

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

爪白癬治療剤

ルリコナゾール外用液

ルコナック[®] 爪外用液5%LUCONAC[®] Solution 5%

剤形	外用液剤（爪専用）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中にルリコナゾール50mgを含有する
一般名	和名：ルリコナゾール（JAN） 洋名：Luliconazole（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年1月22日/2020年1月22日（容器変更による） 薬価基準収載年月日：2016年4月20日 販売開始年月日：2016年4月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：佐藤製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	佐藤製薬株式会社 医薬事業部 フリーダイヤル 0120-310-656 医療関係者向けホームページ https://medinfo-sato.com/top.html

本IFは2022年10月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	10
6. RMP の概要.....	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 販売名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	17
2. 一般名.....	3	2. 薬理作用.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	21
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	1. 血中濃度の推移.....	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	21
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	22
III. 有効成分に関する項目	4	4. 吸収.....	22
1. 物理化学的性質.....	4	5. 分布.....	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	6. 代謝.....	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	7. 排泄.....	24
		8. トランスポーターに関する情報.....	25
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率.....	25
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者.....	25
2. 製剤の組成.....	6	11. その他.....	25
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6		
4. 力価.....	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	1. 警告内容とその理由.....	26
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	26
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	26
9. 溶出性.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	26
10. 容器・包装.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	26
11. 別途提供される資材類.....	8	7. 相互作用.....	27
12. その他.....	8	8. 副作用.....	27
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
		10. 過量投与.....	29
		11. 適用上の注意.....	29
		12. その他の注意.....	29

IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	35
9. 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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
XIII. 備考	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	39
2. その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

本剤（商品名 ルコナック®爪外用液 5%）は爪表面から爪深部までの爪全層に分布し、爪深部に到達したルリコナゾールは皮膚糸状菌に対して MIC を上回る薬物濃度であることが確認された¹⁾。

臨床試験として、安全性試験、薬物動態試験、爪白癬患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、有効性及び安全性を確認し、佐藤製薬株式会社が 2015年2月に承認申請を行い、2016年1月22日に承認された。その後、マーカ型容器への変更を検討し、2020年1月22日に一部変更承認を取得した。

なお、再審査期間を終了し、2021年9月にカテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）との再審査結果通知が発出された。

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

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ルリコナゾールを含有した爪白癬治療剤であり、1日1回の塗布で効果を発揮する（「V. 治療に関する項目」を参照すること）。
- (2) 爪白癬の原因真菌である皮膚糸状菌（トリコフィトン属）に対し、優れた抗真菌活性（MIC・MCC）を示す（*in vitro*）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照すること）。
- (3) 爪への浸透性に優れており、爪全層で高い薬物濃度*1を示し、抗真菌活性が認められた（*in vitro*）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照すること）。
- (4) 爪白癬患者における爪中薬物濃度は、投与1週後から高い薬物濃度*1を示し、投与終了4週間においてもMICを上回る薬物濃度が維持された（「VII. 4. 吸収」を参照すること）。
- (5) 爪白癬患者を対象とした国内第III相臨床試験において、塗布開始48週間における治癒率*2は14.9%であった（「V. 5. (4) 検証的試験」を参照すること）。
- (6) 国内臨床試験において本剤が投与された242例中、副作用の発現症例は44例（18.2%）であった。主な副作用は投与部位の局所性のものであり、皮膚乾燥13例（5.4%）、接触皮膚炎10例（4.1%）、爪囲炎8例（3.3%）、湿疹6例（2.5%）、皮膚炎、皮膚刺激、乾燥症各3例（1.2%）等であった（承認時）（「VIII. 8. 副作用」を参照すること）。

*1 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する MIC₉₀ : 0.00098 µg/mL (*in vitro*)

*2 爪甲混濁部が完全に消失（臨床的治癒）し、かつ直接鏡検にて白癬菌が陰性（真菌学的治癒）であった割合。

3. 製品の製剤学的特性

塗りやすく、耐久性のあるマーカー型の容器を開発した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルコナック®瓜外用液 5%

(2) 洋名

LUCONAC® Solution 5%

(3) 名称の由来

一般名であるルリコナゾールより命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ルリコナゾール（JAN）

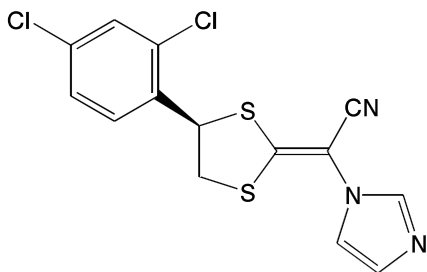
(2) 洋名（命名法）

Luliconazole（JAN、INN）

(3) ステム

ミコナゾール系の合成抗真菌薬：-conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₉Cl₂N₃S₂

分子量：354.28

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

化合物番号：NND-502

化合物番号／治験番号：SKN-08、PR-2699

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色から淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

(測定温度：20°C)

溶媒	1 g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.5~1.6	溶けやすい
アセトン	7	溶けやすい
メタノール	16~17	やや溶けやすい
アセトニトリル	21~22	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	42~43	やや溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

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

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：150~153°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.65

(6) 分配係数

(測定温度：20°C)

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

(7) その他の主な示性値

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

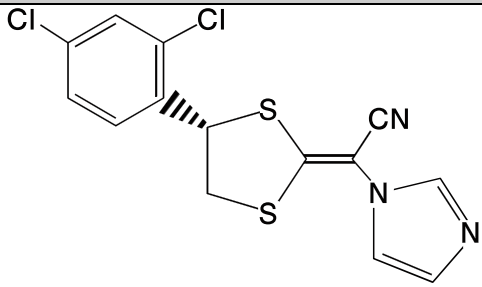
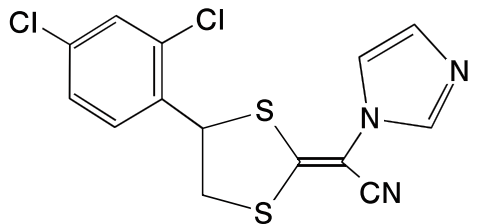
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-27.0~-32.0° (乾燥後、0.5 g、アセトン、10 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

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

(2) 主な類縁物質

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：1) 呈色反応

2) 炎色反応試験 (2) (ハロゲン化合物の炎色反応)

3) 紫外可視吸光度測定法

4) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

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

外用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：微黄色澄明の液剤であり、特有のにおいがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重：約 0.87

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルコナック爪外用液 5%
有効成分	1 g 中ルリコナゾール 50 mg
添加剤	N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸、ポビドン、無水エタノール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

化学物質全体による

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 2. (2) 主な類縁物質」を参照すること。

6. 製剤の各種条件下における安定性

新容器（マーカー型）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C/75%RH	プラスチック製容器	6 ヶ月	規格内

参考：旧容器（プッシュ型）

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

※40°C、6 時間→0°C、12 時間→40°C、6 時間を繰り返す

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

3.5 g (4 mL) ×5 本、3.5 g (4 mL) ×10 本（プラスチック容器）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ、容器：ポリプロピレン

中栓：（本体：ポリエチレン、塗布部：ポリエステル）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

(1) 製剤中の有効成分の確認試験法

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

(2) 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[17.1.1 参照]

(解説)

5.1 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。

5.2 本剤の第III相臨床試験では「爪甲混濁部面積比 20～50%の爪白癬患者」を選択基準としており、爪甲混濁部面積比が 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1回罹患爪全体に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

in vitro ヒト爪白癬モデルを用いた検討において、ルリコナゾール 0～5%の濃度範囲で、生菌量の指標である ATP 量の濃度依存的な減少が確認された。

また、ヒト爪にルリコナゾール製剤塗布後の爪中ルリコナゾール濃度を検討した *in vitro* 試験において、製剤中のルリコナゾール濃度が 3%以上で爪甲側の爪中濃度はほぼ一定となり、製剤中濃度 0.2～7.5%の範囲で爪深部側の爪中濃度の濃度依存的な増加が確認された。

さらに、健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（PR2699NL-P1-02 試験）において、ルリコナゾール 5%製剤（本剤）1日1回7日間反復塗布時の安全性が確認された。

以上より、本剤のルリコナゾール含有濃度を 5%、用法を 1日1回塗布することと設定し、爪白癬患者を対象とした第III相臨床試験（SKN-08-01 試験）を実施し、基剤に対する本剤の優越性が検証されたこと、及び本剤塗布時の安全性に特段の懸念はないと考えられたことから、本剤の推奨用法・用量を「1日1回罹患爪全体に塗布する」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

(解説)

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	目的	試験デザイン	投与方法、投与経路、投与部位	被験者(例数)	投与期間
第I相 試験番号： PR2699NL-P1-01 (評価資料)	正常皮膚に対する安全性の確認	非盲検試験	本剤及び基剤各 20 μ L を上背部の左右に塗布	健康成人男性 (24)	単回塗布
第I相 試験番号： PR2699NL-P1-02 (評価資料)	健康成人での単回及び反復塗布における薬物動態の確認及び忍容性の検討	非盲検試験	本剤を手足爪 20 本に総量 140 μ L を 1 日 1 回塗布	健康成人男性 <単回> (6) <反復> (6)	<単回> 単回塗布 <反復> 反復塗布 (7 日間)
第I相 試験番号： SKN-08-03 (評価資料)	爪白癬患者での爪中への薬物移行性の確認	非盲検試験	本剤を第 1 趾爪に 1 日 1 回塗布	爪白癬患者 (12)	反復塗布 (5 週間)
第III相 試験番号： SKN-08-01 (評価資料)	爪白癬患者での有効性及び安全性の基剤対照比較検討	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤及び基剤を第 1 趾爪に 1 日 1 回塗布	爪白癬患者 (293)	反復塗布 (48 週間)

(2) 臨床薬理試験

皮膚安全性試験 (PR2699NL-P1-01 試験)²⁾

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

1) 蕁麻疹性の判定 (蕁麻疹の有無)

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

2) 皮膚刺激性の判定

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

3) 光毒性の判定

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

(3) 用量反応探索試験

該当しない

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（SKN-08-01 試験）^{3) 4)}

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

※LAMP：遺伝子増幅法の一つ

結果

<有効性>

【主要評価項目】

塗布開始48週後の爪白癬治癒率

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

塗布開始48週後の治癒率

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

【副次評価項目】

①試験対象罹患爪の爪甲健全部面積比増加率

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

爪甲健全部面積比増加率

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

②試験対象罹患爪の爪甲健全部面積の変化量

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

爪甲健全部面積の変化量

時期	投与群	症例数	平均値 (mm ²)	標準偏差	Student-t検定	
					統計量	p 値
薬剤塗布 開始12週後	本剤群	192	9.42	49.04	1.218	$p=0.224$
	基剤群	98	2.15	46.25		
薬剤塗布 開始24週後	本剤群	187	7.20	55.87	0.662	$p=0.508$
	基剤群	94	2.52	55.98		
薬剤塗布 開始36週後	本剤群	178	6.65	59.25	1.037	$p=0.301$
	基剤群	93	-1.20	58.90		
薬剤塗布 開始48週後	本剤群	174	14.30	64.19	2.146	$p=0.033$
	基剤群	93	-3.31	63.29		

③試験対象罹患爪の直接鏡検陰性化率

直接鏡検法を用いて、同意取得時、薬剤塗布開始12、24、36及び48週後における

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

直接鏡検陰性化率

症例数 (%)

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

④試験対象罹患爪のLAMP法による白癬菌陰性化率

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

LAMP法による白癬菌陰性化率

症例数 (%)

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

⑤試験対象罹患爪の爪甲混濁部面積比減少率

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

爪甲混濁部面積比減少率

症例数 (%)

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

	<p>⑥後観察期間（4週）終了後における治癒症例対象爪の爪白癬再発率 投与終了後4週間目（52週目）において、本剤群及び基剤群ともに再発は認められなかった。</p> <p><安全性> 副作用は、本剤群194例中44例（22.7%）、基剤群99例中4例（4.0%）であった。主な副作用は、本剤群では皮膚乾燥13例（6.7%）、接触皮膚炎10例（5.2%）、爪囲炎8例（4.1%）等、基剤群では皮膚乾燥2例（2.0%）、爪裂離、乾燥症及び接触皮膚炎が各1例（1.0%）であった。 投与中止に至った副作用は、本剤群で8例（4.1%）に認められた。その内訳は接触皮膚炎3例（1.5%）、爪裂離2例（1.0%）、爪囲炎、皮膚炎、湿疹が各1例（0.5%）であった。基剤群では認められなかった。死亡及びその他の重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。</p>
--	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

使用成績調査の概要

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。																																	
調査方法	中央登録方式																																	
対象患者	KOH直接鏡検又は真菌培養検査等により爪白癬と確定診断され、かつ、本剤を初めて使用する爪白癬患者																																	
症例数	収集症例数：1,480例 [目標症例数：1,000例（安全性解析対象）] 安全性解析対象症例数：1,202例 有効性解析対象症例数：1,131例																																	
調査期間等	実施期間：平成28年4月～平成31年4月 観察期間：本剤使用開始日から治癒を認めるまで、最長78週間																																	
安全性検討事項	該当なし																																	
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性																																	
調査結果	<p><安全性></p> <p>副作用は1,202例中66例（5.5%）に認められた。主な副作用（基本語別で2件以上）は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">使用成績調査における主な副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>副作用等の種類</th> <th colspan="2">副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td> 爪囲炎</td> <td>4</td> <td>(0.3)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>54</td> <td>(4.5)</td> </tr> <tr> <td> 接触皮膚炎</td> <td>35</td> <td>(2.9)</td> </tr> <tr> <td> 爪変色</td> <td>14</td> <td>(1.2)</td> </tr> <tr> <td> 爪の障害</td> <td>2</td> <td>(0.2)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>8</td> <td>(0.7)</td> </tr> <tr> <td> 適用部位皮膚炎</td> <td>2</td> <td>(0.2)</td> </tr> <tr> <td> 適用部位紅斑</td> <td>2</td> <td>(0.2)</td> </tr> <tr> <td> 適用部位乾燥</td> <td>3</td> <td>(0.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version 22.1</p> <p><有効性></p> <p>本調査の有効性解析対象症例のうち、爪白癬が治癒*1した症例の割合（爪白癬治癒率）は7.5%（85/1,131例）であった。本剤投与開始後の各評価時期における臨床的有效率*2は、2カ月、6カ月、12カ月、18カ月の時点でそれぞれ12.4%（104/841例）、42.5%（268/631例）、62.7%（190/303例）、73.1%（76/104例）であり、有効性解析対象1,131例の最終観察時点における臨床的有效率は48.2%（545/1,131例）であった。</p> <p>*1:使用成績調査では、爪甲混濁部の消失、及びKOH直接鏡検又は真菌培養検査等における皮膚糸状菌要素陰性が確認された状態と定義した。</p> <p>*2:使用成績調査で「臨床的有效」とは、各評価時点において爪甲混濁部面積減少率50%以上が確認された状態と定義した。臨床的有效率は、各評価時点で爪甲混濁部面積割合が得られた症例のうち「臨床的有效」が認められた症例の割合（%）。</p>	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)		感染症および寄生虫症	4	(0.3)	爪囲炎	4	(0.3)	皮膚および皮下組織障害	54	(4.5)	接触皮膚炎	35	(2.9)	爪変色	14	(1.2)	爪の障害	2	(0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.7)	適用部位皮膚炎	2	(0.2)	適用部位紅斑	2	(0.2)	適用部位乾燥	3	(0.2)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)																																	
感染症および寄生虫症	4	(0.3)																																
爪囲炎	4	(0.3)																																
皮膚および皮下組織障害	54	(4.5)																																
接触皮膚炎	35	(2.9)																																
爪変色	14	(1.2)																																
爪の障害	2	(0.2)																																
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(0.7)																																
適用部位皮膚炎	2	(0.2)																																
適用部位紅斑	2	(0.2)																																
適用部位乾燥	3	(0.2)																																

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

- (7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アゾール系（イミダゾール及びトリアゾール系）抗真菌薬

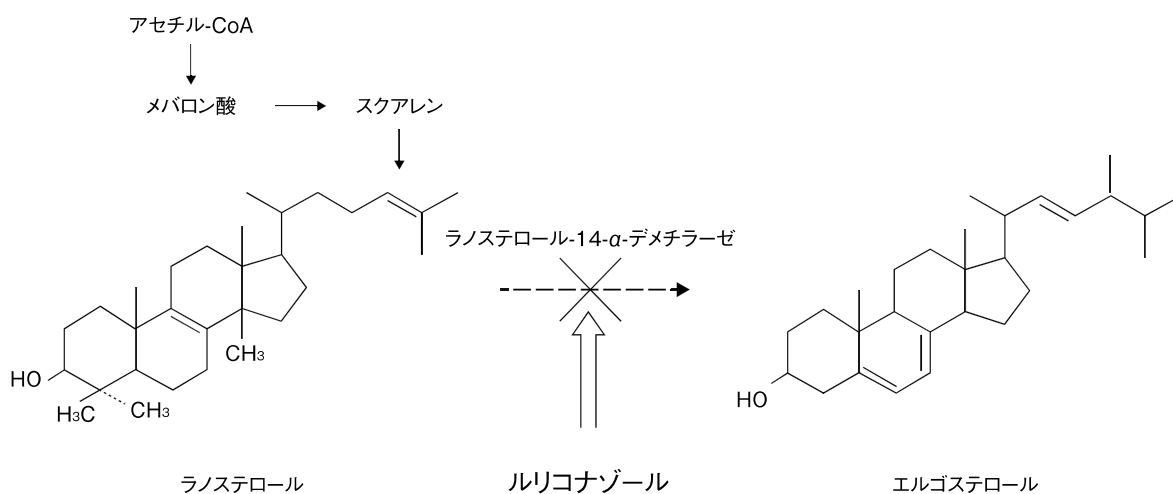
一般名：エフィナコナゾール、イトラコナゾール、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

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



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌活性

① 皮膚糸状菌の保存株及び臨床新鮮分離株に対する抗真菌活性 (*in vitro*)^{6) 7)}

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

皮膚糸状菌の保存株及び臨床新鮮分離株に対する抗真菌活性

保存株			
試験菌種		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
菌株数		9株	10株
MIC (µg/mL)	範囲	0.00024~0.001	0.0005~0.002
	MIC ₉₀	N.C.	0.002
菌株数		10株	10株
MCC (µg/mL)	範囲	0.00031~0.010	0.0025~0.010
	MCC ₉₀	0.005	0.01
臨床新鮮分離株			
試験菌種		<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
菌株数		59株	26株
MIC (µg/mL)	範囲	0.00012~0.004	0.00024~0.002
	MIC ₉₀	0.001	0.001

試験方法：日本医真菌学会提案標準法に準じて行った。

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

MCC：最小殺菌濃度、MCC₉₀：90%の菌株を殺菌する最小薬物濃度

N.C.：算出せず

②既存抗真菌薬（6種）の皮膚糸状菌に対する抗真菌活性（*in vitro*）⁸⁾

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

既存抗真菌薬の皮膚糸状菌に対する抗真菌活性

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

LLCZ：ルリコナゾール LCZ：ラノコナゾール BFZ：ビホナゾール EFCZ：エフィナコナゾール

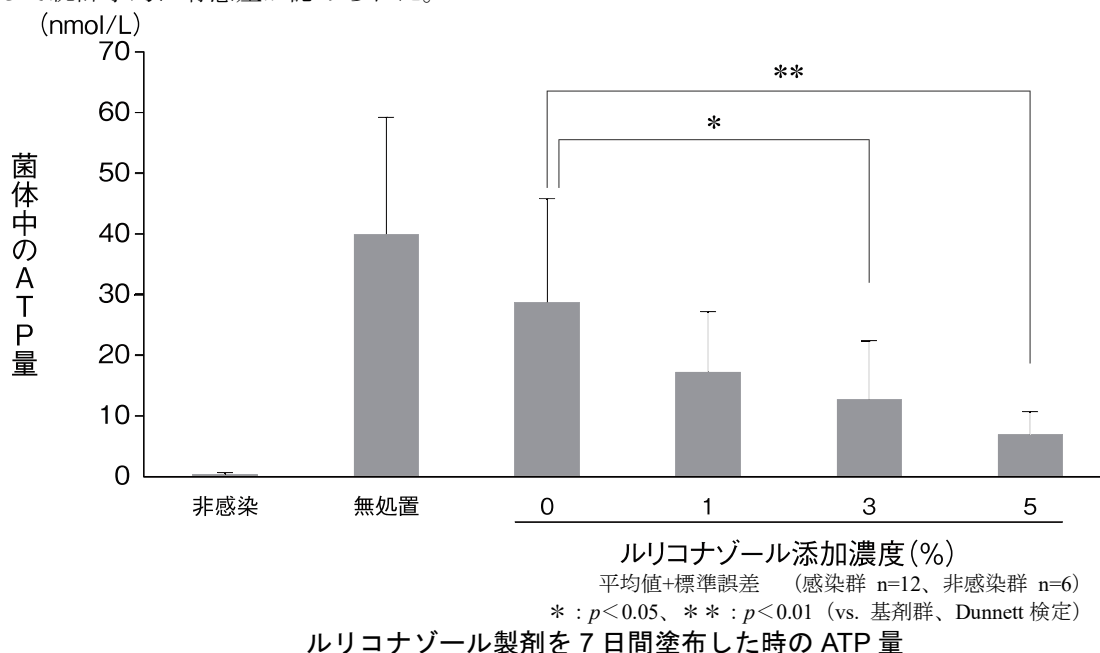
TBF：テルピナフィン塩酸塩 NAF：ナフチフィン塩酸塩（本邦未発売） LNF：リラナフタート

2) 爪における抗真菌活性

①ヒト爪白癬モデルを用いた薬効試験（*in vitro*）⁹⁾

ヒト爪の爪床側に *T. mentagrophytes* を感染させた *in vitro* ヒト爪白癬モデルを用いて、ルリコナゾール爪外用液の薬効を生菌に由来する ATP 量を指標として評価した。爪甲側より 0%（基剤）、1%、3%及び 5%（本剤）ルリコナゾール製剤 15.9 µg/cm² を 1 日 1 回 7 日間塗布した。

最終塗布の翌日に爪サンプル中の ATP 量を定量したところ、ルリコナゾールの濃度依存的に ATP 量の減少が認められた。また、3%及び5%（本剤）ルリコナゾール製剤において基剤に対して統計学的に有意差が認められた。



② ヒト爪スライスを用いた阻止円法による薬効試験 (in vitro) ¹⁾

Franz 型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に、本剤及びシクロピロックスネイルラッカー（本邦未発売） $15.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を1日1回14日間塗布したサンプルより、 $25 \mu\text{m}$ の厚さで連続切片を作製した（以下切片を爪スライスと記載）。*T. rubrum* を被験菌とした含菌平板培地に爪スライスを乗せ、阻止円形成の有無を確認した。

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

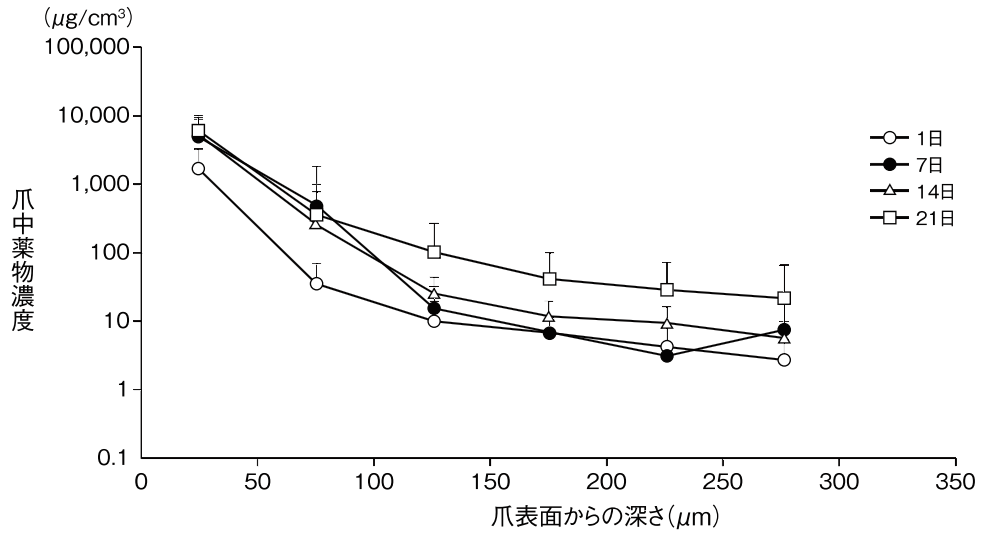
ヒト爪スライスを用いた阻止円法による薬効試験結果

試験群	症例数	平均阻止円形成率	Student-t 検定
本剤	8	67.5%	$p < 0.01$
シクロピロックスネイルラッカー8%	8	7.6%	

3) 爪における動態 ¹⁾

① ヒト爪を用いた爪中薬物濃度分布試験 (in vitro)

Franz 型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に本剤を $15.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ずつ1日、7日、14日及び21日間塗布した際の爪中薬物分布を測定した。その結果、爪に投与されたルリコナゾールは速やかに浸透して投与翌日には爪甲の最深部で MIC を上回り、投与期間に依存した爪中薬物濃度の上昇が認められた。

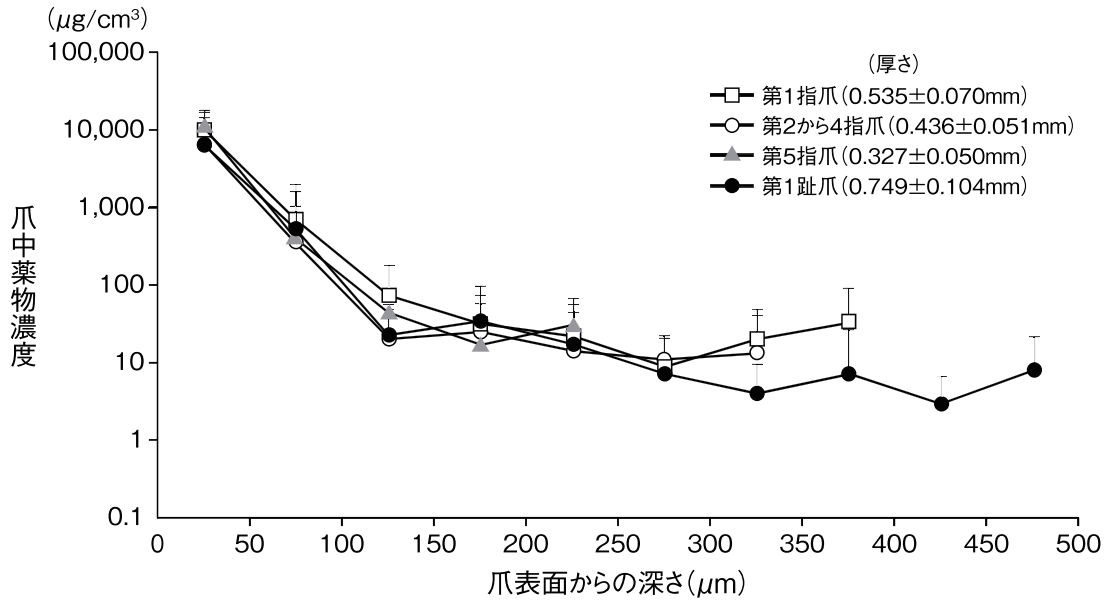


平均値+標準偏差
(n=10)

投与日数別にみた爪中薬物濃度

②ヒト爪を用いた爪中薬物濃度分布試験 (in vitro)

Franz 型セルを用いて、ヒト爪の爪甲側に本剤を $15.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ずつ 14 日塗布した際の爪中薬物濃度を測定し、爪の厚さによる違いを検討した。その結果、爪中薬物濃度は爪の厚さによる違いは認められず、第 1 趾爪のような厚い爪でも爪甲の深部まで薬物が高濃度で浸透していることが確認された。



平均値+標準偏差
(n=7~10)

爪の厚さ別にみた爪中薬物濃度

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤は白癬罹患爪に直接適用する外用剤であるため該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回塗布¹⁰⁾

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

2) 反復塗布

①健康成人¹⁰⁾

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

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

②爪白癬患者^{3) 4)}

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収¹¹⁾

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

患者趾爪に本剤を塗布したときの爪中薬物濃度

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

定量下限値未満を0.00 µg/gとして算出

<参考> ヒト皮膚を用いた透過性試験（*in vitro*）¹²⁾

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

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

		4時間	6時間	8時間	24時間
累積透過量 (µg/cm ²)	本剤	0.052	0.181	0.480	2.490
	ルリコナゾールクリーム1%	0.005	0.022	0.039	0.613

		4～6時間	6～8時間	8～24時間
透過速度 (µg/cm ² /h)	本剤	0.065	0.149	0.126
	ルリコナゾールクリーム1%	0.009	0.009	0.036
透過係数 (×10 ⁻⁶ cm/h)	本剤	1.500	3.480	2.920
	ルリコナゾールクリーム1%	0.882	0.872	3.640

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

ゾールクリーム 1%の約 0.8 倍であった。

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

5. 分布¹³⁾

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット、皮下投与)

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット、皮下投与)

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット、経皮投与)

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

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*、平衡透析法)

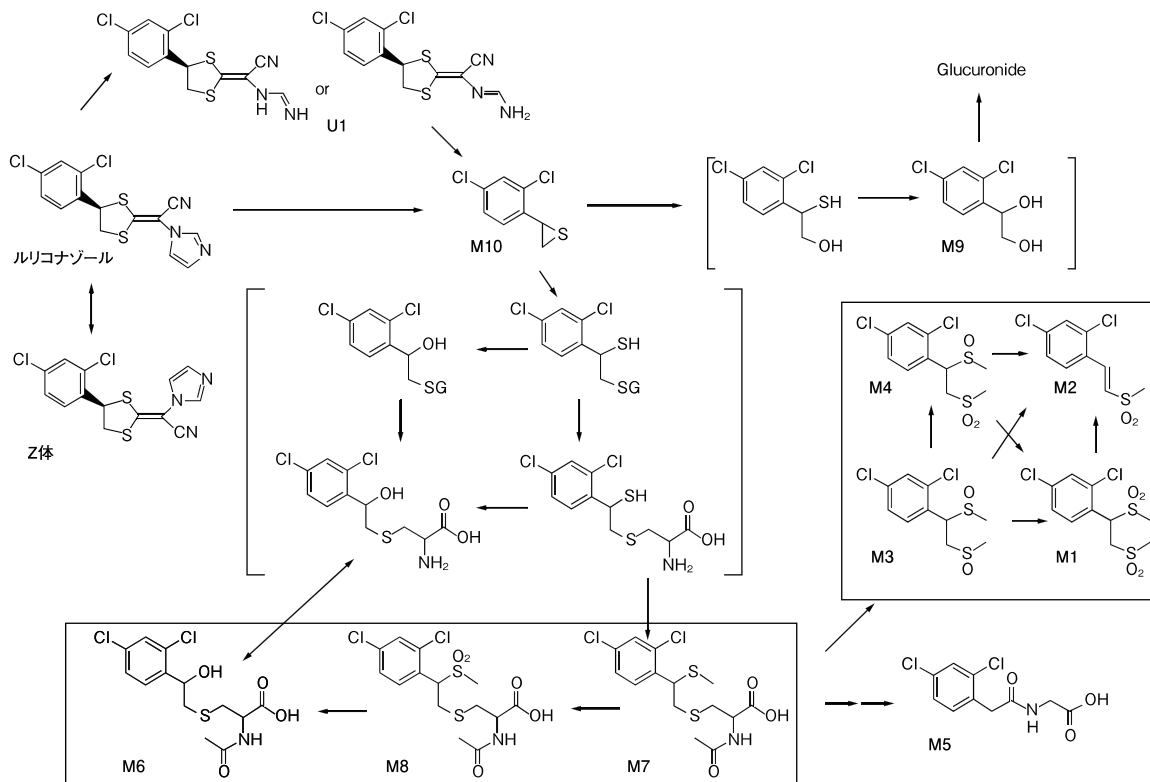
濃度 (µg/mL)	蛋白結合率 (%)
0.1	99.8 ± 0.0
1.0	99.9 ± 0.0

平均値±標準偏差 (n=3)

6. 代謝¹³⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

ルリコナゾールの動物及びヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

Z 体及び主代謝物 M10 の抗真菌活性はルリコナゾールと比較して弱かった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>動物試験データ (ラット、経皮投与)¹³⁾

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

(2) 排泄率¹⁰⁾

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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）

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

（解説）

妊婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦等への使用経験が少ないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、皮下投与により乳汁中へ移行することが報告されている¹⁴⁾。

(解説)

授乳婦への使用経験がないことから設定した。動物実験（ラット）で、皮下投与により乳汁中へ移行することが報告されている（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」を参照すること）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

(解説)

国内臨床試験において発現した副作用を発現頻度別に記載した。爪変色及びその周囲の皮膚変色は、自発報告での副作用集積状況を踏まえ追記した。

◆副作用頻度一覧表等

副作用発現状況（承認時までの集計）

本剤投与群での副作用一覧

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- ・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。
- ・爪白癬の原因菌は爪甲及び爪甲下に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。
- ・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。
- ・治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- ・爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- ・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。
- ・本剤は可燃性であるため、火気の近くでは使用しないこと。[20.5 参照]

(解説)

本剤の適正使用を促すために設定した。

本剤は抗真菌薬であり、本剤の適用により爪中の菌を死滅・減少させる効果は期待できるが、一旦変色した爪の所見を回復させる効果はなく、外観は爪が成長しない限り改善は認められない。また、一般的に趾爪と手指爪では爪が生えかわる期間が異なり、同じ趾爪、手指爪であっても生えかわる期間には個人差があることが知られている。

なお、本剤の使用方法和注意事項を記載した説明書が製品に添付されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

動物実験において陽性反応が認められているため設定した¹⁵⁾。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁶⁾

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

(3) 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¹⁷⁾

概略の致死量 (mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験¹⁷⁾

1) 亜急性毒性

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

2) 慢性毒性

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

(3) 遺伝毒性試験¹⁷⁾

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

(4) がん原性試験¹⁵⁾

1) ラット 2年間皮下投与がん原性試験：用量設定根拠をヒト AUC の 25 倍以上とし、ルリコナゾ

ール 0 (媒体対照)、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日の用量で皮下投与した。媒体の皮下投与によると考えられる投与部位の腫瘍がみられ、1 年経過時には腫瘍の増大による過剰なストレスで衰弱、死亡する個体が多数みられた。初期計画通りの投与期間を確保するため投与用量を減じて試験を継続したが、生存率の低下に改善がみられず、生存率が 25%に達した時点 (雄: 投与 79 週、雌: 投与 90 週及び 96 週) で計画解剖を実施した。その結果、腫瘍性病変の発生を示唆する変化は認められなかった。

- 2) **マウス中期皮膚発がん性試験**: 皮膚局所に対する発がん性を検討したところ、ルリコナゾール (用量は、本剤中のルリコナゾール濃度が 5%であることを考慮し、5%及び溶解度の上限付近である 12%とした) は、投与部位における皮膚腫瘍の発生を増加させず、マウス皮膚局所に対し発がんプロモーション作用は認められなかった。
- 3) **ミニブタ 26 週間皮膚累積刺激性試験**: 本剤の濃度が 5%であることを考慮し、5%、10%及びルリコナゾールの溶解度の上限付近である 12%において、表皮細胞増殖活性を確認した結果、細胞増殖活性の亢進は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾

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

(6) 局所刺激性試験¹⁵⁾

- 1) ウサギ皮膚一次刺激性試験：NZW ウサギ（雄6例）の背部皮膚（正常皮膚又は損傷皮膚）に本剤又は基剤を単回（24時間）閉塞塗布し、塗布24、48及び72時間後の皮膚反応を Draize の基準※を用いて評価した。その結果、本剤及び基剤ともに弱い刺激物と判定された。
- 2) ウサギ28日間累積皮膚刺激性試験：NZW ウサギ（雄6例）の背部皮膚（正常皮膚又は損傷皮

膚)に本剤又は基剤を1日1回(23時間)、28日間開放塗布し、各投与日の皮膚反応を Draize の基準※を用いて評価した。その結果、本剤群及び基剤群ともにごく軽度の紅斑が7日目以降に認められたが、塗布を継続しても、皮膚反応の増強は認められず、損傷に伴う刺激性の増強も認められなかった。本剤及び基剤は弱い刺激物に判定され、軽度の皮膚累積刺激性を有すると判断された。なお、28日間塗布後における皮膚の病理組織学的検査では、本剤群及び基剤群ともに角化亢進、表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれも軽度であり、正常皮膚及び損傷皮膚で所見の程度に違いは認められなかった。

- 3) ミニブタ 26 週間累積皮膚刺激性試験：ミニブタ(雌6例)の背部皮膚8カ所のうち、2カ所は無処置、6カ所にそれぞれ本剤、基剤、ルリコナゾール0[溶媒(アセトン)]、5、10及び12%溶液を1日1回(24時間)、26週間開放塗布し、各投与日の皮膚反応を Draize の基準を用いて評価した。その結果、いずれの投与群でも、ほとんどの観察日において皮膚反応は認められず、累積刺激性はないと判断された。また、26週間塗布後における皮膚の病理組織学的検査において、異常所見は認められず、増殖細胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen、PCNA)免疫染色における表皮細胞の増殖活性は認められなかった。

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

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験¹⁵⁾

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

2) 光毒性試験¹⁵⁾

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

3) 皮膚光感作性試験¹⁵⁾

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

4) 眼刺激性試験¹⁷⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後はしっかりとキャップをしめ保存すること。

20.2 小児の手の届かないところに保管すること。

20.3 衣類に付着すると黄色に着色することがあるので注意すること。

20.4 合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かしたりすることがあるので注意すること。

20.5 本剤は可燃性であるため、使用及び保存の際には火気を避けること。[14.1 参照]

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

使用説明書（「XⅢ. 2. その他の関連資料」を参照すること。）

ルコナック®をお使いになる患者さんへ（佐藤製薬株式会社ホームページ <https://medinfo-sato.com/patient/index.html> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ルリコンクリーム 1%、ルリコン液 1%、ルリコン軟膏 1%

同 効 薬：エフィナコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィン塩酸塩、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物

7. 国際誕生年月日

2005年4月11日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルコナック 爪外用液 5%	2016年1月22日	22800AMX00024000	2016年4月20日	2016年4月25日

9. 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

2020年1月22日（容器変更による）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2021年9月8日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2016年1月22日～2020年1月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルコナック 爪外用液 5%	6290703Q1023	6290703Q1023	124716901	622471601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 島村剛ほか：Med. Mycol. J. 2016 ; 57 : J19-J25 (PMID : 26936348)
- 2) 社内資料：オープンパッチテスト・光パッチテストによる皮膚安全性の検討（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.7.2.2.2.1)
- 3) 社内資料：爪白癬患者を対象とした 5%ルリコナゾール外用液剤の第III相臨床試験（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.7.6.2.4)
- 4) Watanabe S, et al. : J.Dermatol. 2017 ; 44 : 753-759 (PMID : 28332720)
- 5) Niwano Y, et al. : Med. Mycol. 1999 ; 37 : 351-355 (PMID : 10520160)
- 6) 社内資料：ルリコナゾールの白癬菌保存株に対する *in vitro* 抗真菌及び殺真菌活性（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.6.2.1)
- 7) Koga H, et al. : J. Infect. Chemother. 2006 ; 12 : 163-165 (PMID : 16826352)
- 8) 前田潤ほか：Med. Mycol. J. 2016 ; 57 : J1-J6 (PMID : 26936346)
- 9) 島村剛ほか：Med. Mycol. J. 2016 ; 57 : J13-J18 (PMID : 26936347)
- 10) 社内資料：爪への単回及び反復塗布試験（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.7.2.2.2.2)
- 11) 社内資料：爪白癬患者を対象とした 5%ルリコナゾール外用液剤の爪内移行性確認試験（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.7.2.2.2.3)
- 12) 社内資料：ヒト皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.6.4.3.1)
- 13) 社内資料：体内動態（ルリコンクリーム 1%/ルリコン液 1%、承認年月日：2005 年 4 月 11 日、申請資料概要へ 2. (2)~(4))
- 14) 社内資料：ルリコナゾールの雌性ラットにおける乳汁中移行（ルリコンクリーム 1%/ルリコン液 1%、承認年月日：2005 年 4 月 11 日、申請資料概要へ 2. (4)4))
- 15) 社内資料：毒性試験（ルコナック爪外用液 5%、承認年月日：2016 年 1 月 22 日、CTD2.6.6.5、2.6.6.7、2.6.6.8)
- 16) 社内資料：一般薬理（ルリコンクリーム 1%/ルリコン液 1%、承認年月日：2005 年 4 月 11 日、申請資料概要ホ 2. (1))
- 17) 社内資料：毒性（ルリコンクリーム 1%/ルリコン液 1%、承認年月日：2005 年 4 月 11 日、申請資料概要ニ 1~4、6、7)

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
海外では発売されていない（2022年10月時点）
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

ルコナック[®] 爪外用液5%を ご使用される患者さんへ ~ご注意いただきたいこと~

ご使用前に反対面の使い方をよくお読みください

使用前

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

使用时

- 可燃性の液体を含むため、使用时は火気を避けてください。
- 衣類に付着すると着色することがあるので注意してください。
- 合成樹脂を軟化したり、塗料の塗布面が変色することがあります。
- 刺激を感じることもあるので、皮膚についた薬液はティッシュペーパーや綿棒など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(靴下)にふれる前に乾かしてください。
- 塗り終わったら容器の周りをティッシュペーパーなどできれいにふき取ってください。
- 直射日光や火気を避け、涼しい所に保管してください。

- 小児の手の届かないところへ保管してください。

全般的な注意事項

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

きちんと治すために、
ご理解いただきたいこと

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

※爪が生え変わるには半年、長い場合には1年以上かかると言われてしています。



佐藤製薬株式会社

ルコナック[®]爪外用液5%の使い方

ご注意
ください



目には
使用しないで
ください。



使用・保存の
際には火気を
避けてください。

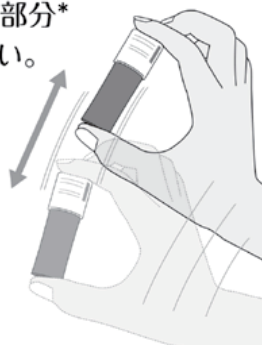
使用前：患部を清潔にしてください。

- 1** 初回使用（開封）時、
キャップをしたまま図のように“トントン”
と叩いた後、



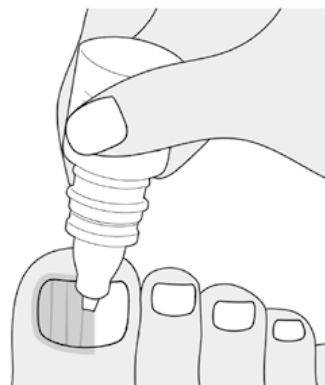
容器を下向きにして、5～10回ほど振り、
薬液を先端のフェルト部分*
にしみ込ませてください。

*先端のフェルト部分



※なお2回目からはこの操作は不要です。

- 2** 1日1回、爪の表面だけでなく、
爪と指の間にも薬液が行き
わたるように爪全体に塗って
ください。



※薬液が出にくい場合は1の操作を
行ってください。

※先端のフェルト部分は強く押し込ま
ないでください。

- 3** 爪の周りの皮膚についた薬液は
ティッシュペーパーや綿棒などで
ふき取ってください。



- 4** 塗り終わったら、容器の周りをティッ
シュペーパーなどできれいにふき取り、
キャップをしめ、立てた状態で保管
してください。



● 医師・薬剤師の指示の通りに使用しましょう。

反対面もよくお読みください。

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号
資料請求先:佐藤製薬株式会社 医薬事業部