

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



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 中エフィナコナゾール 100mg
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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2014年9月2日
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 フリーダイヤル：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7月改訂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－

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（<http://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か審査・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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	7
(1) 承認条件	2	(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	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	7
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	7
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	7
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	8
(1) 和名	3	12. その他	8
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	9
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	10
5. 化学名（命名法）又は本質	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) 臨床薬理試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	11
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	12
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	15
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	16
(3) 吸湿性	4	(7) その他	17
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	18
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	26
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移	27
(1) 剤形の区別	6	(1) 治療上有効な血中濃度	27
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	27
(3) 識別コード	6	(3) 中毒域	28
(4) 製剤の物性	6	(4) 食事・併用薬の影響	28
(5) その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	28
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	28
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(2) 吸収速度定数	28
(2) 電解質等の濃度	6	(3) 消失速度定数	28
(3) 熱量	6	(4) クリアランス	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) 分布容積	29
4. 力価	6		

(6) その他	29	(2) 非臨床試験に基づく情報	37
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	29	IX. 非臨床試験に関する項目	38
(1) 解析方法	29	1. 薬理試験	38
(2) パラメータ変動要因	29	(1) 薬効薬理試験	38
4. 吸収	29	(2) 安全性薬理試験	38
5. 分布	29	(3) その他の薬理試験	38
(1) 血液-脳関門通過性	29	2. 毒性試験	38
(2) 血液-胎盤関門通過性	29	(1) 単回投与毒性試験	38
(3) 乳汁への移行性	29	(2) 反復投与毒性試験	39
(4) 髄液への移行性	30	(3) 遺伝毒性試験	41
(5) その他の組織への移行性	30	(4) がん原性試験	41
(6) 血漿蛋白結合率	30	(5) 生殖発生毒性試験	41
6. 代謝	30	(6) 局所刺激性試験	42
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(7) その他の特殊毒性	42
(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	31	X. 管理的事項に関する項目	43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32	1. 規制区分	43
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	32	2. 有効期間	43
7. 排泄	32	3. 包装状態での貯法	43
8. トランスポーターに関する情報	32	4. 取扱い上の注意	43
9. 透析等による除去率	32	5. 患者向け資材	43
10. 特定の背景を有する患者	32	6. 同一成分・同効薬	43
11. その他	32	7. 国際誕生年月日	43
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	33	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	43
1. 警告内容とその理由	33	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	44
2. 禁忌内容とその理由	33	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	11. 再審査期間	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33	12. 投薬期間制限に関する情報	44
5. 重要な基本的注意とその理由	33	13. 各種コード	44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33	14. 保険給付上の注意	44
(1) 合併症・既往歴等のある患者	33	XI. 文献	45
(2) 腎機能障害患者	33	1. 引用文献	45
(3) 肝機能障害患者	33	2. その他の参考文献	45
(4) 生殖能を有する者	33	XII. 参考資料	46
(5) 妊婦	33	1. 主な外国での発売状況	46
(6) 授乳婦	34	2. 海外における臨床支援情報	46
(7) 小児等	34	XIII. 備考	47
(8) 高齢者	34	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	47
7. 相互作用	34	(1) 粉碎	47
(1) 併用禁忌とその理由	34	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	47
(2) 併用注意とその理由	34	2. その他の関連資料	48
8. 副作用	34	(1) 提供用資料	48
(1) 重大な副作用と初期症状	34	(2) GS1 コード	49
(2) その他の副作用	34		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	37		
(1) 臨床使用に基づく情報	37		

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⁾でも同薬による治療が原則であった¹⁾。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甲内・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、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^{*2)}」を主要評価項目、投与開始後 52 週目の「真菌学的治癒率^{*3)}」「臨床的有效率^{*4)}」「完全又はほぼ完全な治癒率^{*5)}」「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。

なお、2023 年 9 月に薬機法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果が通知された。

*1：改訂版である「日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019」には、外用の爪白癬治療薬についての記載がある

*2：完全治癒率：感染面積 0%かつ真菌学的治癒の割合

*3：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

*4：臨床的有效率：感染面積 10%未満の割合

*5：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（「Ⅳ. 3. (1) 用量及び用量の解説」の項参照）。
- 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. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 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. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 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。（「Ⅳ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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。

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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

クレナフィン®爪外用液 10%

(2) 洋名

Clenafin® topical solution 10%

(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)

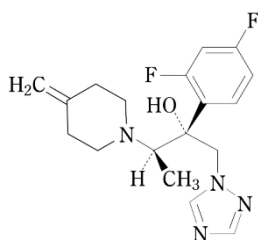
(2) 洋名 (命名法)

Efinaconazole (JAN)

(3) ステム (stem)

-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) 又は本質

(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)

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未滿	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℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.34

(6) 分配係数

(測定温度：25℃)

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	規格範囲内であった。 わずかな黄変が認められたが、規格範囲内であった。	
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		
	40±2℃	75±5%RH	暗所	6ヵ月			
苛酷試験	40±2℃ /5±3℃	75±5%RH /成り行き	暗所	ポリエチレン製袋	1ヵ月 (40℃) /36ヵ月 (5℃)		
	温度	60±2℃	成り行き	暗所	ガラス製気密容器	1ヵ月	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。
	湿度	25±2℃	93±5%RH	暗所	ガラスシャーレ (開放)	6ヵ月	規格範囲内であった。
	光	25±2℃	60±5%RH	D65 蛍光ランプ、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ず、規格範囲内であった。

*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、定量法

確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (KBr 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

無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

有効成分	1g 中エフィナコナゾール 100mg
添加剤	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トルエン、無水クエン酸、エデト酸ナトリウム水和物、エタノール

(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

該当しない

5. 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。

6. 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ヵ月	類縁物質の経時的増加が認められたが、規格範囲内であった。	
加速試験	40±2℃	75±5%RH	暗所	PE製気密容器	6ヵ月	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が、規格範囲内であった。	
		25%RH以下			3ヵ月		
中間的試験	30±2℃	65±5%RH			12ヵ月		
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	規格範囲内であった。
					PE製気密容器/紙箱		類縁物質の増加が認められ、規格範囲外となった。
ガラス製アンプル	規格範囲内であった。						
冷蔵保存試験	5±3℃	—	暗所	PE製気密容器	3ヵ月	規格範囲内であった。	

*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

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（物理化学的变化）

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

3.56g (4mL) [5、10本]

7.12g (8mL) [5本]

患者向け使用説明書を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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
- ・個装箱：紙

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

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、17.1.2 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「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。

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

「Ⅳ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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（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。

5. 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 I a 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
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)

*4: DPSI-IDP-108-P3-01: 国際共同第 III 相試験、DPSI-IDP-108-P3-02: 海外第 III 相試験

(2) 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。

(3) 用量反応探索試験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%群と基剤群を比較した結果、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>		

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・臨床効果^{10~12)}

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

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週目の臨床の有効率）

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*

臨床的有效率：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

・比較試験

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																																					
治験薬及び被験者数	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週目の臨床的有效率（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週目の臨床的有效率（%）</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週目の臨床的有效率（%）		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週目の臨床的有效率（%）		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] $p < 0.001^{*2}$																																		

海外第Ⅲ相臨床試験¹⁾

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] $p < 0.001^{*2}$																																		

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

使用成績調査の概要

目的	使用実態下における爪白癬の患者に対する本剤の安全性及び有効性を患者背景要因別に検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	真菌学的検査（KOH直接鏡検）又は真菌培養検査等に基づき爪白癬であると確定診断され、かつ、本剤投与を新たに受けた爪白癬患者
実施期間	2014年9月から2019年8月
目標症例数	約2000症例の登録により、安全性解析対象症例として少なくとも1500症例を収集する。また、52週時の安全性及び有効性解析対象症例として約500症例以上とする。
観察期間	投与開始時から調査担当医師が本剤投与に係わる観察が必要と判断された期間（最長78週間） 治癒症例については、投与終了1年後に再発の有無を確認
実施施設数	424施設
収集症例数	2117症例
安全性解析対象症例数	1843症例
有効性解析対象症例数	1718症例
主な試験結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例における副作用発現割合は3.6%（66/1843例）、副作用発現件数は78件であり、主な副作用（MedDRA基本語別で5例以上）は接触皮膚炎2.3%（43/1843例）、適用部位刺激感0.3%（5/1843例）であった。また、本剤投与期間が52週を超えた症例における副作用発現割合は2.2%（14/647例）であった。</p> <p>有効性</p> <p>症例登録時に本剤投与部位1カ所を対象爪（有効性観察部位）として選定し、本剤投与終了時の対象爪の感染面積の割合が10%未満となった症例を臨床的有效症例と定義し、臨床的有效症例の占める割合を臨床的有效割合とした。このため、解析対象症例は、有効性解析対象症例1718例から、本剤投与開始時の対象爪の感染面積の割合が10%未満の症例を除いた1683例であり、本調査における臨床的有效割合は35.3%（594/1683例）であった。</p> <p>本剤投与終了時の対象爪の感染面積の割合が0%かつ真菌学的治癒（KOH直接鏡検陰性又は真菌培養検査陰性）となった症例を完全治癒症例と定義し、完全治癒症例の占める割合を完全治癒率とした。有効性解析対象症例1718例を対象に完全治癒率を検討した結果、完全治癒率は4.3%（74/1718例）であった。本調査は使用実態下で行う調査であるため、本剤投与終了時に真菌学的検査を必須とした、本剤承認時までの臨床試験（検証的試験）の2試験とは異なり、本剤投与終了時に真菌学的検査を実施しなかった症例が多数含まれた。よって、有効性解析対象症例1718例のうち、本剤投与終了時に真菌学的検査を実施した214例を対象に完全治癒率を検討した結果、完全治癒率は34.6%（74/214例）であった。</p> <p>本剤の使用成績調査の対象爪の治癒症例（対象爪における爪の感染面積の割合が0%となった症例）について、本剤投与終了1年後の再発の有無を確認した結果、再発の有無を確認できた症例は53例であり、再発率は7.5%（4/53例）であった。また、投与終了1年後の再発の有無が「不明」であったため投与終了1年後に最も近い観察により再発の有無を確認した症例を含め、再発の有無を確認した症例は128例であり、再発率は8.6%（11/128例）であった。</p>

特定成績調査の概要

目的	本剤に対する皮膚糸状菌（トリコフィトン属）臨床分離株の感受性の経年変化を検討する。																																		
調査方法	皮膚糸状菌（トリコフィトン属）臨床分離株の感受性試験（MIC測定）																																		
対象患者	本剤投与が予定される爪白癬患者																																		
実施期間	2017年9月から2022年2月 第1次調査：2017年9月～2019年2月 第2次調査：2020年9月～2022年2月																																		
目標症例数	爪白癬患者より採取した皮膚糸状菌（ <i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>Trichophyton mentagrophytes</i> ）臨床分離株を第1次調査と第2次調査でそれぞれ50株																																		
実施施設数	第1次調査：37施設 第2次調査：39施設																																		
収集症例数	第1次調査：180症例 臨床分離株65株（発育不全1株含む） 第2次調査：190症例 臨床分離株72株																																		
主な試験結果	<p>本調査において、第1次調査及び第2次調査で得られた皮膚糸状菌（<i>Trichophyton rubrum</i>及び<i>Trichophyton mentagrophytes</i>）臨床分離株のMIC測定結果は下表のとおりであった。本調査における本剤に対する感受性は、承認申請時の感受性に近似していた。</p> <p style="text-align: center;">臨床分離株のMIC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3"><i>T. rubrum</i></th> <th colspan="3"><i>T. mentagrophytes</i></th> </tr> <tr> <th>検体数</th> <th>MIC₅₀[*]</th> <th>MIC₉₀[*]</th> <th>検体数</th> <th>MIC₅₀[*]</th> <th>MIC₉₀[*]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第1次調査</td> <td>58</td> <td>0.004</td> <td>0.008</td> <td>7</td> <td>0.002</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>第2次調査</td> <td>54</td> <td>0.004</td> <td>0.008</td> <td>18</td> <td>0.008</td> <td>0.016</td> </tr> <tr> <td>(参考) 承認申請時</td> <td>130</td> <td>0.002</td> <td>0.008</td> <td>129</td> <td>0.004</td> <td>0.015</td> </tr> </tbody> </table> <p>[*]単位はµg/mL</p>		<i>T. rubrum</i>			<i>T. mentagrophytes</i>			検体数	MIC ₅₀ [*]	MIC ₉₀ [*]	検体数	MIC ₅₀ [*]	MIC ₉₀ [*]	第1次調査	58	0.004	0.008	7	0.002	0.008	第2次調査	54	0.004	0.008	18	0.008	0.016	(参考) 承認申請時	130	0.002	0.008	129	0.004	0.015
	<i>T. rubrum</i>			<i>T. mentagrophytes</i>																															
	検体数	MIC ₅₀ [*]	MIC ₉₀ [*]	検体数	MIC ₅₀ [*]	MIC ₉₀ [*]																													
第1次調査	58	0.004	0.008	7	0.002	0.008																													
第2次調査	54	0.004	0.008	18	0.008	0.016																													
(参考) 承認申請時	130	0.002	0.008	129	0.004	0.015																													

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

該当しない

(7) その他

特になし

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、ホスラブコナゾール、ルリコナゾール等）

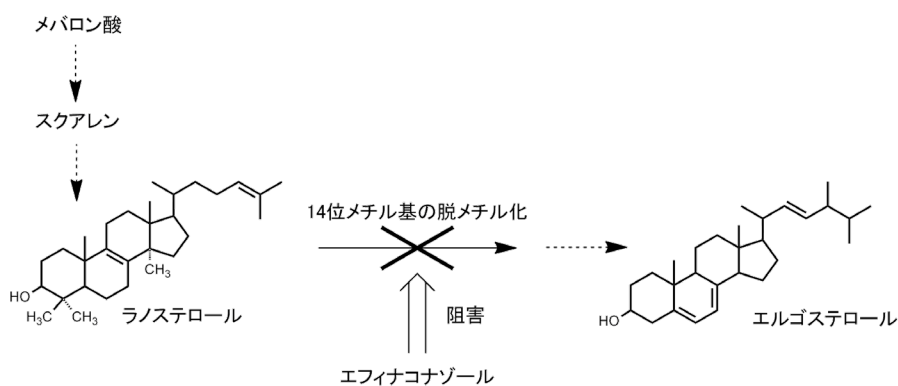
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

（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

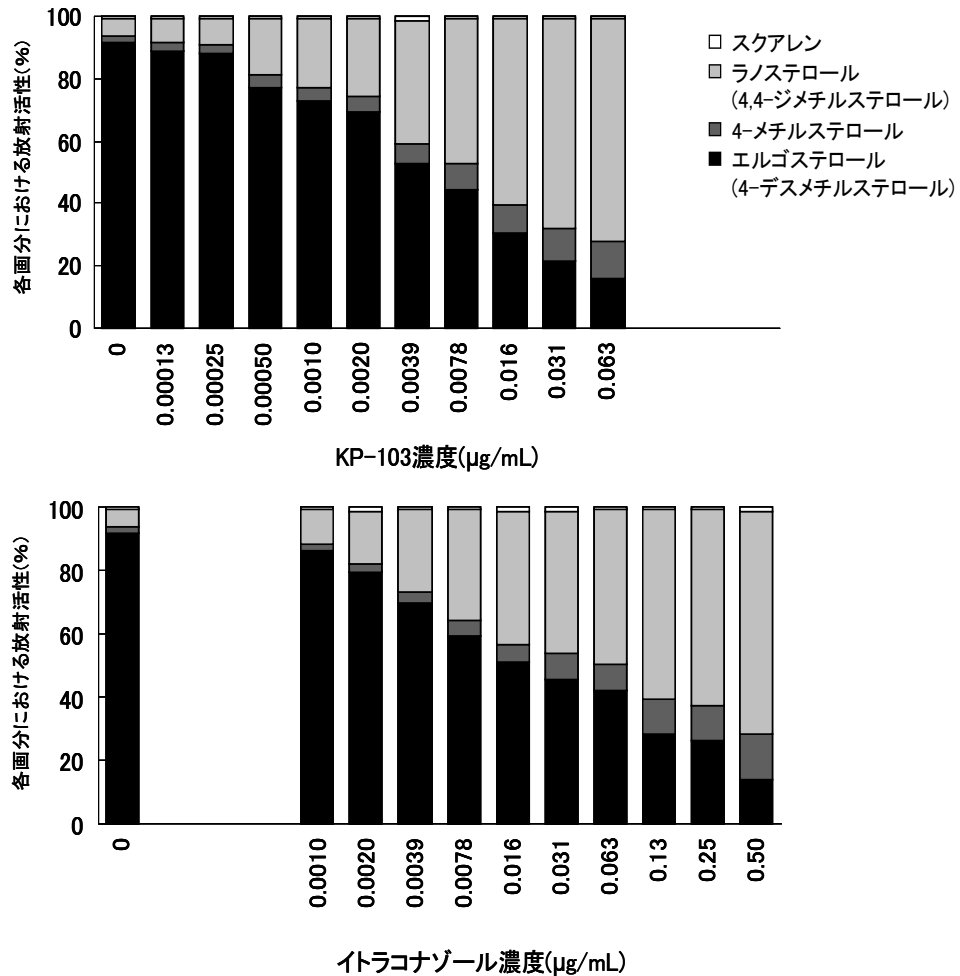
真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールは、ラノステロールを前駆体として生合成される。エフィナコナゾールは、真菌細胞膜のエルゴステロール生合成経路上におけるラノステロールの14位メチル基の脱メチル化反応を阻害し、抗真菌作用を発揮する¹³⁾。



1) *Trichophyton mentagrophytes* のエルゴステロール生合成系に及ぼす影響 (*in vitro*)^{13,14)}

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)

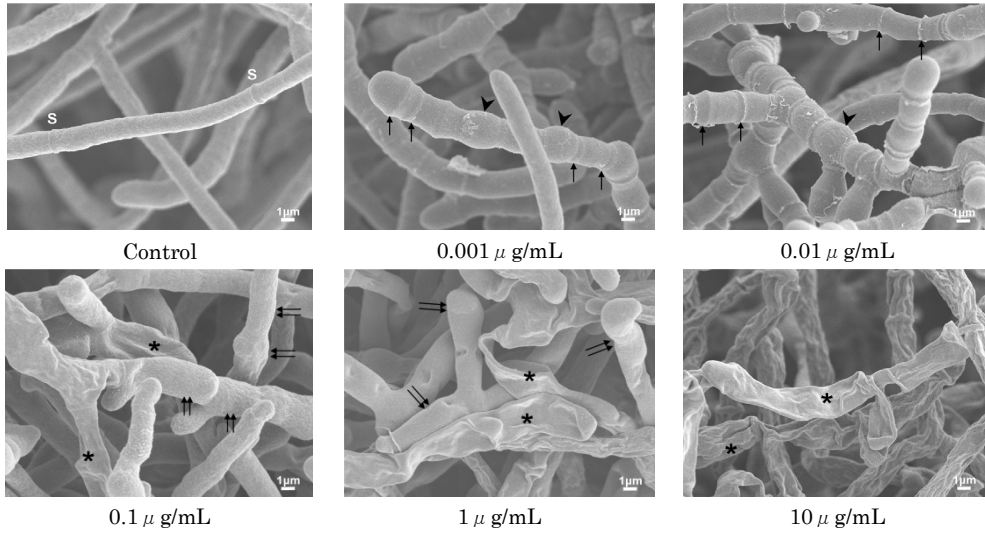
図VI-1 エフィナコナゾール又はイトラコナゾールを作用させた*T. mentagrophytes* の各脂質画分に取り込まれた放射活性の比率

2) *T. mentagrophytes* の発育形態及び微細構造に及ぼす影響 (*in vitro*)^{13, 14)}

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。

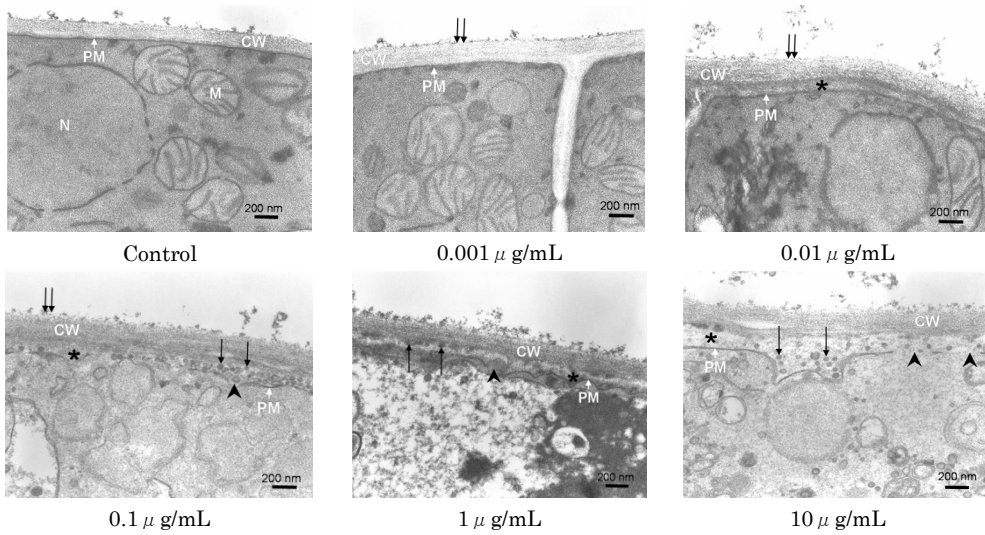
その結果、0.001 µg/mLの濃度から菌糸形態及び細胞内微細構造に影響を与え、0.1 µg/mL以上では殺菌作用につながると考えられる変化 (菌糸の扁平化、細胞膜の断裂、細胞内小器官の変性等) を引き起こした。これらの変化は、既存アゾール系薬剤で報告されている観察結果^{15~17)}と同様であり、エルゴステロール合成阻害を介した膜障害作用により生じたと推察された。

A : SEM



S : 隔壁
 隔壁間の短縮 (→→), 分節胞子状の膨化 (▶), 菌糸幅の不均一化 (⇨⇨), 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 (⇨⇨), 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 (→), 細胞膜断裂 (▶)

図VI-2 エフィナコナ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ナ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^{14, 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 (μg/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 (μg/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 (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>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

<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^{14,18)}。

Candida albicans に対する MIC

菌種 (株数)	薬物*	MIC (μ g/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	$\leq 0.0005 \sim >0.25$	0.004	>0.25
	AMF	$\leq 0.03 \sim 8$	0.03	1.0
	CPX	0.06~0.5	0.25	0.5
	TBF	0.125~>16	4.0	>16
	ITCZ	$\leq 0.004 \sim >2$	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	$\leq 0.016 \sim >8.0$	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 (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*	
皮膚糸状菌	<i>Microsporum 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 ($\leq 0.0020 \sim 0.0078$)	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>Acromonium 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 (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*	
酵母様真菌	<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 ($\leq 0.0020 \sim 0.016$)	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 ($\leq 0.016 \sim >8.0$)	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 ($\leq 0.0020 \sim 0.0039$)	≤ 0.064 ($\leq 0.016 \sim 0.13$)	≤ 0.031 ($\leq 0.016 \sim 0.063$)	0.25 (0.063~0.50)	0.041 (0.031~0.063)
	<i>Trichosporon asahii</i> (3)	≤ 0.0050 ($\leq 0.0020 \sim 0.0078$)	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実験的爪白癬に対する作用^{14,19)}

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。

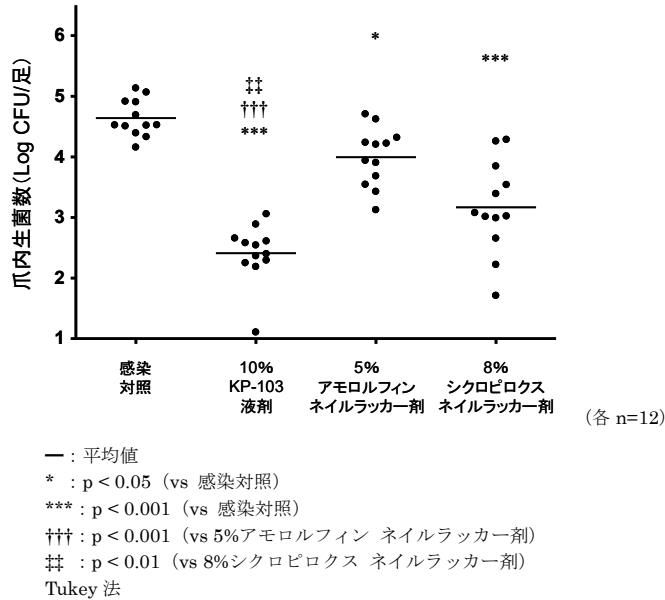


図 VI-3 モルモット爪白癬モデルにおけるエフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤の外用塗布による治療効果

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^{7,14,19)}

○*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。

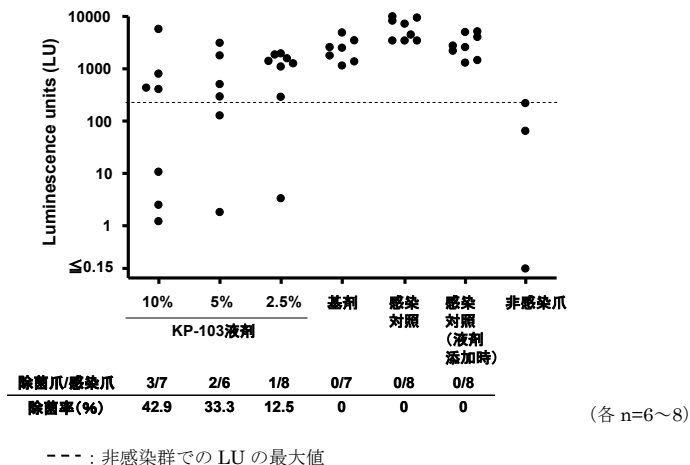


図 VI-4 エフィナコナゾール液剤の *in vitro* ヒト爪白癬モデルにおける効果

○*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*)^{14,19)}

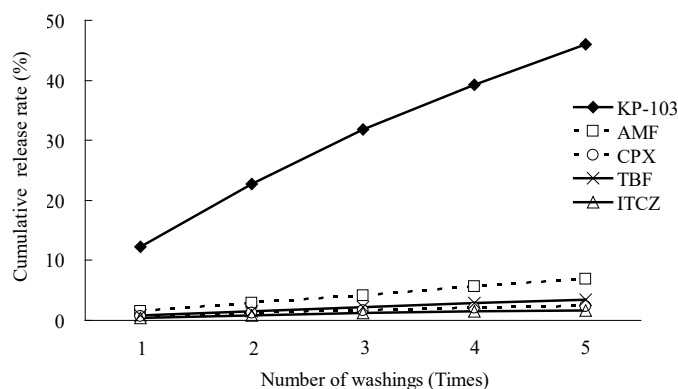
エフィナコナゾールの脱脂ケラチン粉末 (pH7.4 の Tris 塩酸緩衝液に懸濁) への吸着率は 85.7%で、他の抗真菌剤の吸着率 (98.1~99.5%) より低かった。また、5回の洗浄操作によるケラチンからのエフィナコナゾールの累積遊離率は 46.0%で、他の抗真菌剤の累積遊離率 (1.7~6.9%) より高く、ケラチンに吸着されたエフィナコナゾールは比較的遊離しやすいと考えられた。これらの結果から、エフィナコナゾールはその適度なケラチン親和性により、ケラチンとの吸着による活性の低下が少なく、爪内及び爪床において高い活性を発揮することが期待された。

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。



(各 n=3)

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*)^{14,19)}

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。

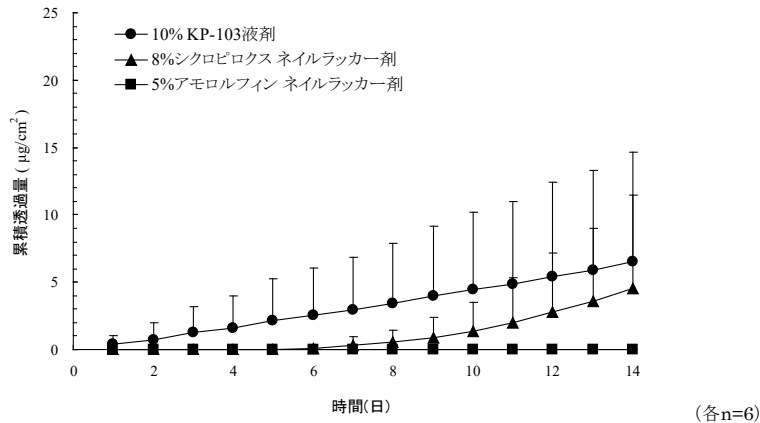


図 VI-6 10%エフィナコナゾール液剤及び抗真菌ネイルラッカー剤の爪累積透過量の推移

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.) ($\mu\text{g/g}$)	最小値～最大値 ($\mu\text{g/g}$)
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.) ($\mu\text{g/g}$)	最小値～最大値 ($\mu\text{g/g}$)
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.) ($\mu\text{g/g}$)	最小値～最大値 ($\mu\text{g/g}$)
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) 薬剤耐性 (*in vitro*)^{14, 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 $\mu\text{g/mL}$)。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 $\leq 0.002\sim 0.03\ \mu\text{g/mL}$ 及び $\leq 0.002\sim 0.06\ \mu\text{g/mL}$ 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

(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) 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
C _{max} (ng/mL)	0.684±0.204	1.914±1.756	0.382±0.387
AUC _t (ng·hr/mL) *1	27.3±8.4	37.73±23.07	10.19±7.79
T _{max} (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
AUC _t (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
C _{max} (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
T _{max} (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。

(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

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

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 - (2) 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⁾。

5. 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⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

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²¹⁾。

6. 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²¹⁾。

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)}。

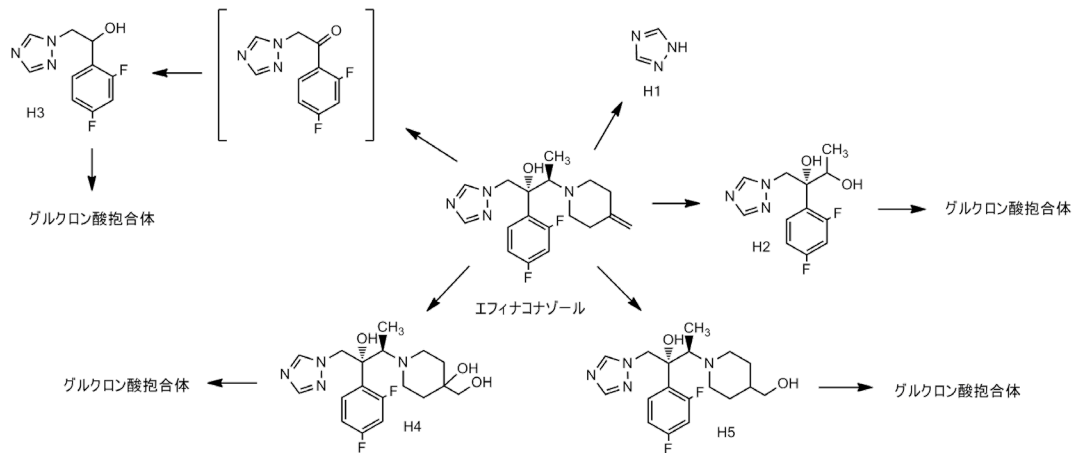


図 VII-1 エフィナコナゾールの推定代謝経路（ラット）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) ヒト CYP 分子種の同定試験²¹⁾

ヒト肝ミクロソームにエフィナコナゾールと各 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ナ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²¹⁾

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 分ではエフィナコナ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ナ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²¹⁾

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験の結果、エフィナコナゾールは 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、エフィナコナゾールは数 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）²¹⁾

エフィナコナ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、エフィナコナゾールは 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（エフィナコナゾール）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、エフィナコナゾール及び 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ナゾール及び 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活性比、存在比率

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¹⁴⁾ (*in vitro*)。

7. 排泄

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⁾。
- ・胆管カニュレー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⁾。

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

特になし

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注意とその理由

「Ⅳ. 2. 効能また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

「Ⅳ. 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投与すること。

（解説）

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がなく、安全性が確立してい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)

9.6 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²¹⁾ことから設定した。

(7) 小児等

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。

(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投与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	0.10~1%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

◆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とおりである。

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)

安全性解析対象症例数	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)		574	
	日本人 (184)			
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)
<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し算出した。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) で除し算出した。

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。

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

本剤の使用成績調査で認められた副作用は次のとおりである。

表 VIII-3 使用成績調査において認められた副作用の一覧

安全性解析対象症例数	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1843
副作用発現症例数 (%)	66 (3.6)
<感染症および寄生虫症>	4 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	3 (0.2)
爪囲炎	1 (0.1)
<良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)>	1 (0.1)
化膿性肉芽腫	1 (0.1)
<皮膚および皮下組織障害>	52 (2.8)
接触皮膚炎	43 (2.3)
皮膚筋炎	1 (0.1)
異汗性湿疹	2 (0.1)
湿疹	1 (0.1)
爪変色	3 (0.2)
爪の障害	2 (0.1)
爪肥厚	1 (0.1)
爪甲剥離症	3 (0.2)
小水疱性皮膚疹	1 (0.1)
<一般・全身障害および投与部位の状態>	14 (0.8)
適用部位皮膚炎	2 (0.1)
適用部位紅斑	2 (0.1)
適用部位刺激感	5 (0.3)
適用部位そう痒感	1 (0.1)
適用部位発疹	2 (0.1)
適用部位小水疱	1 (0.1)
適用部位乾燥	1 (0.1)
適用部位湿疹	1 (0.1)
適用部位腫脹	1 (0.1)

本表は MedDRA/J ver.24.1 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。

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]

(解説)

- ・1番目の項目

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。

- ・2～7番目の項目

本剤の適切な使用を促すため設定した。

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

設定されていない

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¹⁴⁾

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	ヘキソバルピタール	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	

(3) 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

①1 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时において、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} ともに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) 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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

(7) その他の特殊毒性

- ・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

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 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 水溶性 火気厳禁）[14.1 参照]

（解説）

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

20.2 「クレナフィン爪外用液 10%－使用実態下における安定性試験－」参照（科研製薬（株）社内資料）

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

その他の患者向け資材

- ・患者向け使用説明書
- ・クレナフィンを処方された患者さんへ「正しく知ってきれいな爪を取り戻しましょう！」
- ・クレナフィンを処方された患者さんへ 再診カード
- ・クレナフィン爪外用液 10%を処方された患者さんへ 患者指導箋
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 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、ホスラブコナゾール

7. 国際誕生年月日

2013年10月2日（カナダ）

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

承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月
2014年7月4日	22600AMX00739000	2014年9月2日	2014年9月2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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年9月6日

再審査結果：薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

2014年7月4日～2022年7月3日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

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
6290702Q1029	6290702Q1029	123652101	622365201

14. 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) 社内資料：日本人健康成人における第 I 相臨床試験 (KP-103-02) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料：外国人健康成人における第 I 相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P1-01) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) James Q Del Rosso, et al. : J Clin Aesthet Dermatol, 6(3) : 20-24, 2013 (PMID : 23556032)
- 5) 社内資料：外国人健康成人における第 I 相臨床試験 (DPSI-IDP-108-P1-02) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：日本人爪真菌症患者における第 I 相臨床試験 (KP-103-03) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.5)
- 7) Sakamoto M, et al. : J Drugs Dermatol, 13 (11) : 1388-1392, 2014 (PMID : 25607707)
- 8) 社内資料：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) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.6)
- 9) Tschen EH, et al. : J Drugs Dermatol, 12 (2) : 186-192, 2013 (PMID : 23377392)
- 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 (PMID : 23177180)
- 12) 社内資料：臨床的有効性 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.3)
- 13) Tatsumi Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 57 (5) : 2405-2409, 2013 (PMID : 23459486)
- 14) 社内資料：エフィナコナゾールの薬理試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2)
- 15) Borgers, M., et al. : Reviews of Infectious Diseases, 9 (Suppl 1) : S33~42, 1987 (PMID : 3027844)
- 16) Osumi, M., et al. : Dermatologica, 169 (Suppl 1) : 19~32, 1984 (PMID : 6396115)
- 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 (PMID : 23318803)
- 19) Sugiura K, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58 (7) : 3837-3842, 2014 (PMID : 24752277)
- 20) Iwata A, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58 (8) : 4920-4922, 2014 (PMID : 24867968)
- 21) 社内資料：エフィナコナゾールの薬物動態試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4)
- 22) 社内資料：エフィナコナゾールの毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.6)

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

2023年11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。

2. 海外における臨床支援情報

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 (2022年3月)	8.4 Pediatric Use 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 <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Safety and effectiveness of JUBLIA in pediatric subjects under 6 years of age have not been established.

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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

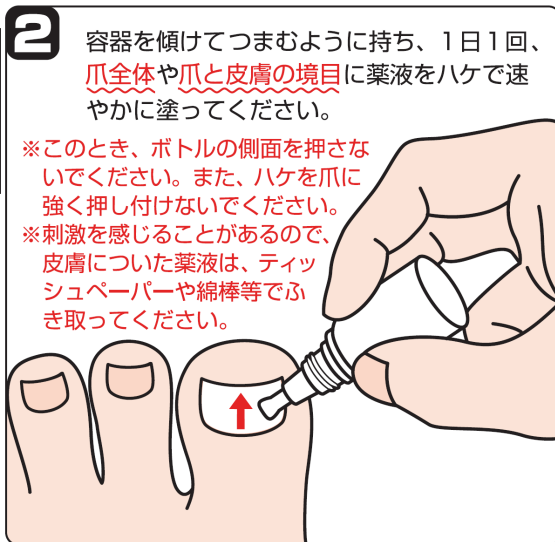
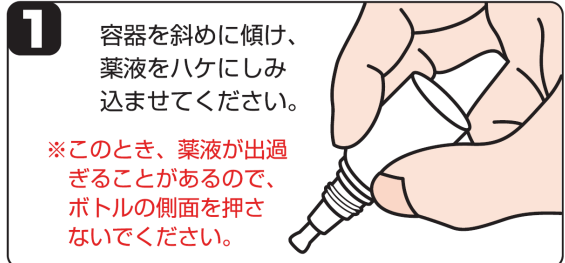
2. その他の関連資料

(1) 提供用資料

- ・患者向け使用説明書
表面

クレナフィン[®]爪外用液10%の使い方

ご注意ください



(裏面も必ずお読みください) ➡

裏面

クレナフィン[®]爪外用液10% 使用するとき要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。

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います。

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。
- 刺激を感じることがあるので、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。）

LCLN4L08-22E

E22

- ・クレナフィンを処方された患者さんへ「正しく知ってきれいな爪を取り戻しましょう！」
- ・クレナフィンを処方された患者さんへ 再診カード
- ・クレナフィン爪外用液 10%を処方された患者さんへ 患者指導箋
(科研製薬株式会社 医療用医薬品等情報サイト参照：
<https://www.kaken.co.jp/medical/shidousen/product.html#clenafin>)

(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

