

爪白癬治療剤

処方箋医薬品^{注)}

エフィナコナゾール外用液

エフィナコナゾール爪外用液10%「トーフ」

EFINACONAZOLE TOPICAL SOLUTION 10% “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30700AMX00142
販売開始	—

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

3. 組成・性状

3.1 組成

1g中の有効成分	エフィナコナゾール100mg
添加剤	2-エチル-1,3-ヘキサジオール、ラウロマクロゴール、デカメチルシクロペンタシロキサン、ブチルヒドロキシアニソール、無水クエン酸、エデト酸ナトリウム水和物、無水エタノール

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色澄明の液
-------	------------

4. 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

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、17.1.2参照]

6. 用法及び用量

1日1回罹患爪全体に塗布する。

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（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）。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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投与すること。

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（ラット皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	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

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。
- 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。
- 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- 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。
- 保存及び使用の際には火気を避けること。[20.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人の背部皮膚表面にエフィナコナゾール56.9mgを単回投与（48時間貼付）したとき、最高血漿中濃度は $0.684 \pm 0.204 \text{ ng/mL}$ 、最高血漿中濃度到達時間は 22.4 ± 4.9 時間、消失半減期は算出できなかった。²⁾

また、日本人爪真菌症患者を対象として、趾爪10個全てにエフィナコナゾール外用液を1日1回就寝前に28日間塗布したところ、爪中濃度は $5.961 \pm 3.895 \mu\text{g/g}$ であった。28日間連日投与後の血漿中濃度は $1.350 \pm 1.226 \text{ ng/mL}$ であった。^{3), 4)}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

感染面積が20～50%の爪真菌症患者870例（日本人患者243例を含む）を対象に、エフィナコナゾール外用液又は基剤を感染趾爪に1日1回48週間塗布する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。52週目の完全治癒率は、以下のとおりであり、エフィナコナゾール外用液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。

52週目の完全治癒率

	エフィナコナゾール外用液群	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 [10.8, 18.3] % ^{注)}
日本	28.8% (53/184例)	11.9% (7/59例)	16.9 [6.4, 27.5] %

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

注)p<0.001, 解析センターを層とするCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度はエフィナコナゾール外用液群で7.5%（49/653例）であった。主な副作用は適用部位にみられ、皮膚炎3.4%（22/653例）、水疱1.8%（12/653例）、紅斑0.8%（5/653例）、そう痒、異常感覚各0.6%（4/653例）、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各0.5%（3/653例）等であった。⁵⁾⁻⁹⁾ [5.2参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

感染面積が20～50%の爪真菌症患者781例を対象に、エフィナコナゾール外用液又は基剤を感染趾爪に1日1回48週間塗布する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。52週目の完全治癒率は、以下のとおりであり、エフィナコナゾール外用液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。

52週目の完全治癒率		
エフィナコナゾール外用液群	基剤群	群間差 [95%信頼区間]
15. 2% (88/580例)	5. 5% (11/201例)	9. 7 [5. 4, 14. 0] % 注)

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

注)p<0. 001, 解析センターを層とするCochran-Mantel-Haenszel検定

副作用発現頻度はエフィナコナゾール外用液群で5. 1%（29/574例）であった。主な副作用は適用部位にみられ、水疱1. 0%（6/574例）、皮膚炎、紅斑、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各0. 7%（4/574例）、そう痒、異常感覚、爪甲脱落各0. 5%（3/574例）等であった。^{6) - 9)} [5. 2参照]

17. 3 その他

17. 3. 1 皮膚刺激性

日本人健康成人を対象としたパッチテストで塗布局所の皮膚刺激性を検討した結果、軽度な皮膚刺激性がみられた。²⁾ また、外国人健康成人を対象として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。¹⁰⁾

17. 3. 2 生物学的同等性試験

感染面積が20～50%の爪白癬症患者307例を対象に、エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」又はクレナフィン爪外用液10%を、感染趾爪に1日1回48週間塗布する無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。投与36週目の対象爪の真菌学的治癒率及び投与52週目の対象爪の感染面積の割合のベースラインからの変化量は以下の表のとおりであり、いずれの評価項目においても、群間差の95%信頼区間の下限は、事前に設定した非劣性マージンを下回らなかったことから、両剤の治療学的同等性が確認された。

36週目の対象爪の真菌学的治癒率		
エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」	クレナフィン爪外用液10%	群間差 [95%信頼区間 ^{注)}]
44. 1% (60/136例)	47. 1% (65/138例)	-2. 984 [-14. 555, 8. 705] %

PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

非劣性マージン：-17. 5%

注)Newcombeスコア信頼区間

52週目の対象爪の感染面積の割合のベースラインからの変化量		
エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」	クレナフィン爪外用液10%	群間差 [95%信頼区間]
17. 6±14. 5% (132例)	17. 5±13. 3% (133例)	0. 027 [-3. 340, 3. 394] %

PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

非劣性マージン：-7. 35%

副作用発現頻度はエフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」群で14. 8%（23/155例）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎11. 0%（17/155例）、適用部位肥厚1. 9%（3/155例）、爪甲剥離症1. 3%（2/155例）等であった。また、エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」群21例で、投与前及び12週ごとに血漿中エフィナコナゾール濃度を測定した。全測定時点において血漿中エフィナコナゾール濃度の90%信頼区間上限値は、事前に設定した許容限度（6ng/mL）を上回らず、エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」の薬物曝露量がクレナフィン爪外用液10%を上回らないことが確認された。¹¹⁾

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

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。¹²⁾

18. 2 抗真菌作用

18. 2. 1 抗真菌活性

エフィナコナゾールは*Trichophyton rubrum* や*Trichophyton mentagrophytes* に対して抗真菌活性を示した（*in vitro*）。¹³⁾

菌種	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ （μg/mL） （最小～最大）
<i>T. rubrum</i>	130	0. 002/0. 008 (0. 001～0. 015)
<i>T. mentagrophytes</i>	129	0. 004/0. 015 (0. 001～0. 03)

また、上記以外の*Trichophyton* 属の皮膚糸状菌に対しても抗真菌活性を示した（MIC：0. 0039～0. 063 μg/mL）。

18. 2. 2 実験的爪白癬に対する作用

T. mentagrophytes によるモルモット爪白癬モデルに、エフィナコナゾール10%液剤を1日1回4週間反復爪塗布したところ、感染無処置対照群に比べて有意な爪中菌数の減少を示した。¹⁴⁾

18. 3 爪における抗真菌活性作用

18. 3. 1 爪中及び爪甲下での抗真菌活性

ヒト爪を用いた*in vitro* 試験において、爪中や爪甲下で増殖する*T. rubrum* に対して、爪上面への塗布により菌数の減少を示した。^{4), 14)}

18. 3. 2 ケラチン親和性

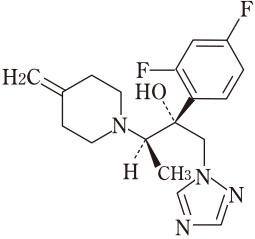
爪の主成分であるケラチンに対するエフィナコナゾールの親和性を検討した結果、吸着率は添加量に対し85. 7%、遊離率は吸着量に対し46. 0%であった。一方、同様の方法で検討したアモロルフィン塩酸塩、シクロピロクスオラミン、テルビナフィン塩酸塩及びイトラコナゾールの吸着率は98. 1～99. 5%、遊離率は1. 7～6. 9%であった（*in vitro*）。^{14), 15)}

18. 4 薬剤耐性

エフィナコナゾール存在下で12代継代培養した*T. rubrum* は感受性を示した（*in vitro*）。¹⁶⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：エフィナコナゾール（Efinaconazole）

化学名：(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

分子式：C₁₈H₂₂F₂N₄O

分子量：348. 39

性 状：白色～微黄色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。エタノール（99. 5）又はメタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

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 開封後12週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

20. 3 本剤は可燃性である。（第一石油類 危険等級Ⅱ 非水溶性 火気厳禁）[14. 1参照]

22. 包装

3. 56g（4. 1mL）×5本

23. 主要文献

- 1) 乳汁中排泄（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 6. 4. 6）
- 2) 日本人健康成人における第Ⅰ相臨床試験（KP-103-02）（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 7. 6. 1）
- 3) 日本人爪真菌症患者における第Ⅰ相臨床試験（KP-103-03）（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 7. 6. 5）
- 4) Sakamoto M, et al. : J Drugs Dermatol. 2014 ; 13 (11) : 1388-1392
- 5) 渡辺晋一 他：西日本皮膚. 2015 ; 77 (3) : 256-264
- 6) Elewski BE, et al. : J Am Acad Dermatol. 2013 ; 68 (4) : 600-608
- 7) 臨床の有効性（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 7. 3. 3）
- 8) 臨床的安全性（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 7. 4. 2）
- 9) 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要1. 10）
- 10) James Q Del Rosso, et al. : J Clin Aesthet Dermatol. 2013 ; 6 (3) : 20-24
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験
- 12) Tatsumi Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (5) : 2405-2409
- 13) Jo Siu WJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (4) : 1610-1616
- 14) Sugiura K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (7) : 3837-3842
- 15) 薬理試験の概要文（クレナフィン爪外用液10%：2014年7月4日承認、申請資料概要2. 6. 2. 2）
- 16) Iwata A, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 (8) : 4920-4922

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-1-18 ヒューリック虎ノ門ビル

TEL 03-6368-5160 FAX 03-3580-1522

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

26.2 販売元



株式会社フェルゼンファーマ

札幌市中央区北10条西24丁目3番地