	34	3,907.97±2,434.59	590.0～10,169.0
	4 週	17	34	5,640.38±3,172.86	1,430.0～15,520.0
	6 週	17	34	3,041.60±2,576.70	51.5～12,040.0
10%	2 週	23	46	5,866.78±5,123.06	1,600.0～30,630.0
	4 週	23	46	5,960.98±3,894.98	1,550.0～24,620.0
	6 週	23	46	3,141.29±3,156.72	29.2～13,355.0

表 VI-8 エフィナコナゾール 28 日間反復投与時（日本人患者）の第 1 趾爪の爪中濃度（罹患爪・健康爪別）

薬剤濃度	爪の種別	週	爪数	爪中濃度 (Mean±S.D.) (μ g/g)	最小値～最大値 (μ g/g)
5%	罹患爪	2 週	16	4,081.81±2,347.20	1,475.0～10,169.0
		4 週	16	5,594.69±2,915.27	2,525.0～11,755.0
		6 週	16	3,313.22±2,639.43	51.5～12,040.0
	健康爪	2 週	18	3,753.44±2,567.27	590.0～8,913.0
		4 週	18	5,681.00±3,469.76	1,430.0～15,520.0
		6 週	18	2,800.17±2,571.00	199.0～9,480.0
10%	罹患爪	2 週	26	5,311.88±4,013.24	1,600.0～17,905.0
		4 週	26	5,783.46±4,416.04	1,550.0～24,620.0
		6 週	26	3,162.43±3,402.46	29.2～13,355.0
	健康爪	2 週	20	6,588.15±6,324.53	2,110.0～30,630.0
		4 週	20	6,191.75±3,189.39	2,575.0～14,175.0
		6 週	20	3,113.80±2,892.60	146.0～11,090.0

表 VI-9 投与開始 28 日目の第 1 趾爪及び第 2 趾爪の爪中エフィナコナゾール濃度（日本人患者）

薬剤濃度	観察部位	被験者数	爪数	爪中濃度 (Mean±S.D.) (μ g/g)	最小値～最大値 (μ g/g)
5%	第 1 趾爪	17	34	5,640.38±3,172.86	1,430.0～15,520.0
	第 2 趾爪	17	34	5,627.65±2,999.97	1,195.0～14,680.0
10%	第 1 趾爪	23	46	5,960.98±3,894.98	1,550.0～24,620.0
	第 2 趾爪	23	46	7,187.74±3,956.34	2,040.0～21,706.0

3) 耐性獲得性 (*in vitro*)^{13, 18, 20)}

エフィナコナゾール存在下で 12 代継代培養した *T. rubrum* 6 株において、エフィナコナゾールに対する明らかな耐性は確認されなかった (MIC : 0.0039～0.031 μ g/mL)。

また、第Ⅲ相臨床試験においてエフィナコナゾール投与前に分離された *T. rubrum* 912 株及び *T. mentagrophytes* 71 株に対するエフィナコナゾールの MIC 範囲は、それぞれ $\leq 0.002 \sim 0.03 \mu$ g/mL 及び $\leq 0.002 \sim 0.06 \mu$ g/mL で、全ての株がエフィナコナゾールに高い感受性を示した。さらに、エフィナコナゾール投与終了時及び試験終了時には合計で *T. rubrum* 13 株が分離されたが、それらに対するエフィナコナゾールの MIC 範囲は、投与前の *T. rubrum* に対するエフィナコナゾールの MIC 範囲内にあり、エフィナコナゾールに対して高い感受性を保持していた。なお、投与終了時及び試験終了時に *T. mentagrophytes* 株は分離されなかった。

(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

本剤は爪白癬に罹患した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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 外国人を含む健康人における単回投与時の血漿中薬物動態 (KP-103-02 試験、DPSI-IDP-108-P1-02 試験)^{2,5)}

表 VII-1 エフィナコナゾール単回投与時 (健康人) の薬物動態パラメータ (Mean±S.D.)

実施国 (解析対象被験者数)	アメリカ (9)		
	日本 (28)	背部	趾爪
投与部位	背部	背部	趾爪
エフィナコナゾール投与量	56.9mg	200mg	40mg
Cmax (ng/mL)	0.684±0.204	1.914±1.756	0.382±0.387
AUCt (ng・hr/mL) *1	27.3±8.4	37.73±23.07	10.19±7.79
Tmax (hr)	22.4±4.9	12.00 (8.00-24.00) *2	24 (6.00-28.00) *2
T _{1/2} (hr)	—	20.62±6.79	—

*1: 塗布後、定量可能であった最終採取時刻までの AUC

*2: 中央値 (範囲)

2) 爪真菌症*患者における反復投与時の血漿中薬物動態

①日本人患者での 28 日間反復投与試験 (KP-103-03 試験)⁶⁾

表 VII-2 エフィナコナゾール 28 日間反復投与時 (日本人患者) の血漿中濃度

週	薬剤濃度	被験者数	濃度 (Mean±S.D.) (ng/mL)	最小値～最大値 (ng/mL)
2 週	5%	17	0.7010±0.6598	0.120～2.460
	10%	23	0.8808±0.5018	0.322～1.980
4 週	5%	17	0.7553±0.7212	0.236～3.130
	10%	23	1.3497±1.2256	0.355～6.070
6 週	5%	17	0.0178±0.0504	0.000～0.164
	10%	23	0.0270±0.0796	0.000～0.336

②外国人患者での 28 日間反復投与試験 (DPSI-IDP-108-P1-03 試験)⁸⁾

表 VII-3 エフィナコナゾール 28 日間反復投与時 (外国人患者) の薬物動態パラメータ

		1～2 日目	14～15 日目	28～29 日目
AUCt (ng・hr/mL)	被験者数	15	18	18
	mean±S.D.	1.79±2.041	10.29±5.903	12.15±6.912
	最小値～最大値	0.30～7.05	0.39～19.54	1.46～25.25
Cmax (ng/mL)	被験者数	18	18	18
	mean±S.D.	0.2261±0.17627	0.6149±0.29918	0.6688±0.36830
	最小値～最大値	0.000～0.670	0.136～0.988	0.184～1.470
Tmax (hr)	被験者数	15	18	18
	mean±S.D.	21.01±6.389	8.93±9.438	11.45±8.558
	最小値～最大値	6.03～24.00	0.00～24.00	0.00～24.00

注: 本試験では全ての被験者で 10%エフィナコナゾール溶液を治験薬として使用した。

③外国人患者での36週間反復投与試験 (DPSI-IDP-108-P2-01 試験)⁹⁾

表 VII-4 エフィナコナゾール 36 週間反復投与時 (外国人患者) の血漿中濃度

週	薬剤濃度	被験者数	検出された被験者数	濃度 (ng/mL) (Mean±S.D.)	最小値～最大値
初回投与前	5%	9	0	0.000±0.000	0.000～0.000
4週目		8	7	0.401±0.189	0.000～0.606
8週目		8	7	0.500±0.560	0.000～1.790
12週目		8	7	0.536±0.779	0.000～2.430
24週目		8	8	0.893±0.756	0.148～2.260
36週目/早期中止		9	7	0.411±0.441	0.000～1.440
追跡調査		8	2	0.120±0.280	0.000～0.797
初回投与前		10%	11	0	0.000±0.000
4週目	10		9	0.683±0.748	0.000～2.650
8週目	10		10	0.736±0.648	0.115～2.320
12週目	8		7	0.629±0.500	0.000～1.640
24週目	8		8	0.704±0.508	0.266～1.680
36週目/早期中止	9		9	0.749±0.674	0.242～2.280
追跡調査	7		0	0.000±0.000	0.000～0.000
初回投与前	10%半閉塞*		9	0	0.000±0.000
4週目		9	9	0.484±0.354	0.158～1.270
8週目		8	8	1.163±2.384	0.178～7.050
12週目		9	9	0.619±0.488	0.156～1.640
24週目		9	9	0.700±0.701	0.140～2.500
36週目/早期中止		9	9	0.734±0.491	0.102～1.570
追跡調査		8	1	0.016±0.046	0.000～0.130

*治験薬を塗布し、乾燥後に対象爪のみを半透性フィルムで覆い、その状態を一晩維持 (約 6～10 時間)

※本剤の承認された効能・効果は「爪白癬」である。

(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²¹⁾

in vitro 血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても 97%前後と高く、種差は認められなかった。ヒト血漿中の主な結合たん白種は血清アルブミンと推察された。

3. 吸 収

該当しない（本剤は爪白癬に罹患した爪に直接適用する外用剤である）。

患者に投与した臨床試験において確認された血漿中濃度については、「1 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

<参考：ヒト爪を用いた *in vitro* 透過性試験>

Franz 型透過セルを用い、¹⁴C-エフィナコナゾール 10%液剤をヒト爪に 55.1 μ L/cm² の割合で 1 日 1 回、計 28 回適用した結果、28 回適用後の透過率は 0.03%であり、透過率に爪に残存した放射能を合計した吸収率は 0.19%であった。また、¹⁴C-エフィナコナゾールの累積透過量は経時的に増加した。透過速度は適用後 18 日目ではほぼ一定値を示し、定常状態に達したと考えられた。適用後 18~28 日における透過速度の平均値は 1.40 μ g eq./cm²/day であった。また、ヒト爪における 28 回適用後の爪中濃度は 3.11mg eq./g であった²¹⁾。

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>

妊娠ラットに ¹⁴C-エフィナコナゾールを単回皮下投与 (1mg/kg) したとき、放射能の分布には性差又は妊娠による大きな変動はないこと、胎盤及び胎児への分布は特に高くないことが確認された。また、妊娠後期の母動物において、放射能は卵巣、乳腺及び羊膜に分布するが速やかに消失し、子宮及び羊水への分布の程度は低いことが示唆された²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳期のラットに ¹⁴C-エフィナコナゾールを単回皮下投与 (1mg/kg) したとき、乳汁中にエフィナコナゾールあるいはその代謝物が移行することが認められたが、母動物の血漿に比べて速やかに消失し、乳汁への残留性は低いものと推定された²¹⁾。

(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>

- ・ 雄性ラットに ^{14}C -エフィナコナゾール (10mg/kg) を単回経皮投与した結果では、投与後 1 時間で副腎と肝臓にやや低濃度の放射能が認められ、投与後 12~24 時間では肝臓が最も高かった。投与後 72 時間では全体的に組織内濃度は顕著に低下し、投与後 168 時間では肺、肝臓及び皮膚のみに微量の放射能が検出された。また、 ^{14}C -エフィナコナゾール (1mg/kg) を単回皮下投与後の組織内濃度は、投与後 1, 8 及び 24 時間では肝臓が最も高く、投与後 72 時間では全体的に組織内濃度は顕著に低下し、投与後 168 時間では肺、肝臓、腎臓及び皮膚のみに微量の放射能が検出された。さらに、 ^{14}C -エフィナコナゾール (1mg/kg) を 7 日間反復皮下投与後の組織内濃度は、単回投与時より若干高かったが、血漿中濃度の低下に伴って低下し、蓄積及び残留性は認められなかった²¹⁾。
- ・ 雄性ラットに ^{14}C -エフィナコナゾール (10mg/kg) を単回経皮投与後の全身オートラジオグラムでは、全時点において投与部位皮膚が最も高濃度であり、投与後 12 時間では大腸内容物にも高濃度の放射能が認められた。投与後 168 時間では投与部位皮膚のみに放射能が認められ、皮膚での高い貯留性が示された。雄性ラットに ^{14}C -エフィナコナゾール (1mg/kg) を単回皮下投与後の全身オートラジオグラムでは、投与後 1 時間で小腸内容物に、投与後 8 時間で大腸内容物に最も高濃度の放射能が認められた。投与後 168 時間ではいずれの組織においても放射能は認められなかった²¹⁾。
- ・ 雄性モルモットに ^{14}C -エフィナコナゾール (10mg/kg) を単回経皮投与後 24 時間の投与部位では、角質層を含む 300 μm 以内の皮膚組織に *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の MIC₉₀ を上回る 45 $\mu\text{g eq./g}$ 以上の放射能が分布し、投与後 48 時間後においてもほとんど低下せず、爪周縁部の皮膚における抗真菌作用を期待できる貯留性が推定された²¹⁾。
- ・ 2.5, 5 及び 10% ^{14}C -エフィナコナゾール液剤にヒト爪を浸漬後の爪中放射能濃度は 21 日まで経時的に上昇し、それ以降はそれぞれ製剤濃度に応じた濃度でほぼ平衡に達した (*in vitro*)²¹⁾。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

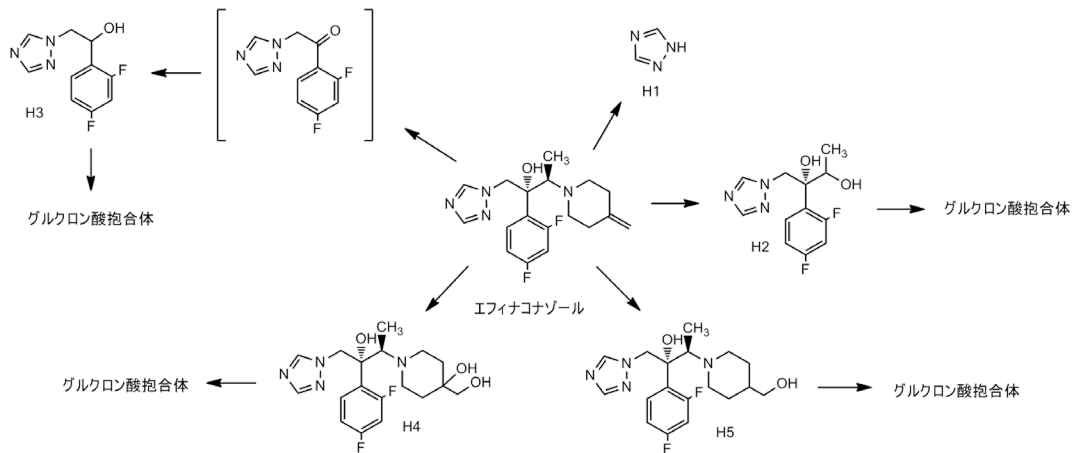
該当資料なし

<参考>

ラット及びイヌに対し ^{14}C -エフィナコナゾールを単回皮下投与した試験において、一次代謝物として H1, H2, H3, H4 及び H5 が認められた。しかし、尿及び胆汁中にエフィナコナゾールは認められなかった。したがって、エフィナコナゾールの全身クリアランスは、ほとんどが代謝によると推察された。

ラットの尿及び胆汁中代謝物を LC-MS/MS で分析し各代謝物の構造を推定した。また、ラットの血漿、組織、尿及び胆汁中代謝物の測定結果から次の代謝経路を推定した²¹⁾。

なお、本剤の臨床試験において血漿中に認められた代謝物は H3 及び H4 で、主に H3 であった^{8,9)}。



図VII-1 エフィナコゾールの推定代謝経路（ラット）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種²¹⁾

1) ヒト CYP 分子種の同定試験

ヒト肝ミクロソームにエフィナコゾールと各 CYP 分子種の選択的阻害剤を添加した試験の結果、多くの CYP 分子種において選択的阻害剤による代謝阻害が認められた。また、発現系 CYP 酵素を用いた試験の結果、多くの CYP 分子種がエフィナコゾールの代謝に関与しており、特に CYP2C19 と CYP3A4 の関与が高いことが示唆された (*in vitro*)。

2) 肝細胞を用いた代謝試験

ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの凍結肝細胞を使用した代謝試験では、反応開始後 30 分ではエフィナコゾール以外の代謝物では種を問わず H4 の割合が最も多かった。その後 4 時間まで反応させると、H2 及び H3 の割合が増加した。反応開始後 4 時間ではすべての種でエフィナコゾールはほぼ代謝され、消失速度の差はほとんどなかった。既知代謝物以外にも未同定の代謝物ピークが確認されたが、ヒト特異的な代謝物はなかった (*in vitro*)。

3) 酵素誘導試験

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験の結果、エフィナコゾールは 1,000nmol/L (348ng/mL) の濃度でもヒト CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導能はないものと考えられた。一方、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験の結果、エフィナコゾールは数 μ g/mL 以上の濃度でラット肝薬物代謝酵素誘導能を有することが確認された。また、ラットを用いた *in vivo* 酵素誘導試験（経口投与）においては、100mg/kg 以上の投与量でラット肝薬物代謝酵素誘導能を有する可能性が示唆された。

4) 酵素阻害試験（薬物動態学的薬物相互作用）

エフィナコゾール及び主代謝物 H3 の CYP 酵素活性に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用い検討した。その結果、エフィナコゾールは CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 を、代謝物 H3 は CYP2B6 を阻害することが確認された (*in vitro*)。

また、最も強い阻害の認められた CYP2C9（エフィナコゾール）及び CYP2B6（H3）について、薬物相互作用の可能性のある血漿中濃度を推定した。その結果、エフィナコゾール及び H3 の血漿中濃度がそれぞれ 45.3 及び 96.8ng/mL を超える場合、薬物相互作用を示す可能性があると予測されたが、臨床試験^{2,5,6,8,9)}におけるエフィナコゾール及び H3 の血漿中濃度は、予測値より十分低いことが確認されている。

(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¹³⁾

代謝物 (H2, H4, H5)、立体異性体 (エナンチオマー : 2*S*, 3*S* ジアステレオマー : 2*R*, 3*S* 及び 2*S*, 3*R*) 及び一部の類縁物質は *T. rubrum*、*T. mentagrophytes* 及び *C. albicans* の 3 菌種に対して抗真菌活性を示したが、その活性はエフィナコナゾールと比較すると 10 倍以上低かった。なお、本剤の臨床試験において血漿中に主に認められた代謝物 H3 については抗真菌活性が認められなかった (*in vitro*)。

(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

該当しない

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

- ・ 雄性ラットに ¹⁴C-エフィナコナゾール (10mg/kg) を単回経皮投与後、168 時間までに尿中に投与放射能の 8.4%、糞中へ 7.4% (合計 15.8%) が排泄された。また、¹⁴C-エフィナコナゾール (1mg/kg) を単回皮下投与後、168 時間までに尿及び糞中へ合計 97.6% の放射能が排泄され、7 日間反復皮下投与においても蓄積及び残留性は認められなかった。雄性イヌに ¹⁴C-エフィナコナゾール (1mg/kg) を単回皮下投与後の放射能の排泄率は、ラットと大差なかった²¹⁾。
- ・ 胆管カニューレションを施したラットに ¹⁴C-エフィナコナゾール (1mg/kg) を単回皮下投与後、24 時間までの胆汁、尿及び糞中に、それぞれ投与量の 58.1, 32.0 及び 3.0% (合計 93.2%) の放射能が排泄され、主排泄経路は胆汁を介する経路であると考えられた。また、投与後 8 時間までに排泄された胆汁を採取し、別のラットの十二指腸内に投与した結果、投与後 48 時間までに胆汁及び尿中へ合計 63.3% の放射能が排泄されたことから、胆汁中放射能の腸肝循環が確認された²¹⁾。

(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（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般的な使用上の注意の記載に準じて設定した。

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」参照

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」参照

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

副作用

第Ⅲ相試験（国際共同及び海外試験）における安全性評価対象例 1227 例（日本人患者 184 例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は 78 例（6.4%）であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎 26 例（2.1%）、水疱 18 例（1.5%）、紅斑 9 例（0.7%）、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各 7 例（0.6%）、爪甲脱落 4 例（0.3%）等であった。なお、日本人患者（184 例）での副作用発現症例は 17 例（9.2%）であり、その大部分は適用部位の皮膚炎 15 例（8.2%）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

副作用		
以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。		
頻度 分類	1%以上	0.10~1%未満
適用部位 (投与部位)	皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、そう痒、皮膚剥脱、異常感覚、爪甲脱落、 変色、湿疹
その他		鼻咽頭炎、頭痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用は次の通りである。

表 VIII-1 本剤の第Ⅲ相臨床試験において認められた副作用の一覧(承認時)

	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P3-01)		海外第Ⅲ相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P3-02)	合計
	全体 (653)	日本人 (184)	574	
安全性解析対象症例数				1227
副作用発現症例数 (%)	49 (7.5)	17 (9.2)	29 (5.1)	78 (6.4)
<心臓障害>	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
心室性期外収縮	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<眼障害>	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼炎	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
霧視	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
眼そう痒症	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<胃腸障害>	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
便秘	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<全身障害および投与局所様態>	42 (6.4)	17 (9.2)	21 (3.7)	63 (5.1)
適用部位皮膚炎	22 (3.4)	15 (8.2)	4 (0.7)	26 (2.1)
適用部位小水疱	12 (1.8)	1 (0.5)	6 (1.0)	18 (1.5)
適用部位紅斑	5 (0.8)	-	4 (0.7)	9 (0.7)
適用部位疼痛	3 (0.5)	-	4 (0.7)	7 (0.6)
適用部位腫脹	3 (0.5)	-	4 (0.7)	7 (0.6)
適用部位皮膚剥脱	3 (0.5)	-	4 (0.7)	7 (0.6)
適用部位そう痒感	4 (0.6)	-	2 (0.3)	6 (0.5)
適用部位異常感覚	2 (0.3)	-	2 (0.3)	4 (0.3)
適用部位刺激感	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.2)
適用部位変色	2 (0.3)	-	1 (0.2)	3 (0.2)
適用部位反応	1 (0.2)	-	1 (0.2)	2 (0.2)
適用部位湿疹	1 (0.2)	-	1 (0.2)	2 (0.2)
適用部位浮腫	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
適用部位丘疹	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
適用部位亀裂	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<感染症および寄生虫症>	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.3)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	-	1 (0.2)	2 (0.2)
迷路炎	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
上気道感染	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<臨床検査>	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)
血中 CPK 増加	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<筋骨格系および結合組織障害>	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.2)	-	0 (0.0)	1 (0.1)

(次ページに続く)

	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P3-01)		海外第Ⅲ相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P3-02)	合計
<神経系障害>	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.2)
頭痛	1 (0.2)	-	1 (0.2)	2 (0.2)
知覚過敏	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
<呼吸器、胸郭および縦隔障害>	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
咳嗽	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
<皮膚および皮下組織障害>	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.9)	9 (0.7)
爪甲脱落症	1 (0.2)	-	3 (0.5)	4 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.5)	-	1 (0.1)
爪床圧痛	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
水疱	1 (0.2)	-	-	1 (0.1)
湿疹	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
嵌入爪	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
そう痒症	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)
爪破損	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)

本表は MedDRA/J ver.12.1 を用い集計した。なお、< >内は SOC (器官別大分類)、その他は PT (基本語) で記載した。副作用発現率は副作用発現症例数を各試験の症例数で除算出した。また、日本人群は日本人での副作用発現症例数を日本人症例数 (184 例) で除算出した。
SOC ごとの被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合、1 名と扱った。また、PT ごとの被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合、1 名と扱った。

(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

表 VIII-2 第Ⅲ相臨床試験にて報告された副作用に対する内因性要因 (承認時)

地域 (安全性解析対象被験者数)		国際共同第Ⅲ相臨床試験						海外第Ⅲ相臨床試験	
		日本 (n=243)		アメリカ・カナダ (n=623)		全体 (n=866)		全体 (n=774)	
項目	塗布群	10%	基剤	10%	基剤	10%	基剤	10%	基剤
		合計*1		17 (9.2) n=184	0 (0.0) n=59	32 (6.8) n=469	5 (3.2) n=154	49 (7.5) n=653	5 (2.3) n=213
性別*1	男性	11 (9.1) n=121	0 (0.0) n=36	24 (6.6) n=365	5 (4.1) n=121	35 (7.2) n=486	5 (3.2) n=157	22(4.8) n=459	8 (4.9) n=163
	女性	6 (9.5) n=63	0 (0.0) n=23	8 (7.7) n=104	0 (0.0) n=33	14 (8.4) n=167	0 (0.0) n=56	7 (6.1) n=115	1 (2.7) n=37
年齢*1	非高齢者 (65 歳未満)	11 (7.8) n=141	0 (0.0) n=48	28 (6.6) n=426	3 (2.3) n=130	39 (6.9) n=567	3 (1.7) n=178	28 (5.6) n=498	9 (5.0) n=179
	高齢者 (65 歳以上)	6 (14.0) n=43	0 (0.0) n=11	4 (9.3) n=43	2 (8.3) n=24	10 (11.6) n=86	2 (5.7) n=35	1 (1.3) n=76	0 (0.0) n=21
肝機能*2	塗布前の AST と ALT の数値のいずれか一方が正常値上限×2.5 以上	0 (0.0) n=4	0 n=0	0 (0.0) n=3	0 n=0	0 (0.0) n=7	0 n=0	0 (0.0) n=6	0 (0.0) n=2
	上記以外	17 (9.4) n=180	0 (0.0) n=59	32 (6.9) n=466	5 (3.2) n=154	49 (7.6) n=646	5 (2.3) n=213	29 (5.1) n=567	9 (4.5) n=198
腎機能*2	塗布前の BUN が 25mg/dL 以上又はクレアチニンが 2mg/dL 以上	0 (0.0) n=3	0 n=0	0 (0.0) n=17	0 (0.0) n=6	0 (0.0) n=20	0 (0.0) n=6	1 (5.3) n=19	0 (0.0) n=7
	上記以外	17 (9.4) n=181	0 (0.0) n=59	32 (7.1) n=452	5 (3.4) n=148	49 (7.7) n=633	5 (2.4) n=207	28 (5.1) n=554	9 (4.7) n=193

上段…発現被験者数 (発現割合 (%))、下段…安全性解析対象被験者数

*1 安全性解析対象被験者数に対する副作用を発現した被験者数の割合

*2 治験薬塗布前に臨床検査を実施した被験者数に対する副作用を発現した被験者数の割合

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、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。
[妊娠中の投与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。]

(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がないことから設定した。
- (2) ヒト爪を用いた *in vitro* 透過試験及び第 I 相・第 II 相臨床試験の結果より、爪から全身へ移行する薬物量は極めて少ないと考えられるが、ラット皮下投与で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

11. 小児等への投与

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)

小児等を対象とした臨床試験は実施してい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

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その下の皮膚に存在するため、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) 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- (5) 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。
- (6) 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- (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) 保存及び使用の際には火気を避けること(「取扱い上の注意」の項参照)。

(解説)

- (1) 本剤は抗真菌薬であるため、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が認められない。また、一般的に趾爪と手指爪では爪の伸長スピードが異なり、同じ趾爪、手指

- 爪であっても伸長スピードに個人差があることが知られている。
(2) ~ (8)
本剤の適切な使用を促すため設定した。

15. その他の注意

該当しない

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¹³⁾

エフィナコナゾールの安全性薬理試験は、マウス、ラット及びイヌに皮下又は静脈内投与することにより実施した。また、hERG チャネル導入 HEK293 細胞、ウサギ及びモルモット由来組織を使用し、*in vitro* 試験を実施した。(試験項目等は次表参照)

表 IX-1 安全性薬理試験の概要

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	試験成績	
一般状態・自発運動量に及ぼす影響					
一般状態	マウス	1, 10, 100	皮下	100mg/kg で 3/6 例に発声	
自発運動量	マウス	1, 10, 100	皮下	影響なし	
中枢神経系に及ぼす影響					
睡眠	ヘキソバルビタール	マウス	皮下	1, 10, 100	睡眠時間：1mg/kg 以上で延長 入眠時間：影響なし
				0.1, 0.3, 1	影響なし
	チオペンタール	マウス	皮下	1, 10, 100	影響なし
痙攣	ペンテトラゾール協力	マウス	皮下	1, 10, 100	100mg/kg で協力傾向
	ペンテトラゾール拮抗				影響なし
	電撃誘発痙攣				影響なし
痛覚 (酢酸ライジング)	マウス	1, 10, 100	皮下	影響なし	
体温	ラット	1, 10, 100	皮下	影響なし	
循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響					
呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図	麻酔イヌ	0.3, 3, 30	静脈内	30mg/kg で呼吸数、心拍数、大腿動脈血流量の増加、血圧低下、1/4 例に心電図 R 波振幅の低下 (いずれも一過性)	
hERG 電流	HEK293 細胞	1, 10 (μ mol/L)	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L で 16.6%抑制 1 μ mol/L で 3.4%抑制	
		代謝物 H3 : 1, 10, 100 (μ mol/L)	<i>in vitro</i>	影響なし	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
摘出回腸	自動運動	ウサギ	1, 10, 100 (μ mol/L)	<i>in vitro</i>	100 μ mol/L で収縮力・頻度の抑制
	アセチルコリン収縮	モルモット	1, 10, 100 (μ mol/L)	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L 以上で収縮抑制
	ヒスタミン収縮				100 μ mol/L で収縮抑制
	塩化バリウム収縮				100 μ mol/L で収縮抑制
セロトニン収縮			10 μ mol/L 以上で収縮抑制		
消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響					
小腸炭末輸送能	マウス	1, 10, 100	皮下	影響なし	
尿量、尿 pH、尿中電解質	ラット	1, 10, 100	皮下	100mg/kg で、尿量、Na ⁺ 及び Cl ⁻ 量の減少、K ⁺ 量の減少傾向、pH 低下傾向	

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²²⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験における概略の致死量は、エフィナコナゾールの雌雄ラットへの経皮投与で雌雄ともに 2,000mg/kg 超、皮下投与で雌雄ともに 1,000mg/kg 超、雌雄イヌへの経皮投与で雌雄とも 800mg/kg 超と推定された。エフィナコナゾールに起因した全身症状は、ラットの経皮投与及び皮下投与、イヌの経皮投与ともに認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

表 IX-2 反復投与毒性試験の概要

動物種	投与経路・期間	被験物質	投与量	推定された無毒性量
ラット	経皮 1 ヶ月間	エフィナコナゾール	25, 100, 400mg/kg/日	投与部位：25mg/kg/日未満 全身：400mg/kg/日
イヌ			12.5, 50, 200mg/kg/日	投与部位：12.5mg/kg/日未満 全身：200mg/kg/日
ラット	経皮 6 ヶ月間	エフィナコナゾール液剤	3, 10, 30%液 (投与容量：0.5mL/kg)	投与部位：3%未満 全身：雄 3%、雌 30% (134mg/kg/日)
ミニブタ	経皮 1 ヶ月間		1, 10, 30%液 (投与容量：0.02mL/cm ²)	投与部位、全身共に 30% (約 200mg/kg/日)
ミニブタ	経皮 9 ヶ月間		1 (5), 10, 30%液* (投与容量：0.02mL/cm ²)	投与部位、全身共に 30% (約 150~200mg/kg/日)
ラット	皮下 1 ヶ月間	エフィナコナゾール	0.5, 5, 50mg/kg/日 (投与容量：2mL/kg)	0.5mg/kg/日
ラット	皮下 3 ヶ月間		3, 10, 30mg/kg/日 (投与容量：2mL/kg)	無毒性量：10mg/kg/日 最大耐量：30mg/kg/日
ラット	皮下 6 ヶ月間		3, 10, 40(30) mg/kg/日** (投与容量：2mL/kg)	10mg/kg/日

*：低用量群について投与 164 日目以降 1%から 5%に変更

**：高用量群について投与 92 日目以降 40mg/kg/日から 30 mg/kg/日に変更

1) 反復投与毒性試験の所見

① 1 ヶ月間反復経皮投与毒性試験 (ラット、イヌ)：

400mg/kg を投与した雌雄ラット及び 200mg/kg を投与した雌雄イヌとも、全身性の症状及び全身の器官及び組織の器質的変化は認められなかった。ラット及びイヌの投与部位の皮膚には軽度の刺激性変化が認められたが、休薬後速やかに回復した。

② エフィナコナゾール液剤の反復経皮投与毒性試験

・ 6 ヶ月間反復経皮投与毒性試験 (ラット)：

軽微な紅斑が 10%以上の投与群の雌雄で認められたが、休薬後には消失した。全身性の所見として、30%投与群の雄に体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。病理組織学的検査において肝小葉中間性の空胞化が 10%以上の投与群の雄で認められたが、アゾール系薬剤に共通した所見であると考えられた。投与期間終了後に 3%以上の投与群の雌雄で肝臓相対重量の増加が認められ、小葉中心性の肝細胞肥大が 10%以上の投与群の雄及び 3%以上の投与群の雌で認められた。これらはエフィナコナゾールによる肝薬物代謝酵素の誘導によるものと考えられた。

エフィナコナゾール及び代謝物 H3 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) は雌雄ともに用量の増加に応じて増加した。また、曝露量はエフィナコナゾールと比較し代謝物 H3 で著しく高値を示した。エフィナコナゾールの曝露量に性差はなかったが、代謝物 H3 は雌と比較し雄で数倍高かった。6 ヶ月間反復経皮投与時において、雄の無毒性量である 3%液剤投与によるエフィナコナゾール及び代謝物 H3 の AUC_{0-24h} は、それぞれ 1,970 ng・hr/mL 及び 11,500 ng・hr/mL であった。

・ 反復経皮投与毒性試験 (ミニブタ、1 ヶ月間、9 ヶ月間)：

いずれの試験においても雌雄の投与部位の皮膚に媒体に起因した刺激性変化が認められたが、全身性の症状及び全身の器官及び組織の毒性変化は認められなかった。エ

フィナコナゾール及び代謝物 H3 の全身曝露は、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} ともに用量の増加に伴って増加した。エフィナコナゾールの全身曝露には性差はなかったが、代謝物 H3 の全身曝露は雄で高かった。30%液剤投与群において、9 ヶ月間反復経皮投与時のエフィナコナゾールの AUC_{0-24h} は、雄で $4,817ng \cdot hr/mL$ 、雌で $5,693ng \cdot hr/mL$ であった。また、代謝物 H3 の AUC_{0-24h} は、雄で $5,845ng \cdot hr/mL$ 、雌で $3,705ng \cdot hr/mL$ であった。

③反復皮下投与毒性試験

・1 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（ラット）：

投与部位の観察では、 $5mg/kg$ 以上の投与群の雌雄に投与部皮膚の肥厚及び痂皮、さらに $50mg/kg$ 投与群の雌雄に結節が認められた。病理組織学的には、皮下に炎症性細胞浸潤、異物及び巨細胞が認められ、これらの投与部位の所見はエフィナコナゾールの刺激性に起因するものと考えられた。また、肝臓に小葉周辺性肝細胞の脂肪化の出現頻度が $5 mg/kg$ 以上の投与群の雌及び $50 mg/kg$ 投与群の雌雄で増加し、 $50mg/kg$ 投与群の雌雄でリン脂質値及び総コレステロール値の減少及び雌でコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

・3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（ラット）：

投与部位の観察では、媒体対照群を含む各投与群に投与部皮膚の肥厚及び裂瘡が認められ、用量に応じて観察頻度が増加した。また、 $30mg/kg$ 投与群の雄の体重増加抑制が認められた。剖検では、投与部位の主な所見として変色、痂皮、肥厚及び結節が、病理組織学的には、出血、ヘモジデリン色素沈着、潰瘍、裂瘡、皮下組織での線維化、鉍質沈着、壊死、浮腫、膿瘍及び嚢胞性間隙及び炎症が媒体対照群を含む各投与群に認められた。

・6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（ラット）：

媒体対照群を含む各投与群に死亡が認められ、媒体、3 及び $10 mg/kg$ 投与群の致死率は同程度であったが、 $40mg/kg$ 投与群の雄で増加した。剖検では、投与部位の変色、痂皮、肥厚及び結節が認められ、病理組織学的には、表皮の潰瘍と痂皮並びに皮下組織の出血、嚢胞性間隙、壊死、線維化、慢性炎症、鉍質沈着及び膿瘍が認められた。また、媒体対照群を含む各群において腹腔内の癒着及び脊髄の壊死が認められ、癒着は高用量群では高頻度で認められた。腹腔内の癒着や脊髄の壊死は本薬の投与過誤に起因した変化であると考えられた。体重推移及び摂餌量では、高用量群の雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。血漿中のエフィナコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} とも用量に応じて増加した。代謝物 H3 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄より雌で低かった。6 ヶ月間反復皮下投与時のエフィナコナゾールの AUC_{0-24h} は $10mg/kg$ 投与群の雄で $1,883ng \cdot hr/mL$ 及び雌で $1,668ng \cdot hr/mL$ 、代謝物 H3 の AUC_{0-24h} は $10mg/kg$ 投与群の雄で $17,080ng \cdot hr/mL$ 及び雌で $3,354ng \cdot hr/mL$ であった。

2) 臨床用量との比較

ミニブタの無毒性量（約 $150 \sim 200mg/kg/日$ ）におけるエフィナコナゾール及び代謝物 H3 の曝露量は、爪真菌症患者の 10 本の趾爪すべてに 10%エフィナコナゾール液剤 $0.42mL$ を 1 日 1 回、28 日間塗布したときの最大全身曝露量（それぞれ $25.25ng \cdot hr/mL$ 及び $141.49ng \cdot hr/mL$ ）⁸⁾ に比べて、それぞれ 208 倍及び 34 倍高値であった。ラット経皮投与の無毒性量（雄 $15mg/kg/日$ ）における全身曝露量も、それぞれ 78 倍及び 81 倍高値であった。

(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

雌雄ラットを用い、1, 5 及び $25mg/kg/日$ のエフィナコナゾールを皮下投与した。 $25mg/kg/日$ 群の雌では性周期の遅延傾向が認められたが、胎児発生毒性はなかった。親動物に対する一般毒性学的な無毒性量は $1mg/kg/日$ 、生殖機能に対する無毒性量は雄で $25mg/kg/日$ 、雌で $5mg/kg/日$ 、初期胚発生に対する無毒性量は $25mg/kg/日$ と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

- ・妊娠雌ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、2, 10 及び 50mg/kg/日のエフィナコナゾールを皮下投与した。妊娠動物において 50mg/kg/日群で体重増加抑制傾向及び摂餌量抑制、胚・胎児において 50mg/kg/日群で着床後死亡率及び胎盤重量の増加が認められた。胎盤の病理組織学的検査では 10mg/kg/日以上群で胎盤の器質的変化が認められた。本試験で認められた着床後死亡率の増加及び胎盤の変化はエストロゲンの合成阻害によるものと考えられた。妊娠動物の全身に対する無毒性量は 10mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2mg/kg/日と推定された。
- ・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、1, 5 及び 10mg/kg/日のエフィナコナゾールを皮下投与した。妊娠動物において 10mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量抑制が投与期間中に認められた。胚・胎児に対する毒性変化はすべての群で認められなかった。妊娠動物の全身に対する無毒性量は 5mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と推定された。

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

妊娠雌ラットを用い、1, 5 及び 25mg/kg/日のエフィナコナゾールを皮下投与した。25mg/kg/日投与群において、母動物の授乳期間中における体重減少と、出生児の周産期死亡率の増加及び生存産児数の減少が認められた。母動物に対する無毒性量は 5mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 25mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 5mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下とも陰性であった。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下でのエフィナコナゾールの短時間処理並びに 24 時間及び 48 時間の連続処理ともに染色体構造異常細胞及び数的異常細胞の増加はなかった。マウスを用いた小核試験では、1,000mg/kg の腹腔内投与で死亡が認められたため、500mg/kg を腹腔内投与した。末梢網状赤血球 1,000 個における小核を有する細胞の出現頻度は媒体対照群と同程度であった。これらの試験結果から、エフィナコナゾールに遺伝毒性はないと考えられた。

2) がん原性試験

- ・マウスを用いた 2 年間反復経皮投与がん原性試験では、3%, 10% 及び 30% エフィナコナゾール液剤 (80, 265 及び 795 mg/kg/日) を背部へ 0.1 mL/匹の容量で投与した。投与開始 25 週目までに、マウス背部で明らかな潰瘍性皮膚炎が媒体対照群を含む各投与群、特に 10 及び 30% 投与群で高頻度に認められたため、すべての群で同時期から 6 週間休薬した。投与開始から 31 週目に投与を再開したが、投与部位の刺激性軽減のため、すべての群で投与容量を 0.05mL/匹に変更し、刺激による死亡率が高かった 30% 投与群は投与濃度を 10% に変更し、評価対象から外した。投与部位では雌雄の 3% 及び 10% 投与群で軽微から軽度の紅斑が認められ、少数例では中等度から重度であった。媒体対照群でも投与中期までに軽微から軽度な紅斑が認められ、雄で強かった。体重推移では、媒体対照群及び無処置対照群と比べ、雄の 10% 投与群は 17~33 週に低値を示した。病理組織学的検査では、雌雄ともにエフィナコナゾールに起因したと考えられる腫瘍性病変は認められなかった。その他の病理組織学的所見では、媒体対照群と比べ、投与部位において表皮過形成、角化亢進、痂皮、亜急性/慢性の炎症反応、表皮下での肥満細胞の集簇が、雌雄の 3% 及び 10% 投与群で増加したが、用量に伴わない変化であった。これらの変化は媒体及びエフィナコナゾールの軽度の刺激に対する二次的反応であると考えられた。また、肝臓では小葉中心性肝細胞肥大が雄の 3% 及び 10% 並びに雌の 3% で認められ、エフィナコナゾールによる酵素誘導が示唆された。以上の結果、エフィナコナゾールはマウスに対してがん原性を有しないと判断した。

- ・エフィナコナゾールが全身におけるがんの発生を修飾する可能性を検討するため、ラットを用いた中期多臓器発がん性試験を実施した。イニシエーション処置（4週間）したラット背部に、3%、10%及び30%エフィナコナゾール液剤（5.3、17.8及び53.3mg/kg/日）を0.2mL/kgの容量で24週間投与した。投与期間中に死亡が発生したが、イニシエーション処置で惹起された悪性腫瘍による死亡でありエフィナコナゾールに起因する変化でないと判断した。投与部位では、雄の3%、10%及び30%投与群、雌の10%及び30%投与群で紅斑が認められた。投与部位の病理組織学的検査では、30%投与群の雄で投与部位の炎症が認められ、媒体対照群を含む全群で投与部位の過角化及び上皮の肥厚が観察された。腫瘍性病変としては、雄の30%投与群の食道で扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められた。これは間接的に経口摂取したエフィナコナゾール液剤の刺激性がイニシエーションされた食道上皮に加わったことによる変化であり、エフィナコナゾールの発がん修飾作用による変化ではないと考えられた。以上の結果、エフィナコナゾールはラットの全身諸器官に対する発がん修飾作用を有しないと判断した。

3) 局所刺激性試験

- ・雄性ウサギを用いた10%エフィナコナゾール液剤の皮膚一次刺激性試験では、正常皮膚に刺激性変化は認められなかったが、擦傷皮膚に紅斑及び浮腫が軽度の刺激性変化として観察された。
- ・雄性ウサギを用いた10%エフィナコナゾール液剤の眼粘膜一次刺激性試験では、軽度の刺激性が認められた。
- ・雌性ウサギを用いた媒体、3%及び10%エフィナコナゾール液剤の14日間皮膚累積刺激性試験では、いずれの投与群でも軽度から高度の紅斑と、軽微から軽度の浮腫が認められた。
- ・雄性モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization Test法）では、1%、5%及び20%のエフィナコナゾールで感作した結果、5%以上の濃度で陽性対照群に比べ軽度の陽性反応を示した。一方、雌性モルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test法）では、媒体、3%及び5%エフィナコナゾール液剤で感作した結果、皮膚感作性は認められなかった。
- ・雌性モルモットを用いた媒体、3%及び10%エフィナコナゾール液剤の皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験では、皮膚光毒性及び皮膚光感作性ともに陰性であった。

4) その他の試験

- ・性ホルモンへの影響
妊娠ラット（*in vivo*）及びラット卵巣ミクロソーム（*in vitro*）を用いてエストロゲン合成への影響を検討したところ、*in vivo*試験では着床後死亡率及び胎盤重量の増加が認められるとともに、血漿中エストロン量低下が認められた。また、*in vitro*試験ではエフィナコナゾール処理によりアロマターゼ活性阻害作用が認められ、そのIC₅₀は胚・胎児発生に関する試験で生殖発生毒性が認められた最高血漿中薬物濃度と同程度であった。以上より、ラットで認められた生殖発生毒性はアロマターゼ阻害作用に基づくエストロゲン合成阻害に起因した変化であると考えられた。
- ・不純物及び分解物の安全性評価
エフィナコナゾールの不純物及び分解物の遺伝毒性についてコンピュータ上のシミュレーションによるリスク評価を行った結果、いずれも遺伝毒性を有する構造を含まず、生体内で遺伝毒性を発現する可能性は極めて低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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（安定性試験結果に基づく）

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）

使用の際の注意：「VIII－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）開封後 12 週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

（3）本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。

（第一石油類 危険等級Ⅱ 水溶性 火気厳禁）

くすりのしおり：あり

使用説明書：あり（「XIII－1. その他の関連資料」の項参照）

（3）調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

3.56g（4mL）×5、10

7.12g（8mL）×5

7. 容器の材質

キャップ……………ポリプロピレン

中栓……………ポリプロピレン（前軸部）、ポリエステル（ハケ部）

ボトル……………ポリエチレン

ラベル……………ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

9. 国際誕生年月日

2013年10月2日（カナダ）

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：2014年7月4日

承認番号：22600AMX00739000

11. 薬価基準収載年月日

2014年9月2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（再審査期間中である。「14. 再審査期間」の項参照）

14. 再審査期間

2014年7月4日～2022年7月3日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

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
123652101	6290702Q1029	622365201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 渡辺 晋一 ほか：日本皮膚科学会雑誌, 119 (5) : 851~862, 2009
- 2) 日本人健康成人における第 I 相臨床試験 (KP-103-02) - 単回貼付時の皮膚刺激性・光感作性の検討と反復貼付時の皮膚刺激性の検討 - (社内資料)
- 3) 外国人健康成人における第 I 相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P1-01) - 反復貼付時の皮膚刺激性の検討 - (社内資料)
- 4) James Q Del Rosso, et al. : J Clin Aesthet Dermatol, 6(3) : 20-24, 2013
- 5) 外国人健康成人における第 I 相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P1-02) - 趾爪及び背部皮膚への塗布時の薬物動態の検討 - (社内資料)
- 6) 日本人爪真菌症患者における第 I 相臨床試験 (KP-103-03) - 爪塗布時の爪中薬物濃度の検討 - (社内資料)
- 7) Sakamoto M, et al. : J Drugs Dermatol, 13 (11) : 1388-1392, 2014
- 8) 外国人爪真菌症患者における第 I a 相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P1-03) - 爪塗布時の薬物動態の検討 - (社内資料)
- 9) Tschen EH, et al. : J Drugs Dermatol, 12 (2) : 186-192, 2013
- 10) 渡辺晋一 ほか：西日本皮膚, 77(3) : 256-264, 2015
- 11) Elewski BE, et al. : J Am Acad Dermatol, 68(4) : 600-608, 2013
- 12) 臨床的有効性 (社内資料)
- 13) エフィナコナゾールの薬理試験 (社内資料)
- 14) Tatsumi Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 57 (5) : 2405-2409, 2013
- 15) Borgers, M., et al. : Reviews of Infectious Diseases, 9 (Suppl 1) : S33~42, 1987
- 16) Osumi, M., et al. : Dermatologica, 169 (Suppl 1) : 19~32, 1984
- 17) 溜池あかね ほか：日本医真菌学会雑誌, 37 (4) : 251~261, 1996
- 18) Jo Siu WJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 57 (4) : 1610-1616, 2013
- 19) Sugiura K, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58 (7) : 3837-3842, 2014
- 20) Iwata A, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58 (8) : 4920-4922, 2014
- 21) エフィナコナゾールの薬物動態試験 (社内資料)
- 22) エフィナコナゾールの毒性試験 (社内資料)

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

2022年2月現在、米国、カナダ及び韓国などにおいて承認されている。

表 XII-1 主な外国における承認状況（2022年2月現在）

国名	米国	承認年月日	2014年6月6日
名称	JUBLIA®		
会社名	Baus ch Health US LLC		
効能・効果	<i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>T. mentagrophytes</i> に起因する趾爪の爪真菌症の治療		
用法・用量	容器と一体のハケを用い、感染した趾爪に1日1回48週投与すること。投与時には趾爪全体、爪郭、爪床、下爪皮、爪甲下が完全に覆われたか確認すること。 JUBLIAは局所へ投与する製剤であり、経口投与、点眼、経膈投与は行わないこと。		
国名	カナダ	承認年月日	2013年10月2日
名称	JUBLIA®		
会社名	Bausch Health, Canada Inc.		
効能・効果	<i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>T. mentagrophytes</i> に起因する爪半月以外の軽度から中等度の趾爪の爪真菌症の治療		
用法・用量	<p>用法用量に関する留意事項 JUBLIAを用い爪真菌症の治療をする際、デブリードマンは不要である。連日投与しても薬剤は爪表面に残らないため、前に塗った薬剤を取り除く必要はない。患者は4週間ごとに趾爪を切り、切った爪は捨てること。感染していない趾爪は感染爪を切る前に切ること。</p> <p>推奨される用法用量 JUBLIAは1日1回（就寝前が望ましい）投与すること。感染した趾爪に本剤1滴を塗布すること。感染した趾爪が大きい場合は、2滴塗布すること。 真菌学的治癒が達成されてから、完全治癒するまで数か月かかることがある。健全な爪が伸びてくるのに必要な時間に起因する。</p> <p>塗布を忘れた場合 医師は重症度に基づき適切に判断する。</p> <p>投与方法 容器と一体のハケを用い、1日1回（就寝前が望ましい）感染した趾爪に投与すること。趾爪全体、爪郭、爪床、下爪皮、爪甲下を完全に覆うように塗布すること。 清潔な乾いた爪に塗布すること。塗布した部分がベッドシーツや靴下、他の衣類に接触する前によく乾かすこと。</p>		
国名	韓国	承認年月日	2017年5月16日
名称	JUBLIA®		
会社名	Dong-A ST Co., Ltd.（東亜ST株式会社）		
効能・効果	皮膚糸状菌による爪甲(手足の爪)真菌症		
用法・用量	1日1回感染した手足の爪全体に塗る。 この薬は外用であり目、経口、膈内に使用してはならない。手足の爪および隣接した皮膚へのみ使用する。 この薬を塗る前に手足の爪をきれいに洗った後で完全に乾燥させる。フタを開きボトルを下に傾けてブラシ全体に溶液が染み込むようにする。手足の爪と皮膚が触れ合っている部分など手足の爪全体をブラシを使用して塗る。このとき、ボトルの側面を強く押ししたり手足の爪にブラシを強く押しついたり擦ったりしない。塗った後には完全に乾燥させる。使用後にはフタを最後まで回して閉める。		

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等への投与に関する海外情報

エフィナコナゾール製剤の米国添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年4月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of JUBLIA were established in patients 6 years and older. Use of JUBLIA in these age groups is supported by evidence from well-controlled trials in adults with additional data from an open-label safety study in 60 pediatric subject ages 6 to 17 (including a pharmacokinetic study in 17 subjects 12 years to less than 17 years old) [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Safety and effectiveness of JUBLIA in pediatric subjects under 6 years of age have not been established.</p>

なお、本剤の本邦における「小児等への投与に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

- ・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）。

XIII. 備考

1. その他の関連資料

(1) 提供用資料

患者向け使用説明書：

クレナフィン[®]爪外用液10%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。

3 爪と皮膚の境目にも、薬液を塗ってください。
※刺激を感じることもあるので、皮膚についた薬液は、ティッシュペーパーや綿棒等でふき取ってください。

1 容器を下に向け、薬液をハケにしみ込ませてください。
※このとき、薬液が出過ぎることがあるので、ボトルの側面を押さないでください。

2 1日1回、爪全体にハケで薬液を塗ってください。
※このとき、ボトルの側面を押さないでください。また、ハケを爪に強く押し付けしないでください。

4 使用後はしっかりとキャップをしめてください。

5 容器の外側についた薬液は、ふき取ってください。

(裏面も必ずお読みください) →

クレナフィン[®]爪外用液10% 使用するときの注意していただきたいこと

- 全般的な注意事項**
- 目に入らないよう注意し、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。
 - 治療中の爪に化粧品等を使用しないでください。
 - この薬は病気の爪にハケで直接塗る薬です。ハケを爪に強く押し付けると、ハケが変形し塗りにくくなる可能性がありますので、強く押し付けしないでください。
 - 開封後12週間経過した場合は、残液を使わないでください。
- 使用前**
- 入浴やシャワー等の後にこの薬を使う際は、水気をふき取ってから使用してください。
 - 必要に応じ、やすりや爪切り等で薬を塗る爪の手入れをしてください。
- 使用時**
- 可燃性の液体を含むため、使用時は火気を避けてください。
 - 刺激を感じることもあるので、皮膚についた薬液はティッシュペーパーや綿棒等で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、寝具や衣服に触れる前に乾かしてください。
 - 使用後はしっかりとキャップをしめ、直射日光や火気を避け室温で保存してください。
 - 容器の外側についた薬液は、着色することがあるのでふき取ってください。(容器外側に色がついていても、薬はそのまま継続して使用できます。)
- きちんと治すために、ご理解いただきたいこと**
- この薬は爪の真菌に作用する薬です。一旦変化した爪の見た目を改善するものではないので、病気の爪が新しい爪に生えかわるまで根気よく治療を続けてください。
※ 爪が生えかわるには、半年から1年程かかると言われてています。

(2) GS1 コード

包装	GS1 コード	
	販売包装単位	調剤包装単位
3.56g (4mL) ×5	(01)14987042 136023	(01)04987042 136514
3.56g (4mL) ×10	(01)14987042 136047	(01)04987042 136514
7.12g (8mL) ×5	(01)14987042 136108	(01)04987042 136521

