

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

抗真菌薬

リラナフタート(Liranaftate)製剤

ゼフナート[®] クリーム 2%
ゼフナート[®] 外用液 2%
ZEFNART[®] CREAM 2%・SOLUTION 2%

剤形	クリーム剤、外用液剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	クリーム：1g中 リラナフタート 20mg 外用液：1mL中 リラナフタート 20mg		
一般名	和名：リラナフタート（JAN） 洋名：Liranaftate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		クリーム	外用液
	製造販売承認年月日	2000年1月18日	2007年2月6日
	薬価基準収載年月日	2000年4月14日	2007年7月6日
	販売開始年月日	2000年8月1日	2007年7月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：全薬工業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ https://www.torii.co.jp （医療関係者の皆さま）		

本IFは2022年8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。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ゼフナートクリーム 2%



(01)04987158572015

ゼフナート外用液 2%



(01)04987158572022

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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I F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、I F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。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	11
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	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	11
6. RMPの概要	2	VI. 薬効薬理に関する項目	22
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
1. 販売名	3	2. 薬理作用	22
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
3. 構造式又は示性式	3	1. 血中濃度の推移	28
4. 分子式及び分子量	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
5. 化学名(命名法)又は本質	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	28
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	29
1. 物理化学的性質	4	6. 代謝	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報	31
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	31
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	31
2. 製剤の組成	7	11. その他	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32
4. 力価	8	1. 警告内容とその理由	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	32
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
10. 容器・包装	9	7. 相互作用	33
11. 別途提供される資材類	10	8. 副作用	33
12. その他	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35

10. 過量投与	35	XIII. 備考	45
11. 適用上の注意	35	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	45
12. その他の注意	35	2. その他の関連資料	45
IX. 非臨床試験に関する項目	36		
1. 薬理試験	36		
2. 毒性試験	36		
X. 管理的事項に関する項目	39		
1. 規制区分	39		
2. 有効期間	39		
3. 包装状態での貯法	39		
4. 取扱い上の注意	39		
5. 患者向け資材	39		
6. 同一成分・同効薬	39		
7. 国際誕生年月日	39		
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	40		
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	40		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	40		
11. 再審査期間	40		
12. 投薬期間制限に関する情報	40		
13. 各種コード	40		
14. 保険給付上の注意	40		
XI. 文献	41		
1. 引用文献	41		
2. その他の参考文献	43		
XII. 参考資料	44		
1. 主な外国での発売状況	44		
2. 海外における臨床支援情報	44		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

皮膚真菌症の治療には、チオカルバミン酸系、アゾール系、ベンジルアミン系等の薬剤が使われてきた。

その中でチオカルバミン酸系薬剤は、1965年にトルナフタートが登場し、抗菌スペクトルは狭いものの白癬菌に対する抗真菌活性を有している。

しかし、本系統薬剤は1日数回塗布する必要があったため、チオカルバミン酸系の特長である白癬菌に対する抗真菌効果を更に高め、また同系統では初の1日1回塗布の薬剤として1987年6月東ソー株式会社にてリラナフタートが創製され、その後、全薬工業株式会社にて臨床試験を実施し、2000年1月にゼフナートクリーム2%として製造販売承認を取得した。

さらに外用液剤の開発を行い、剤形追加を申請し、2007年2月ゼフナート外用液2%の製造販売承認を取得した。

また、クリーム剤については2006年4月に再審査申請を行った結果、2008年12月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) チオカルバミン酸系で初めての1日1回塗布の抗真菌薬（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (2) クリーム、外用液の2種類の製剤により部位・症状に応じた使い分けが可能（「IV. 1. 剤形」の項参照）
- (3) 白癬に対する臨床効果（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 白癬菌に対し殺真菌的に作用（*in vitro*）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (5) 皮膚貯留性を確認（モルモット）（「VI. 2. (2). 3 皮膚貯留性」の項参照）
- (6) 副作用

[クリーム]

臨床試験及び市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 6,004 例中の副作用発現例数は129例（2.15%）、146件であった。その主なものは接触性皮膚炎79件（1.32%）、そう痒症13件（0.22%）、発赤12件（0.20%）、紅斑7件（0.12%）、皮膚炎、刺激感が各6件（0.10%）等の皮膚炎症状であった。

使用成績調査における小児（15歳未満）への投与109例中の副作用発現例数は3例（2.75%）3件で、接触性皮膚炎、皮膚炎、投与部位小水疱が各1件（0.92%）であった。（再審査終了時）

[外用液]

臨床試験における安全性評価対象例146例中の副作用発現例数は3例（2.05%）、5件であった。

内訳は紅斑、小水疱性皮疹が各2件（1.37%）、接触性皮膚炎1件（0.68%）であった。（承認時）（「VIII. 8. 副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

白色の均一なクリームである。o/w型クリーム剤。[クリーム]（「IV. 1. 剤形」、「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

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

(2022年8月時点)

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

ゼフナート®クリーム 2%

ゼフナート®外用液 2%

(2) 洋名

ZEFNART® CREAM 2%

ZEFNART® SOLUTION 2%

(3) 名称の由来

「全薬工業株式会社が開発したリラナフタート製剤」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リラナフタート（JAN）

(2) 洋名（命名法）

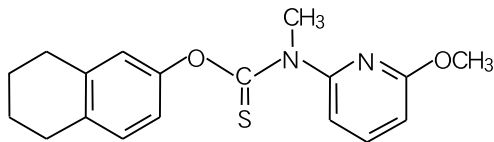
Liranaftate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₂S

分子量：328.43

5. 化学名（命名法）又は本質

O-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) *N*-(6-methoxypyridin-2-yl)-*N*-methylcarbamothioate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：M-732

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～帯黄白色の結晶で、においはない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表現
クロロホルム	1.8	溶けやすい
ジクロルメタン	1.9	溶けやすい
アセトン	9.3	溶けやすい
酢酸エチル	10.0	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	20.5	やや溶けやすい
アセトニトリル	20.6	やや溶けやすい
イソプロパノール	133.4	溶けにくい
無水エタノール	151.6	溶けにくい
メタノール (99.5)	175.5	溶けにくい
ヘキサン	232.6	溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

条 件	溶 解 性 (g/dL%)
精製水	1×10^{-5}
pH1 緩衝液	7×10^{-6}
pH4 緩衝液	8×10^{-6}
pH7 緩衝液	7×10^{-6}
pH11 緩衝液	8×10^{-6}

pH1 : 塩酸-塩化カリウム緩衝液

pH4 : フタル酸水素カリウム-塩酸緩衝液

pH7 : リン酸二水素カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

pH11 : リン酸水素二ナトリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

(3) 吸湿性

相対湿度 91.8%で吸湿性はほとんど認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 98.5~100.5℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

5.19 以上 (オクタノール/水、25℃)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	温 度	湿 度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結 果	
苛 酷 試 験	温 度	40℃	—	暗所	無色ガラス 瓶、密栓	2,4,6 ヶ月	1.性状 2.融点 3.溶状 4.分解物 (TLC) 5.乾燥減量 (湿度のみ実施) 6.含量	規格内
		50℃						
		60℃						
	湿 度	40℃	75%RH	暗所	無色ガラス 瓶、開栓	2,4,6 ヶ月		規格内
		50℃	95%RH					
	光	17～24℃	—	白色蛍光灯 (1,000Lux)	無色のシャ ーレに入れ ポリ塩化ビ ニリデン製 のフィルム で覆う	25,50,75 日		規格内
21～23℃		—	近紫外線 蛍光灯	24,48,72 時間		規格内		
長 期 保 存 試 験	10～30℃	21～82% RH	散乱光	無色ポリエ チレン製の 袋に密閉	6,12,18,24,30, 36,39 ヶ月	1.性状 2.確認試験 3.融点 4.溶状 5.類縁物質 6.乾燥減量 7.含量	規格内	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 呈色反応

水酸化カリウム・エタノール試液を加えて加水分解し、生成した 2-メトキシ-6-メチルアミノピリジンを酢酸エチルで抽出し、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンによるアミンの定性反応により確認する（液は黄色を呈する）。

(2) 呈色反応

水酸化カリウム・エタノール試液を加えて加水分解し、生成した 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールを酢酸エチルで抽出し、塩化第二鉄とピリジンによるフェノール性水酸基の定性反応により確認する（液は緑色を呈する）。

(3) 定性反応

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールの抽出後の水層は硫化水素臭を発生し、潤した酢酸鉛紙を黒変させる。

(4) 紫外吸収

波長 285～289nm に吸収の極大を、258～266nm に吸収の肩を、241～245nm に吸収の極小を示す（無水エタノール溶液 1→100,000）。

(5) 赤外吸収

標準品のスペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める（臭化カリウム錠剤法）。

定量法

試料溶液及び標準溶液を用いて液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するリラナフターートのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

[クリーム] クリーム剤

[外用液] 外用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼフナートクリーム 2%	ゼフナート外用液 2%
性状	白色の均一なクリームで、においはない。	無色澄明の液で、特異なにおいがある。

(3) 識別コード

販売名	ゼフナートクリーム 2%	ゼフナート外用液 2%
識別コード	ZY103	ZY104
記載場所	チューブ	ガラス瓶ラベル

(4) 製剤の物性

[クリーム]

pH : 4.7~6.3 (本剤 1g に水 5mL を加え懸濁した場合)

o/w 型クリーム剤

[外用液]

該当しない

(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	ゼフナートクリーム 2%	ゼフナート外用液 2%
有効成分	リラナフタート	
含量	1g 中 20mg	1mL 中 20mg
添加剤	ステアリルアルコール セタノール 中鎖脂肪酸トリグリセリド ポリソルベート 60 モノステアリン酸ソルビタン モノステアリン酸グリセリン モノステアリン酸プロピレングリコール ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム ジブチルヒドロキシトルエン 1,3-ブチレングリコール パラオキシ安息香酸メチル	クエン酸水和物 ジブチルヒドロキシトルエン グリセリン脂肪酸エステル パルミチン酸イソプロピル セバシン酸ジエチル メチルエチルケトン 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

類縁物質：O-2-naphthyl-N-(6-methoxy-2-pyridyl)-N-methylthiocarbamate ほか

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ゼフナートクリーム 2%

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果
苛 酷 試 験	温 度	-20℃	—	暗所	アルミニウムチューブ (内面コーティング) 包装品	1,3,6 ヶ月	1.性状 2.分解物 (TLC) 3.含量	規格内
		40℃				1,3,6 ヶ月		
		50℃				1,2,4 ヶ月		
	5℃に1週間、 50℃に1週間の繰り返し	1,2,4,6,8 週				経時 8 週目にクリーム の分離、約 3%の含量増加		
光	25℃	—	白色蛍光灯 (1,000Lux)	無包装品 (無色ガラス瓶開栓)	30,60,90,120 万 Lux・hr	1.性状 2.分解物 (TLC) 3.相対含量	規格内	
			近紫外線 蛍光灯 (350μW/cm ²)		24,48,72,120 時間		経時 72 時間目に 分解物 (THNOH) を検出	
長期 保存 試験	25℃	75%RH	暗所	アルミニウム チューブ (内面コー ティング) 包装品	1,3,6,9,12,18, 24,30,36 ヶ月	1.性状 2.確認試験 3.分解物 (TLC) 4.含量	規格内	
加速 試験	40℃	75%RH	暗所	アルミニウム チューブ (内面コー ティング) 包装品	1,3,6 ヶ月		規格内	

(2)ゼフナート外用液 2%

		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果
苛 酷 試 験	温 度	50℃	—	暗所	透明アンプル 管	1,3,6 ヶ月	1.性状 2.溶媒試験 3.不純物 4.定量 (HPLC)	淡赤褐色に変 化、分解物増加 (D-1 が最大で 0.18%)
		60℃						黄色に変化、分 解物増加 (D-1 が 最大で 0.24%)
	光	25℃	—	総照度： 120 万 Lux・hr 総近紫外放射 エネルギー： 200W・h/m ²	透明アンプル 管	22 日		分解物増加 (D-1 が 0.13%)
	長期 保存 試験	25℃	40%RH	暗所	ガラス容器 (密栓)	3,6,9,12,18, 24,36 ヶ月		規格内
	加速 試験	40℃	23%RH	暗所	ガラス容器 (密栓)	1,3,6 ヶ月		規格内

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

〈ゼフナートクリーム 2%〉

チューブ [10g×10、10g×50]

〈ゼフナート外用液 2%〉

ガラス瓶 [10mL×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈ゼフナートクリーム 2%〉

アルミチューブ

容 器：アルミニウム

キャップ：ポリプロピレン

〈ゼフナート外用液 2%〉

容 器：ガラス

キャップ：ポリプロピレン

中 栓：低密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1日1回患部に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

同項「5. (3) 用量反応探索試験、5. (4) 1) i) 無作為化並行用量反応試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) クリーム

健康成人男子 32 例及び皮膚疾患患者 30 例を対象に約 10mg のゼフナートクリーム 0.5、1 及び 2% をパッチ絆に塗布し貼布したパッチテスト（48 時間貼布後パッチ絆を除去）を行った。貼布後 48 時間及び 72 時間での本剤の皮膚刺激指数は濃度依存的であり、安全品指数（ $\chi \leq 5$ ）または許容品指数（ $5 < \chi \leq 15$ ）の範囲内であった^{1)、2)}。

健康成人男子パッチテスト¹⁾

試験薬剤	パッチテスト結果		皮膚刺激指数
	48 時間判定 ^{注1)} スコア平均 ($\times 10^{-2}$)	72 時間判定 ^{注2)} スコア平均 ($\times 10^{-2}$)	
ゼフナートクリーム 0.5%	1.6	0.0	1.6
ゼフナートクリーム 1%	4.7	1.6	6.3
ゼフナートクリーム 2%	7.8	3.1	9.4
クリーム基剤	3.1	1.6	3.1
非塗布対照群	4.7	1.6	4.7

皮膚疾患患者パッチテスト²⁾

試験薬剤	パッチテスト結果		皮膚刺激指数
	48時間判定 ^{注1)} スコア平均 (×10 ⁻²)	72時間判定 ^{注2)} スコア平均 (×10 ⁻²)	
ゼフナートクリーム 0.5%	1.7	1.7	1.7
ゼフナートクリーム 1%	1.7	1.7	1.7
ゼフナートクリーム 2%	5.0	5.0	5.0
クリーム基剤	3.3	0.0	3.3
非塗布対照群	0.0	0.0	0.0

注 1) : 貼布 48 時間後除去時の判定

注 2) : 除去後 24 時間の判定 (貼布後 72 時間)

陽性濃度を、- : 0、± : 0.5、+ : 1.0、++ : 2.0、+++ : 3.0、++++ : 4.0 の評点を与え、評点総和を被験者数で除した商を百分率で表し、これを皮膚刺激指数とした。

(本邦パッチテスト研究班の判定基準)

また、パッチ絆除去後に実施した紫外線照射による光パッチテストの結果、健康成人男子及び皮膚疾患患者のいずれにおいても皮膚刺激性は認められなかった²⁾。

さらに、健康成人男子各 5 例にゼフナートクリーム 2% 5g を背部 20×25cm に単回塗布及び 1 日 1 回 7 日間反復塗布試験を行った結果、反復塗布時 1 例に塗布 2 日目に軽度の発赤を認めたが、12 時間後には消失し、それ以降の発赤は認められなかった³⁾。

※本剤の白癬に対して承認されているクリームの用法・用量は「クリーム 2% を 1 日 1 回患部に塗布する。」である。

2) 外用液

健康成人男子 21 名を対象に、パッチテスト及び紫外線 (UVA、UVB) 照射による光パッチテストを行った結果、パッチテストによる皮膚刺激指数 (48 時間判定) はゼフナート外用液 2% で 4.8 であり、外用液基剤、ゼフナートクリーム 2%、ろ紙、無塗布の各群と同じ評価基準の「刺激性が低い」に分類された。また、UVB 及び UVA 照射の光毒指数はそれぞれ 7.5 及び 5.0 であり、外用液基剤、ゼフナートクリーム 2%、ろ紙、無塗布の各群と同じ評価基準の「光毒性が低い」に分類された。

健康成人男子パッチテスト

試験薬剤	皮膚刺激指数 (48 時間判定)	光パッチテスト	
		UVB	UVA
ゼフナート外用液 2%	4.8 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	5.0 (光毒性が低い)
外用液基剤	4.8 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	5.0 (光毒性が低い)
ゼフナートクリーム 2%	2.4 (刺激性が低い)	2.5 (光毒性が低い)	0.0 (光毒性が低い)
ろ紙	0.0 (刺激性が低い)	2.5 (光毒性が低い)	2.5 (光毒性が低い)
無塗布	0.0 (刺激性が低い)	7.5 (光毒性が低い)	7.5 (光毒性が低い)

(3) 用量反応探索試験

白癬患者 131 例にゼフナートクリーム 2% を 1 日 1 回塗布したオープン試験を実施した⁴⁾。

試験デザイン	オープン試験（前期第Ⅱ相試験）																																						
対 象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）131 例																																						
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者																																						
主な除外基準	角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用している患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用した患者																																						
試 験 方 法	1 日 1 回ゼフナートクリーム 2% を入浴後または就寝前に患部に適量を塗布 投与期間：足白癬 4 週間（28±3 日）、体部白癬・股部白癬 2 週間（14±2 日）																																						
観 察 時 期	原則として 1 週間ごと																																						
観 察 項 目	真菌学的検査、皮膚所見（掻痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑、痂皮の皮膚症状の程度）、副作用、臨床検査																																						
主要評価項目	皮膚所見の改善度、総合効果（皮膚所見の最終改善度、菌検査）、有用性																																						
結 果	<p>〈有効性〉 有効性評価対象 111 例、有用性評価対象 112 例、総合評価対象 111 例の効果は下記のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">疾患名</th> <th>皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上例数/ 評価例数)</th> <th>菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)</th> <th>総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)</th> <th>有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">足 白 癬</td> <td>小水疱型</td> <td>88.2 (30/34)</td> <td>76.5 (26/34)</td> <td>76.5 (26/34)</td> <td>70.6 (24/34)</td> </tr> <tr> <td>趾間型</td> <td>94.7 (36/38)</td> <td>76.3 (29/38)</td> <td>76.3 (29/38)</td> <td>76.3 (29/38)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>91.7 (66/72)</td> <td>76.4 (55/72)</td> <td>76.4 (55/72)</td> <td>73.6 (53/72)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">体部白癬</td> <td>100 (19/19)</td> <td>94.7 (18/19)</td> <td>94.7 (18/19)</td> <td>95.0 (19/20)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">股部白癬</td> <td>100 (20/20)</td> <td>95.0 (19/20)</td> <td>95.0 (19/20)</td> <td>95.0 (19/20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈安全性〉 安全性評価対象 122 例中、副作用の発現率は 1.6%（2/122）であり、内訳は、足白癬及び体部白癬各 1 例に接触皮膚炎が認められた。そのうち、体部白癬の 1 例で投与を中止した。</p>					疾患名		皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上例数/ 評価例数)	菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)	総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)	有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)	足 白 癬	小水疱型	88.2 (30/34)	76.5 (26/34)	76.5 (26/34)	70.6 (24/34)	趾間型	94.7 (36/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)	合計	91.7 (66/72)	76.4 (55/72)	76.4 (55/72)	73.6 (53/72)	体部白癬		100 (19/19)	94.7 (18/19)	94.7 (18/19)	95.0 (19/20)	股部白癬		100 (20/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)
疾患名		皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上例数/ 評価例数)	菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)	総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)	有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)																																		
足 白 癬	小水疱型	88.2 (30/34)	76.5 (26/34)	76.5 (26/34)	70.6 (24/34)																																		
	趾間型	94.7 (36/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)	76.3 (29/38)																																		
	合計	91.7 (66/72)	76.4 (55/72)	76.4 (55/72)	73.6 (53/72)																																		
体部白癬		100 (19/19)	94.7 (18/19)	94.7 (18/19)	95.0 (19/20)																																		
股部白癬		100 (20/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)	95.0 (19/20)																																		

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

i) 無作為化並行用量反応試験

至適用量を設定するため白癬患者 553 例を対象にゼフナートクリーム 1%と 2%との二重盲検試験を行った結果、両群間に有意差は認められなかったものの、2%は体部白癬で菌陰性化率、有効率、有用率、股部白癬では皮膚所見改善率、菌陰性化率、有効率、有用率のいずれにおいても 1%より高く、また副作用発現率においても両群間に差はなかったことから、2%を至適用量に選択した⁵⁾。

試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験																																																				
対象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）																																																				
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者																																																				
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用している患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用した患者																																																				
試験方法	ゼフナートクリーム 1%及び 2%を無作為に割り付け、1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：足白癬 4 週間（28±3 日）、体部白癬・股部白癬 2 週間（14±2 日）																																																				
観察時期	原則として 1 週間ごと																																																				
観察項目	真菌学的検査、皮膚所見（掻痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑、痂皮の皮膚症状の程度）、副作用、臨床検査																																																				
主要評価項目	皮膚症状の改善度、総合効果（皮膚症状の最終改善度、菌検査）、有用性																																																				
解析方法	背景因子、皮膚所見の改善度、総合効果、概括安全性及び有用性：Fisher の直接確率計算法及び Mann-Whitney の U 検定等、ノンパラメトリック法を主体に解析した。また、背景因子に偏りがみられた場合には、Mantel-Haenzel 検定により補正した。																																																				
結果	<p>〈有効性〉 有効性評価対象 1%群 229 例、2%群 198 例、及び、有用性評価対象 1%群 231 例、2%群 201 例の有効性の結果は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th colspan="2">皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上 例数/評価例数)</th> <th colspan="2">菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)</th> <th colspan="2">総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)</th> <th colspan="2">有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)</th> </tr> <tr> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> <th>1%</th> <th>2%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>足白癬</td> <td>89.5 (102/114)</td> <td>90.7 (97/107)</td> <td>82.5 (94/114)</td> <td>81.3 (87/107)</td> <td>80.7 (92/114)</td> <td>80.4 (86/107)</td> <td>80.2 (93/116)</td> <td>78.9 (86/109)</td> </tr> <tr> <td>体部白癬</td> <td>100 (62/62)</td> <td>100 (51/51)</td> <td>88.7 (55/62)</td> <td>94.1 (48/51)</td> <td>88.7 (55/62)</td> <td>94.1 (48/51)</td> <td>88.7 (55/62)</td> <td>94.1 (48/51)</td> </tr> <tr> <td>股部白癬</td> <td>96.2 (51/53)</td> <td>100 (40/40)</td> <td>90.6 (48/53)</td> <td>95.0 (38/40)</td> <td>90.6 (48/53)</td> <td>95.0 (38/40)</td> <td>92.5 (49/53)</td> <td>95.1 (39/41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈安全性〉 安全性評価対象 516 例（1%投与群 262 例、2%投与群 254 例）中、副作用発現率は 1%投与群で 1.1%（3/262）であり、接触皮膚炎、紅斑、疼痛が各 1 例（0.3%）、2%投与群では 1.6%（4/254）で認められ、接触皮膚炎、皮膚炎、刺激感、掻痒・発赤が各 1 例（0.4%）であった。投与中止症例は 1%投与群で 2 例（紅斑、疼痛）、2%投与群で 3 例（皮膚接触炎、皮膚炎、掻痒・発赤）であった。なお、死亡例はなかった。</p>									疾患名	皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上 例数/評価例数)		菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)		総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)		有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)		1%	2%	1%	2%	1%	2%	1%	2%	足白癬	89.5 (102/114)	90.7 (97/107)	82.5 (94/114)	81.3 (87/107)	80.7 (92/114)	80.4 (86/107)	80.2 (93/116)	78.9 (86/109)	体部白癬	100 (62/62)	100 (51/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)	股部白癬	96.2 (51/53)	100 (40/40)	90.6 (48/53)	95.0 (38/40)	90.6 (48/53)	95.0 (38/40)	92.5 (49/53)	95.1 (39/41)
疾患名	皮膚所見の改善率 (%) (中等度改善以上 例数/評価例数)		菌陰性化率 (%) (陰性例数/ 評価例数)		総合効果の有効率 (%) (有効以上例数/ 評価例数)		有用率 (%) (有用以上例数/ 評価例数)																																														
	1%	2%	1%	2%	1%	2%	1%	2%																																													
足白癬	89.5 (102/114)	90.7 (97/107)	82.5 (94/114)	81.3 (87/107)	80.7 (92/114)	80.4 (86/107)	80.2 (93/116)	78.9 (86/109)																																													
体部白癬	100 (62/62)	100 (51/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)	88.7 (55/62)	94.1 (48/51)																																													
股部白癬	96.2 (51/53)	100 (40/40)	90.6 (48/53)	95.0 (38/40)	90.6 (48/53)	95.0 (38/40)	92.5 (49/53)	95.1 (39/41)																																													

ii) 比較試験

①ゼフナートクリーム 2%

a) 臨床第Ⅲ相比較試験

白癬（足白癬、体部白癬、股部白癬）患者 712 例を対象にゼフナートクリーム 2%と対照薬（ビホナゾール）との無作為化比較試験を行った⁶⁾。

試験デザイン	臨床第Ⅲ相比較試験 二重盲検、無作為割付																											
対象	白癬患者（足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬）																											
対象疾患	足白癬（小水疱型、趾間型）、体部白癬、股部白癬 試験開始前に直接鏡検もしくは、培養により菌要素を確認し得た症例																											
試験方法	ゼフナートクリーム 2%、または対照薬ビホナゾールを、1日1回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：足白癬は4週間、体部白癬及び股部白癬は2週間。																											
観察時期	投与開始時より原則として1週間ごと、必須観察日は足白癬 2、4週目、体部白癬及び股部白癬 1、2週目。																											
観察項目	菌検査、皮膚所見、副作用、臨床検査（血液、血清生化学、尿検査）																											
評価項目	皮膚所見の改善度、真菌学的効果（菌陰性化率）、概括安全性																											
解析方法	背景因子、皮膚所見の改善度、総合効果、概括安全性及び有用性：Fisher の直接確率計算法及び Mann-Whitney の U 検定等、ノンパラメトリック法を主体に解析した。また背景因子に偏りが見られた場合には、Mantel-Haenszel 検定により補正した。有意水準は $\alpha=0.05$ 、検定は両側検定を採用した。有効性及び有用性については同等性検定（信頼性区間方式）を行った。																											
結果	<p>〈有効性〉</p> <p>ゼフナートクリーム 2%は 1日1回塗布において、ビホナゾールクリームと比較して、足白癬趾間型の皮膚所見改善率（$p<0.05$: Fisher）及び足白癬の皮膚所見改善率（$p<0.05$: Fisher）及び足白癬の皮膚所見改善度（$p<0.05$: U 検定）で有意差が認められた。</p> <table border="1" data-bbox="544 1243 1310 1485"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th colspan="2">リラナフタート群</th> <th colspan="2">対照薬群</th> </tr> <tr> <th>有効率 (%)</th> <th>有効例数/評価例数</th> <th>有効率 (%)</th> <th>有効例数/評価例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>足白癬</td> <td>81.0</td> <td>115/142</td> <td>80.6</td> <td>112/139</td> </tr> <tr> <td>体部白癬</td> <td>85.3</td> <td>64/75</td> <td>81.6</td> <td>62/76</td> </tr> <tr> <td>股部白癬</td> <td>89.8</td> <td>53/59</td> <td>97.0</td> <td>65/67</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈安全性〉</p> <p>リラナフタート群の安全性評価症例 319 例（足 172 例、体部 81 例、股部 66 例）のうち、副作用発現率は 1.6%（5/319）であった。内訳は、接触皮膚炎（足 3 例（0.9%））、疼痛（足 1 例（0.3%））、紅斑（股部 1 例（0.3%））であった。有害事象の発現により投与中止に至った症例、死亡例はなかった。</p>				疾患名	リラナフタート群		対照薬群		有効率 (%)	有効例数/評価例数	有効率 (%)	有効例数/評価例数	足白癬	81.0	115/142	80.6	112/139	体部白癬	85.3	64/75	81.6	62/76	股部白癬	89.8	53/59	97.0	65/67
疾患名	リラナフタート群		対照薬群																									
	有効率 (%)	有効例数/評価例数	有効率 (%)	有効例数/評価例数																								
足白癬	81.0	115/142	80.6	112/139																								
体部白癬	85.3	64/75	81.6	62/76																								
股部白癬	89.8	53/59	97.0	65/67																								

b)臨床第Ⅲ相追加比較試験

新たに股部白癬患者 246 例を対象にゼフナートクリーム 2%と対照薬（ビホナゾール）との無作為化比較試験を行った⁷⁾。

試験デザイン	臨床第Ⅲ相比較試験 二重盲検、無作為割付																						
対象	股部白癬患者																						
主な登録基準	股部にカンジダ症の臨床所見がなく、股部より培養で白癬菌を確認し得た患者																						
試験方法	ゼフナートクリーム 2%、または対照薬ビホナゾールを、1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：原則として 2 週間																						
観察時期	投与開始時より 1 週目（中間観察日）及び 2 週目（最終観察日）																						
観察項目	菌検査（培養及び検鏡）、皮膚所見、副作用、臨床検査																						
主要評価項目	最終観察日での有効率の同等性																						
副次的評価項目	①中間観察日での菌陰性化率、皮膚所見の改善度・改善率及び総合効果と有効率 ②最終観察日での菌陰性化率、皮膚所見の改善度・改善率及び総合効果と有効率 ③安全性：概括安全性、副作用発現率																						
解析方法	①同等性の検定： $\Delta=0.1$ による同等性検定法 ②背景因子、菌陰性化率、皮膚症状の改善度、総合効果、概括安全性、副作用発現率及び有用性：Fisher の直接確率計算法及び Mann-Whitney の U 検定等、ノンパラメトリック法により解析（有意水準 $\alpha=0.05$ 、両側検定）																						
結果	<p>〈有効性〉 有効性解析対象症例（リラナフタート群：77 例、対照薬群：92 例）の最終観察日時点の有効率について同等性検定をした結果、リラナフタート群は対照薬群と同等であることが検証された（$\Delta=0.1$、$p<0.001$）。 また、副次的評価項目とした最終観察日の菌陰性化率（$p=0.041$、Fisher）、総合効果（$p=0.020$、U 検定）及び有効率（$p=0.041$、Fisher）において、有意差が認められ、皮膚所見改善度・改善率においては有意差が認められなかった（$p=0.501$：Fisher、$p=0.088$：U 検定）。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th colspan="2">リラナフタート群</th> <th colspan="2">対照薬群</th> </tr> <tr> <th>有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]</th> <th>有効例数/ 評価例数</th> <th>有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]</th> <th>有効例数/ 評価例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>股部白癬</td> <td>98.7 [93.0~100.0]</td> <td>76/77</td> <td>91.3 [83.6~96.2]</td> <td>84/92</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="4">0.041 (Fisher 検定)</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈安全性〉 リラナフタート群の安全性評価症例 115 例のうち、副作用発現率は 5.2% (6/115) であり、そのうち接触皮膚炎が 3 例 (2.6%)、刺激感、イド反応（自家感作性皮膚炎）、掻痒が各 1 例 (0.9%) に認められた。いずれの症例も重症に該当しなかった。投与中止例は 3 例であり、いずれも接触皮膚炎であった。なお、死亡例はなかった。</p>				疾患名	リラナフタート群		対照薬群		有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]	有効例数/ 評価例数	有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]	有効例数/ 評価例数	股部白癬	98.7 [93.0~100.0]	76/77	91.3 [83.6~96.2]	84/92	p 値	0.041 (Fisher 検定)			
疾患名	リラナフタート群		対照薬群																				
	有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]	有効例数/ 評価例数	有効率 (%) [95%信頼区間 (%)]	有効例数/ 評価例数																			
股部白癬	98.7 [93.0~100.0]	76/77	91.3 [83.6~96.2]	84/92																			
p 値	0.041 (Fisher 検定)																						

②ゼフナート外用液 2%

a)外用液剤のクリーム剤に対する非劣性試験

ゼフナート外用液 2%の臨床的効果及び安全性を検証するため、足白癬患者 290 例を対象にゼフナートクリーム 2%を対照とした多施設共同群間比較試験を実施した⁸⁾。

試験デザイン	外用液剤のクリーム剤に対する非劣性試験 オープン試験、無作為割付																													
対 象	足白癬（趾間型・小水疱型）患者																													
主な登録基準	検鏡で菌陽性を確認した足白癬患者で、①そう痒、②発赤、③小水疱・膿疱、④浸軟、⑤びらん、⑥鱗屑の 6 項目のうち、3 項目に 1 点（軽度）以上のスコアがあり、スコアの合計が 4 点以上の患者。																													
主な除外基準	角質増殖型足白癬、著しい角化が認められる患者、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、著しく広いびらん面を有する患者、ステロイド剤（内服または注射）を使用している患者、塗布開始前 4 週間以内に被験部位に外用抗真菌剤を使用していた患者、塗布開始前 8 週間以内に内服の抗真菌剤を使用していた患者、ゼフナートクリーム 2%の使用経験のある患者。																													
試 験 方 法	ゼフナートクリーム 2%、またはゼフナート外用液 2%を、1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：4 週間（29±3 日目）。																													
観 察 時 期	投与開始前、投与 2 週目（中間観察日：投与開始 15±2 日目）、投与 4 週目（最終観察日：投与開始 29±3 日目）																													
観 察 項 目	菌検査、皮膚所見、臨床検査、有害事象																													
主要評価項目	投与 4 週目における菌陰性化率、皮膚症状改善率																													
副次的評価項目	投与 2 週目における菌陰性化率、皮膚症状改善率、全症例における有害事象発現率、副作用発現率等																													
解 析 方 法	非劣性の確認：菌陰性化率と皮膚症状改善率の 2 群間の差の 95%信頼区間の算出、菌陰性化率・皮膚症状改善率・奏効率：Fisher の正確確率検定																													
結 果	<p>〈有効性〉</p> <p>4 週目における適格・評価可能症例 272 例において、菌陰性化率及び皮膚症状改善率は、以下のとおりであり非劣性の条件とした差の 95%信頼区間の下限値-10%をいずれも下回らなかった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th colspan="2">菌陰性化率 (%) (陰性例数/評価例数)</th> <th colspan="2">皮膚症状改善率 (%) (中等度改善以上例数/評価例数)</th> </tr> <tr> <th>ゼフナート外用液 2%</th> <th>ゼフナートクリーム 2%</th> <th>ゼフナート外用液 2%</th> <th>ゼフナートクリーム 2%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">足白癬</td> <td>74.8 (101/135)</td> <td>70.1 (96/137)</td> <td>97.0 (131/135)</td> <td>94.9 (130/137)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">95%信頼区間 (%)</td> <td colspan="2">95%信頼区間 (%)</td> </tr> <tr> <td>67.5~82.1</td> <td>62.4~77.7</td> <td>94.2~99.9</td> <td>91.2~98.6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">2 群間の差の 95%信頼区間 -5.9~+15.3%</td> <td colspan="2">2 群間の差の 95%信頼区間 -2.5~+6.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>また、2 週目適格・評価可能症例 285 例において、副次的評価項目である菌陰性化率、皮膚改善率にも 2 群間で差は認められなかった。</p> <p>〈安全性〉</p> <p>安全性評価対象 290 例における有害事象、臨床検査値の異常変動及び薬物有害反応の発現数（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現状況は以下のとおりであった。</p>				疾患名	菌陰性化率 (%) (陰性例数/評価例数)		皮膚症状改善率 (%) (中等度改善以上例数/評価例数)		ゼフナート外用液 2%	ゼフナートクリーム 2%	ゼフナート外用液 2%	ゼフナートクリーム 2%	足白癬	74.8 (101/135)	70.1 (96/137)	97.0 (131/135)	94.9 (130/137)	95%信頼区間 (%)		95%信頼区間 (%)		67.5~82.1	62.4~77.7	94.2~99.9	91.2~98.6	2 群間の差の 95%信頼区間 -5.9~+15.3%		2 群間の差の 95%信頼区間 -2.5~+6.8%	
	疾患名	菌陰性化率 (%) (陰性例数/評価例数)		皮膚症状改善率 (%) (中等度改善以上例数/評価例数)																										
ゼフナート外用液 2%		ゼフナートクリーム 2%	ゼフナート外用液 2%	ゼフナートクリーム 2%																										
足白癬	74.8 (101/135)	70.1 (96/137)	97.0 (131/135)	94.9 (130/137)																										
	95%信頼区間 (%)		95%信頼区間 (%)																											
	67.5~82.1	62.4~77.7	94.2~99.9	91.2~98.6																										
	2 群間の差の 95%信頼区間 -5.9~+15.3%		2 群間の差の 95%信頼区間 -2.5~+6.8%																											

結 果	<p>また、重篤な有害事象はゼフナート外用液 2%群に 2 例認められ、蜂巣炎（高度）及び胆石症（高度）が各 1 例（0.3%）、クリーム 2%群では、脱水（中等度）が 1 例（0.3%）に認められた。有害事象の発現により投与中止に至った症例は 5 例であり、内訳は、外用液 2%（3 例）で蜂巣炎、接触性皮膚炎、胆石症、クリーム 2%（2 例）で接触性皮膚炎、脱水であった。なお、死亡例はなかった。</p>								
	疾患名	ゼフナート外用液 2%		ゼフナートクリーム 2%		ゼフナート外用液 2%		ゼフナートクリーム 2%	
	足白癬	有害事象 (%) (有害事象例数/評価例数)				臨床検査値異常変動 (%) (検査値異常例数/評価例数)			
		15.1 (22/146)		14.6 (21/144)		10.3 (14/136)		10.8 (15/139)	
		因果関係の否定できない有害事象 (薬物有害反応) (%) (有害事象例数/評価例数)				因果関係の否定できない臨床検査値異常変動 (%) (検査値異常例数/評価例数)			
		2.1 (3/146)		2.8 (4/144)		0.7 (1/136)		0.7 (1/139)	
	ゼフナート外用液 2% (総発現数：5 件/3 例)				ゼフナートクリーム 2% (総発現数：6 件/4 例)				
	薬物有害反応名	重症度	発現数	発現率 (%) (発現例数/評価例数)	薬物有害反応名	重症度	発現数	発現率 (%) (発現例数/評価例数)	
	紅斑	軽度	2 件	1.4 (2/146)	接触性皮膚炎	軽度	3 件	1.4 (2/144)	
	小水疱性皮疹	軽度	2 件	1.4 (2/146)	そう痒症	軽度	2 件	1.4 (2/144)	
接触性皮膚炎	軽度	1 件	0.7 (1/146)	紅斑	軽度	1 件	0.7 (1/144)		

2) 安全性試験

i) 第Ⅲ相一般臨床試験

白癬患者 350 例を対象にゼフナートクリーム 2% の治療期間と治療効果発現との関係を検証した⁹⁾。

試験デザイン	第Ⅲ相一般臨床試験 オープン試験												
対 象	白癬患者 (足白癬: 小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬)												
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者												
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、投与開始前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド剤を全身的に使用していた患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用していた患者												
試 験 方 法	ゼフナートクリーム 2% を 1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間: 治癒するまで継続。												
観 察 時 期	原則として 1 週間ごととし、必須観察日を足白癬: 2 週目 (14±2 日)、4 週目 (28±3 日)、体部白癬・股部白癬 1 週目 (7±1 日) 2 週目 (14±2 日) とした。												
観 察 項 目	菌検査、皮膚症状 (掻痒、発赤、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑・痂皮、丘疹の程度)、副作用、臨床検査												
主要評価項目	投与開始前と比較した皮膚症状の改善度、総合効果 (皮膚症状所見の改善度ならびに菌検査の結果から総合効果を各観察日ごとに判定、足白癬 4 週後、体部白癬・股部白癬 2 週目を最終総合判定)、概括安全性、試験終了時における有用性												
結 果	<p>(総合効果)</p> <p>皮膚症状所見の改善度、菌検査の結果を考慮した最終総合効果判定 (足白癬では 4 週目、体部白癬及び股部白癬では 2 週目) における有効率 (有効以上) は、以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>有効率 (%)</th> <th>有効例数/評価例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>足白癬</td> <td>68.6</td> <td>94/137</td> </tr> <tr> <td>体部白癬</td> <td>85.2</td> <td>52/61</td> </tr> <tr> <td>股部白癬</td> <td>94.1</td> <td>32/34</td> </tr> </tbody> </table> <p>皮膚疾患別真菌学的効果、皮膚症状の改善度ならびに総合効果の経時的推移</p> <p>総合効果の有効率 (有効以上) は治療期間に相関して高くなり、足白癬では 7 週目、体部白癬・股部白癬では 4 週目にそれぞれの有効率は 100% となった。</p>	疾患名	有効率 (%)	有効例数/評価例数	足白癬	68.6	94/137	体部白癬	85.2	52/61	股部白癬	94.1	32/34
疾患名	有効率 (%)	有効例数/評価例数											
足白癬	68.6	94/137											
体部白癬	85.2	52/61											
股部白癬	94.1	32/34											

<p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現率は1.0% (3/299) であり、いずれも足白癬に対し接触皮膚炎が認められた。3例のうち2例で投与を中止した。なお、死亡例はなかった。</p> <p>〈有用性〉 (有用以上)</p> <p>足白癬 71.2% (99/139)、体部白癬 88.5% (54/61)、股部白癬 97.1% (33/34)</p>

ii) 第Ⅲ相一般臨床試験

白癬患者 281 例を対象にゼフナートクリーム 2%の有用性を検証した¹⁰⁾。

試験デザイン	第Ⅲ相一般臨床試験 オープン試験					
対象	白癬患者 (足白癬：小水疱型・趾間型、体部白癬、股部白癬)					
主な登録基準	直接鏡検で菌陽性を確認した白癬患者					
主な除外基準	手白癬、角質増殖型足白癬、被験部位に接触皮膚炎・化膿性感染症を合併している患者、投与開始前 1 週間以内に副腎皮質ステロイド剤を全身的または局所的に使用していた患者、投与開始前 1 週間以内に他の抗真菌剤を使用していた患者					
試験方法	ゼフナートクリーム 2%を 1 日 1 回入浴後または就寝前に患部に適量を塗布。 投与期間：治癒するまで継続					
観察時期	原則として 1 週間ごととし、最終必須観察日を足白癬：4 週後 (28±3 日)、体部白癬・股部白癬 2 週後 (14±2 日) とした。					
観察項目	菌検査、皮膚所見 (掻痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟・びらん、鱗屑・痂皮の皮膚症状の程度)、副作用、臨床検査					
主要評価項目	投与開始前と比較した皮膚所見の改善度、総合効果 (皮膚所見の改善度ならびに菌検査の結果から総合効果を各観察日ごとに判定、最終必須観察日における最終総合効果)、概括安全性、最終必須観察日の有用性					
結 果		疾患名	菌陰性化率 (%) (陰性例数/評価例数)	皮膚所見の改善度 ^{注1)} (%) (中等度改善以上例数/評価例数)	有効率 ^{注2)} (%) (有効例数/評価例数)	有用率 ^{注3)} (%) (有用例数/評価例数)
	足白癬	小水疱型	74.0 (37/50)	86.0 (43/50)	72.0 (36/50)	74.5 (38/51)
		趾間型	86.7 (39/45)	88.9 (40/45)	86.7 (39/45)	81.3 (39/48)
		合計	80.0 (76/95)	87.4 (83/95)	78.9 (75/95)	77.8 (77/99)
		体部白癬	85.7 (48/56)	94.6 (53/56)	85.7 (48/56)	89.5 (41/57)
		股部白癬	97.5 (39/40)	97.5 (39/40)	97.5 (39/40)	95.1 (39/41)
	副作用の発現率は 2.9% (7/240) であり、足白癬で 4 例、体部白癬 2 例、股部白癬 1 例認められた。内訳は接触皮膚炎 4 例 (1.7%)、掻痒が 2 例 (0.8%)、潮紅・発赤 1 例 (0.4%) であった。 中止症例は 7 例中 5 例 (接触皮膚炎 4 例、掻痒 1 例) であった。なお、死亡例はなかった。					

(5) 患者・病態別試験

実施していない

(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

「Ⅷ. 8. 副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

- 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

実施していない

(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

チオカルバミン酸系抗真菌薬

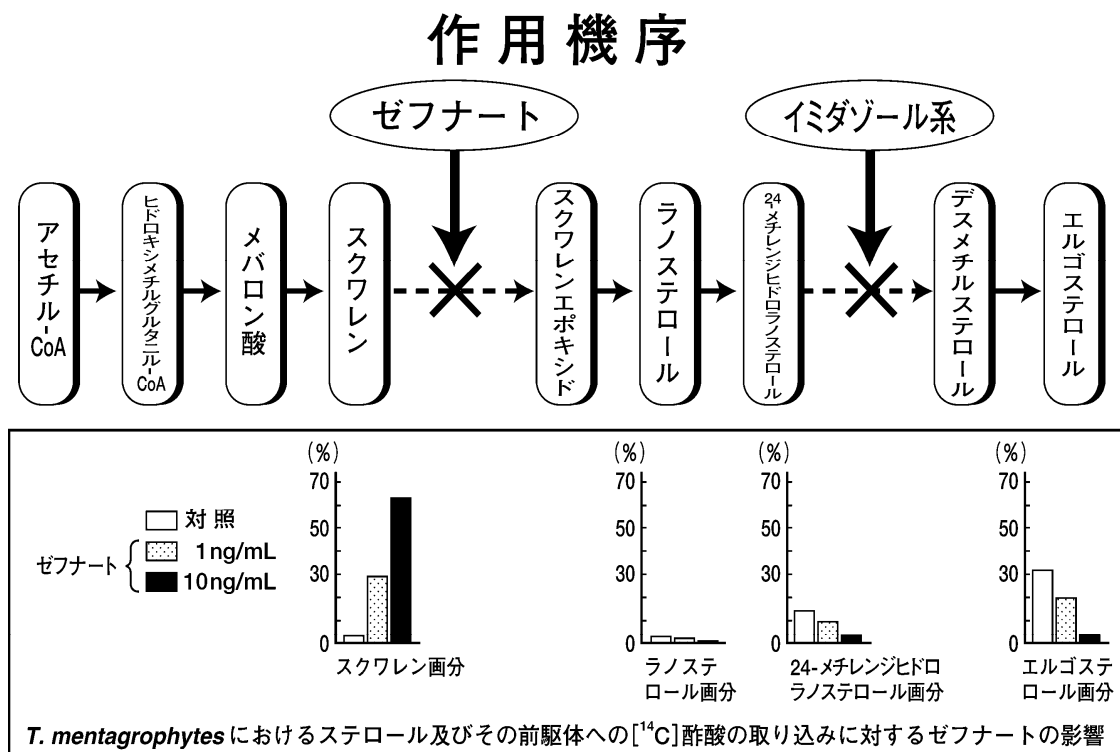
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 主たる反応部位

リラナフタートは真菌細胞のスクワレン・エポキシ化反応を阻害し、細胞膜構成成分であるエルゴステロールの生合成阻害により殺真菌的な抗真菌作用を発揮する¹¹⁾。



2) 抗真菌活性 (*in vitro*)

① 主な皮膚糸状菌の新鮮臨床分離株に対する MIC 値¹²⁾

試験菌	株数	MIC 値 (μ g/mL)
<i>Trichophyton rubrum</i> *	57	0.009~0.078 (0.078)
<i>T. mentagrophytes</i>	23	0.004~0.078 (0.039)
<i>T. tonsurans</i>	2	0.019、0.039
<i>Microsporum canis</i>	18	0.009~0.078 (0.019)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	14	0.009~0.156 (0.039)

() は使用した菌株数の 90%以上の発育を阻止した濃度 (MIC₉₀)

*略語: *T.rubrum*

② 皮膚糸状菌 (保存株) に対して抗菌活性を有し、二形性真菌及び酵母状真菌には活性を示さなかった¹³⁾。

試験菌	株数	MIC ₉₀ 値 (μ g/mL)	
		リラナフタート	トルナフタート
皮膚糸状菌			
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	35	0.019	0.156
<i>T.rubrum</i>	22	0.019	0.156
<i>Microsporum canis</i>	14	0.039	0.156
<i>Epidermophyton floccosum</i>	13	0.039	0.312
黒色真菌			
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	14	20	>80
二形性真菌			
<i>Sporothrix schenckii</i>	19	>80	>80
その他の糸状菌			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	21	1.25	>80
酵母状真菌			
<i>Candida albicans</i>	20	>80	>80
<i>C.glabrata</i>	15	>80	>80
<i>Cryptococcus neoformans</i>	25	>80	>80

3) 同種同効薬との活性比較 (*in vitro*)

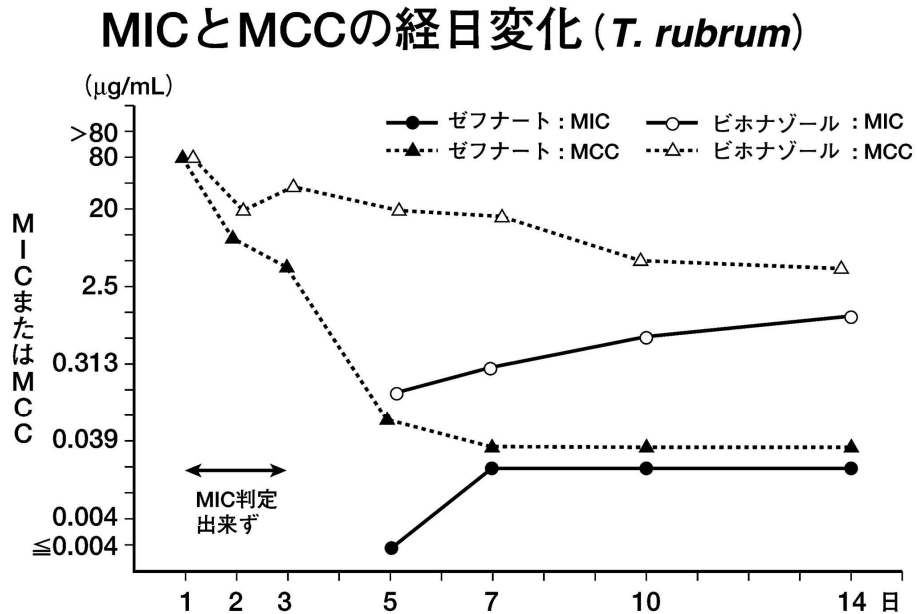
皮膚糸状菌 (保存株) に対する活性はトルシクラートの約 1~8 倍、ビホナゾールの約 30~60 倍であった¹²⁾。

試験菌	株数	MIC 値 (μ g/mL)		
		リラナフタート	トルシクラート	ビホナゾール
<i>T.rubrum</i>	27	0.004~0.078 (0.039)	0.019~0.313 (0.313)	0.313~5.0 (2.5)
<i>T.mentagrophytes</i>	23	0.019~0.156 (0.156)	0.078~0.625 (0.313)	0.313~5.0 (5.0)
<i>Microsporum canis</i>	8	0.009~0.078	0.039~0.156	0.078~5.0
<i>M.gypseum</i>	17	0.039~0.156 (0.156)	0.078~0.313 (0.156)	0.625~20 (10)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	10	0.009~0.078	0.039~0.313	0.039~5.0

() は使用した菌株数の 90%以上の発育を阻止した濃度 (MIC₉₀)

4) 抗真菌効果の経日変化

T. rubrum を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) 及び最小殺菌濃度 (MCC) の経日変化を調べたところ、5日目以降MCC値は小さくなった¹⁴⁾。

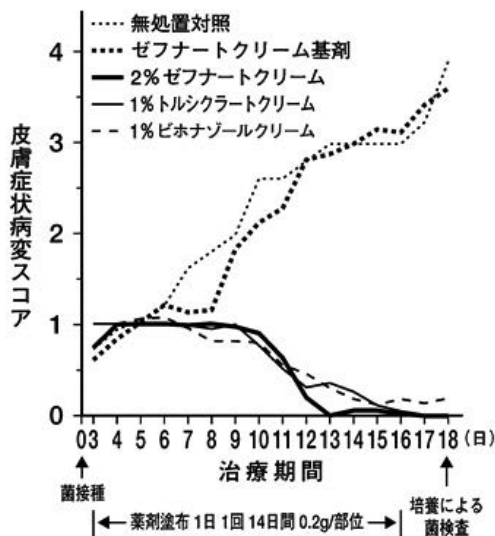


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 製剤の治療効果の比較

T. mentagrophytes を感染させたモルモット背部皮膚に、3日後からゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 2%、トルシクラートクリーム 1%又はビホナゾールクリーム 1% 0.2g/部位を1日1回14日間塗布したところ、薬剤群はいずれも無処置群並びに基剤投与群に対して有意な病変スコアの改善を示したが、各薬剤間に差は認められなかった。しかし、ゼフナートクリーム 2%は他剤に比べ有意に高い菌陰性化率を示した^{13), 15)}。

実験的白癬モデルに対する効果 (モルモット)



薬 剤	菌陰性化率(%)
無処置対照	0
ゼフナートクリーム基剤	0
2%ゼフナートクリーム	95
1%トルシクラートクリーム	43
1%ビホナゾールクリーム	21

** : p<0.01 (χ²検定, トルシクラート及びビホナゾールとの比較)

白癬菌 : *T. mentagrophytes*
動物数 : 1群 5~6匹

2) 足白癬モデル

T. mentagrophytes を感染させたモルモットの後肢足底部皮膚に、10 日後からゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 2%、トルシクラートクリーム 1%及びビホナゾールクリーム 1% 0.1g/部位を 1 日 1 回 5 日間又は 10 日間塗布したところ、ゼフナートクリーム 2%は他剤に比べ 5 日間、10 日間治療とも有意に高い菌陰性化率を示した¹⁶⁾。

薬 剤	菌陰性化率 (%)	
	5 日間 (1 群 2~3 匹)	10 日間 (1 群 5~6 匹)
無処置対照	0	0
クリーム基剤	0	1
ゼフナートクリーム 2%	78	95
トルシクラートクリーム 1%	7	51
ビホナゾールクリーム 1%	10	6

** : $p < 0.01$ (χ^2 検定)

3) 皮膚貯留性

① 開放塗布法による試験

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 1%、2%及び基剤を 0.2g/部位塗布し、塗布 12、24、48 及び 72 時間後に HPLC 法により皮膚内残存量を定量し、また塗布 24 及び 72 時間後に摘出した 7mm 角の皮膚に *T. rubrum* の菌液を重層させ、阻止円の形成を観察したところ、HPLC 法においてはゼフナートクリーム 2%塗布群はゼフナートクリーム 1%塗布群に比し約 3~5 倍のリラナフタートが残存し、ゼフナートクリーム 2%塗布 48 時間後の皮膚内残存量はゼフナートクリーム 1%塗布 12 時間後の皮膚内残存量とほぼ同じであった。

バイオアッセイ（阻止円法）においては、ゼフナートクリーム 1%及び 2%塗布群は、24 時間後では濃度に比例して阻止円を形成した¹⁷⁾。

測定法	薬 剤	残存量の平均±S.D. (μ g/g Skin)			
		12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
HPLC	ゼフナートクリーム 1%	10.0±15.9	14.0±12.0	3.5±1.1	0.9±0.2
	ゼフナートクリーム 2%	34.6±19.2	19.1±13.9	9.9±4.1	4.8±4.6
バイオアッセイ	ゼフナートクリーム 1%	—	1.3±0.4	—	0.6±0.2
	ゼフナートクリーム 2%	—	9.2±6.4	—	1.8±1.7

— : 実施せず (n=6)

② 閉塞密封塗布法による試験

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 1%及び 2%を 0.4g/部位塗布し、その上をビニールフィルムで塗布 24 時間後まで被い、塗布 12、24、48 及び 72 時間後に HPLC 法により皮膚内残存量を定量したところ、塗布 48 時間後までゼフナートクリーム 2%塗布群はゼフナートクリーム 1%塗布群に比し約 2 倍のリラナフタートが残存していた¹⁸⁾。

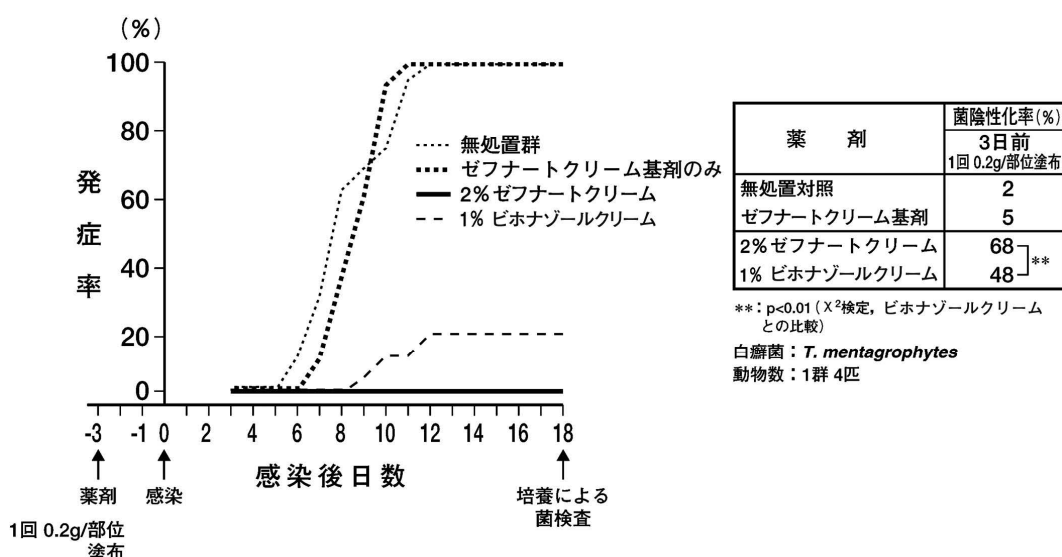
薬 剤	残存量の平均±S.D. (μ g/g Skin)			
	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
ゼフナートクリーム 1%	12.4±0.6	19.7±2.5	5.2±2.4	2.6±0.6
ゼフナートクリーム 2%	21.8±2.6	17.8±3.1	9.0±0.9	2.7±1.4

(n=4)

4) 予防効果

モルモット背部皮膚にゼフナートクリーム 2%、基剤、ビホナゾールクリーム 1%を 0.2g/部位塗布し、3日後に *T. mentagrophytes* を塗布部皮膚に接種したところ、ゼフナートクリーム 2%塗布群はいずれも発症せず、各菌陰性化率は、ゼフナートクリーム 2%塗布群では 68%、ビホナゾールクリーム 1%塗布群で 48%であり、ゼフナートクリーム 2%はビホナゾールクリーム 1%に比べ有意に高い菌陰性化率を示した¹⁹⁾。

感染前塗布による皮膚症状発症の推移 (モルモット)



5) 真菌の形態変化に及ぼす影響 (*in vitro*)

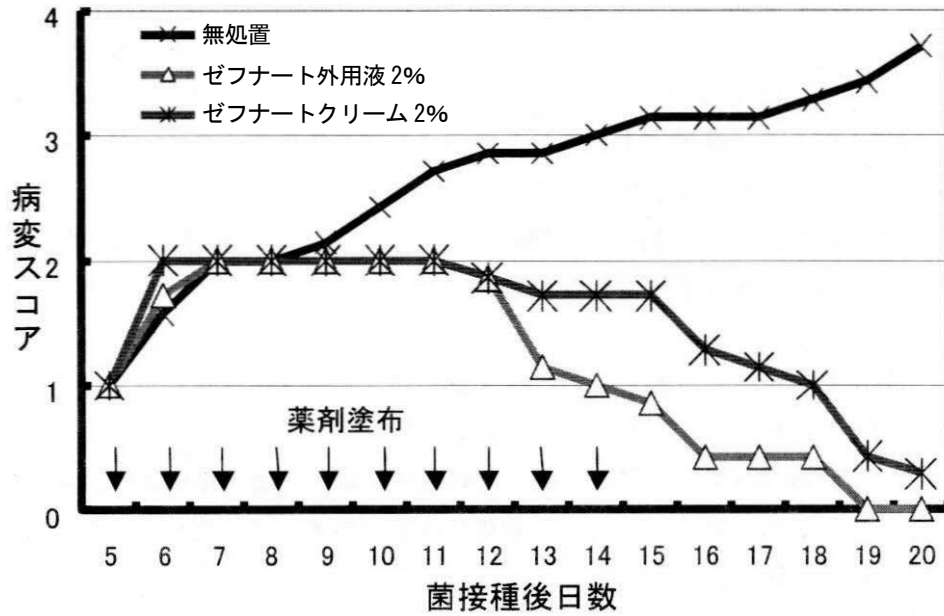
リラナフタートは、*T. mentagrophytes* に対し、1ng/mL で菌糸の発育を阻害し、1 μg/mL で細胞壁の剥離、細胞膜の破壊を示した²⁰⁾。

6) 真菌の耐性獲得 (*in vitro*)

リラナフタートは *T. mentagrophytes* に対して耐性を与えなかった。また、トルナフタート耐性変異株はリラナフタートに対し交差耐性を示したが、リラナフタートの MIC 値は 10 μg/mL 以下であった²¹⁾。

7) ゼフナート外用液 2% のモルモット実験的背部白癬に対する治療試験

T. mentagrophytes を感染させたモルモット背部皮膚に、5 日後からゼフナート外用液 2% を 0.2mL、ゼフナートクリーム 2% を 0.2g、1 日 1 回 10 日間塗布したところ両群ともに病変の進行が抑制され、薬剤塗布 6 日後すなわち菌接種 20 日後の最終日には両群とも皮膚症状の改善が認められた²²⁾。



(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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

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

該当しない

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

吸収部位：皮膚^{23)、24)}

健康成人の背部皮膚にゼフナートクリーム 2% 5g を単回又は 7 日間塗布し、未変化体をガスクロマトグラフ法により経時的に測定（検出限界：1ng/mL）した結果、単回塗布では、塗布後 336 時間までの血漿中、尿中に検出されなかった。7 日間塗布においても同様であった³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)²³⁾

[¹⁴C] リラナフタート 4mg/kg をラット正常皮膚に経皮投与した場合 (n=3)

組 織	濃度 (ng eq./g or mL)		
	8 時間	24 時間	168～720 時間
大 脳	5.3±0.4	7.2±1.0	N.D.
小 脳	6.0±0.3	7.5±0.8	N.D.
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.
血 漿	14.1±0.8	27.6±5.1	N.D.

N.D.: 検出されず

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)

妊娠 18 日目の雌性ラットに [¹⁴C] リラナフタート 1mg/kg を静脈内投与したところ、投与後 1 時間の胎児及び羊水中濃度は母体血漿中濃度の 1/7～1/3 であり、胎児組織内濃度は 1/4～1/2 で、胎児組織のうち特定組織への高い放射能分布は認められなかった。投与後 48 時間の胎児組織の放射能濃度は、投与後 1 時間の 1/6～1/3 に減少した²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

分娩後 12 日目の哺育ラットに [¹⁴C] リラナフタート 1mg/kg を静脈内投与したところ、乳汁中濃度は投与後 1 時間に最高濃度 2,481.7ng eq./mL を示し、投与後 24 時間には最高濃度の 1% に減少し、48 時間には検出限界以下となった。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、乳汁中濃度は投与後 1 時間では 10 倍、8 時間では 5 倍であったが、24 時間には同程度の濃度となった²⁴⁾。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿と [¹⁴C] リラナフタート (濃度: 15、30 及び 60ng/mL) を 37°C、15 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いて蛋白結合率を測定した結果、90.9～100.0%であった。

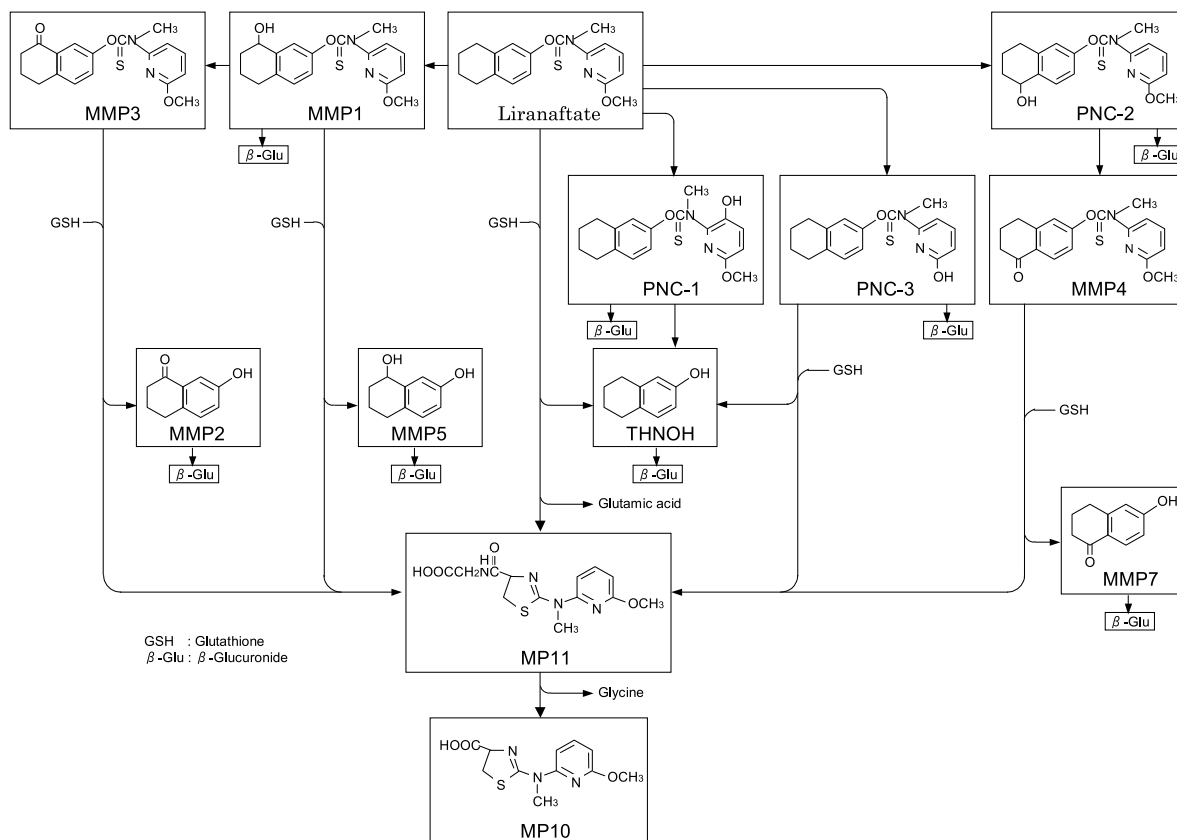
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> (ラット)

代謝部位：肝臓



リラナフトートの推定代謝経路^{25)、26)}

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットの背部皮下にリラナフトート 100 及び 500mg/kg を 28 日間反復投与した場合、アニリン水酸化酵素及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性に変化はなかったが、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性が有意に増加し、肝薬物代謝酵素を誘導することが示唆された²⁷⁾。

(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

該当資料なし

<参考> (*in vitro*)

皮膚糸状菌に対し、代謝物 MP10、MMP7 及び分解生成物 D-2 は抗菌活性を示さなかった。分解生成物 D-1 は抗菌活性を示し、なかでも *T. mentagrophytes* に対してリラナフトートの約 1/20~1/10 の抗菌活性を示した²⁸⁾。

	株数	MIC 値 (μg/mL)						
		リラナフ タート	MP10	THNOH	MMP7	PNC-3	D-1	D-2
皮膚糸状菌								
<i>T.mentagrophytes</i>	4	0.039~ 0.078	>80	40	>80	5	0.625	>80
<i>T.rubrum</i>	4	0.004~ 0.009	>80	80	>80	1.25~2.5	0.078~ 0.156	>80
<i>M.gypseum</i>	2	0.039, 0.078	>80	80	>80	10	0.156, 2.5	>80
酵母状真菌								
<i>C.albicans</i>	5	>80	>80	80~>80	>80	>80	>80	>80
<i>C.glabrata</i>	1	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
<i>C.krusei</i>	1	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
<i>C.tropicalis</i>	1	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80
<i>C.guilliermondii</i>	1	>80	>80	>80	>80	>80	>80	>80

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

排泄部位及び経路（ラット、ウサギ）：ラット又はウサギにおいて主に糞、尿中に排泄される。

排泄率（ラット）：経皮投与：投与後 168 時間で尿中に 3.7%、糞中に 4.1%排泄される²³⁾。

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

該当しない

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）

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 他の外用抗真菌剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 臨床所見上皮膚カンジダ症あるいは汗疱、掌蹠膿疱症、膿皮症、他の皮膚炎等との鑑別が困難な患者 [本剤は白癬菌以外に対して効果が期待できず、状態悪化のおそれがあるため]

(解説)

- 2.1 同種同効薬の使用上の注意を参考に記載した。
本剤による明らかな過敏症は確認されていないが、本剤の副作用として承認時までに接触性皮膚炎、そう痒等の皮膚炎症状が認められている。
- 2.2 承認時までの副作用発現症例のうち、他の外用抗真菌剤に対して過敏症等の既往歴のある患者が3例含まれていたため記載した。
- 2.3 本剤は白癬以外に対して効果が期待できないため、また承認時までの副作用発現症例において、原因菌種が不明かカンジダであった症例が3例含まれていたため、明らかに白癬であることが鑑別できる症例に使用することが望ましいとして記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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)

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

設定されていない

(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)

使用経験が少ない。

(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

	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	接触性皮膚炎、そう痒症、発赤、紅斑、刺激感、疼痛、小水疱性皮疹	皮膚炎、自家感作性皮膚炎、潮紅

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)ゼフナートクリーム 2%における副作用及び感染症の発現状況一覧

—承認時臨床試験結果・使用成績調査結果より—

時 期	承 認 時	非劣性治療対象薬	使用成績調査	合 計
調査症例数	1,611	144	4,249	6,004
副作用等の発現症例数	30	4	95	129
副作用等の発現件数	33	6	107	146
副作用等の発現症例率	1.86%	2.78%	2.24%	2.15%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件 (%))			
接触性皮膚炎	17(1.06)	3(2.08)	59(1.39)	79(1.32)
投与部位そう痒感	4(0.25)	2(1.39)	7(0.16)	13(0.22)
投与部位発赤 [†]	3(0.19)	—	9(0.21)	12(0.20)
紅斑 (投与部位紅斑含む) [†]	2(0.12)	1(0.69)	4(0.09)	7(0.12)
皮膚炎 [†]	1(0.06)	—	5(0.12)	6(0.10)
投与部位刺激感	2(0.12)	—	4(0.09)	6(0.10)
皮膚潰瘍	—	—	4(0.09)	4(0.07)
投与部位皮膚剥脱*	—	—	4(0.09)	4(0.07)
投与部位疼痛	2(0.12)	—	1(0.02)	3(0.05)
投与部位小水疱	—	—	2(0.05)	2(0.03)
自家感作性皮膚炎 [†]	1(0.06)	—	—	1(0.02)
潮紅	1(0.06)	—	—	1(0.02)
投与部位湿疹	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位反応	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位熱感	—	—	1(0.02)	1(0.02)
発疹	—	—	1(0.02)	1(0.02)
投与部位乾燥*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
湿疹*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
皮膚亀裂*	—	—	1(0.02)	1(0.02)
皮膚細菌感染*	—	—	1(0.02)	1(0.02)

*：使用上の注意から予測できない有害事象

副作用名は MedDRA Ver.8.1 の基本語 (PT) にて表記したが、一部[†]を付けた事象は下層語 (LLT) にて表記している。

2)ゼフナート外用液 2%における副作用及び感染症の発現状況一覧

—承認時臨床試験結果より—

時 期	承 認 時
調査症例数	146
副作用等の発現症例数	3
副作用等の発現件数	5
副作用等の発現症例率	2.05%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件 (%))
接触性皮膚炎	1(0.68)
小水疱性皮疹	2(1.37)
紅斑	2(1.37)

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 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

14.1.2 著しいびらん面には使用しないこと。

14.1.3 誤って眼に入った場合は、直ちに大量の水で洗った後、専門医の処置をうけること。

〈外用液〉

14.1.4 刺激を生じることがあるので、亀裂、びらん面には注意して使用すること。

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

一般薬理作用として一般症状、中枢神経系、体性神経系、消化器系、循環器系等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた²⁹⁾。

試験項目	動物種 (n)	経路	投与量 (mg/kg)	実験結果
中枢神経系 体温	ラット (8)	s.c.	10,30,100	10mg/kg 以上の皮下投与で投与後 2~6 時間 体温が軽度 (1℃未満) 低下した。
呼吸・ 循環器系 心拍数	麻酔イヌ (4~6)	i.v.	1,3,10	3mg/kg の静脈内投与で 15 分及び 30 分に軽 度の心拍数上昇が認められた。
呼吸数	麻酔イヌ (4~6)	i.v.	1,3,10	静脈内投与で投与直後から約 5 分間用量依 存的に増加傾向を示した。
収縮力・ 拍動数	モルモット (摘出心房 標本) (8)	(<i>in vitro</i>) 10 ⁻⁶ ,10 ⁻⁵ ,10 ⁻⁴ mol/L		10 ⁻⁵ mol/L 以上の濃度で収縮力・拍動数を軽 度に増大させた。

(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³⁰⁾

使用動物 投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)					
	マウス (6 週齢)		ラット (6 週齢)		イヌ (5 ヶ月齢)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000		
皮下	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
腹腔内	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000		

マウス、ラット：1 群雌雄各 5 匹

イヌ：1 群雌雄各 1 頭

(2) 反復投与毒性試験^{31)、32)}

	動物種 (n)	投与 期間	投 与 経 路	投 与 量	無毒性量		主 な 所 見
					♂	♀	
垂 急 性	ラット (12)	4 週	経 皮 (24 時間塗布/日)	10,20,40* ¹	40	40* ³	なし
	ラット (10~15)	13 週	皮 下	4,20,100* ²	20	4* ⁴	肝重量増加
	イヌ (3~5)	4 週	皮 下	3,10,30* ²	10	3* ⁴	T.Cho,TG,PL ↑
慢 性	ラット (5~10)	6 ヶ月	皮 下	2,8,32* ²	8	32* ⁴	T.Cho,PL ↑
	イヌ (3)	6 ヶ月	皮 下	0.5,1.5,4.5* ²	4.5	4.5* ⁴	Ht,Hb ↓ γ-Globulin ↑

単位 *1 : mg/Body/日 *2 : mg/kg/日 *3 : mg/Body *4 : mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験（直接法）、マウス小核試験において変異原性は認められなかった（*in vitro*）。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

いずれの試験においても親動物の投与部位（背部皮下）に癒着、硬結等の異物反応が認められた。妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）では、親動物に高用量で肝臓重量増加がみられたが、生殖能及び胎児に影響は認められなかった³³⁾。

胎児の器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）では、ラット胎児に高用量で骨化遅延がみられ、ウサギでは母動物に体重・摂餌量の減少、胎児に体重・胎盤重量の減少が認められた^{34)、35)}。

周産期及び授乳期投与試験（ラット）では、母動物に肝臓重量の増加、出生児に体重増加抑制がみられた³⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

[クリーム]³⁷⁾

1) 一次刺激性試験（ウサギ、Draize の判定基準）

ゼフナートクリーム基剤、ゼフナートクリーム 0.5、3% で軽度の刺激性が認められた。

2) 眼粘膜一次刺激性試験（ウサギ、Kay and Calandra の分類）

刺激性は認められなかった。

3) 光毒性試験（モルモット、Draize の判定基準）

刺激性は認められなかった。

[外用液]³⁸⁾

1) 一次刺激性試験（ウサギ、Draize の判定基準）

中等度の刺激性が認められた。

2) 皮膚累積刺激性試験（ウサギ、Draize の判定基準）

皮膚累積刺激性が認められた。

3) 眼一次刺激性試験（ウサギ、Kay and Calandra の分類）

中等度の刺激性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットの抗原性試験（全身性アナフィラキシー、PCA 反応、能動性皮膚反応、皮膚光感作性試験）、及びマウスの抗原性試験（PCA 反応）において陰性であったが、モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）にて陽性がみられ、低感作性ながら皮膚感作性を有する可能性が示唆された。

2) 代謝物の毒性

マウスの腹腔内投与における急性毒性試験で、代謝物の LD₅₀ 値は、THNOH で約 100mg/kg、MMP7 で 300～1,000mg/kg、MP10 で 1,000～2,000mg/kg、PNC-3 で 2,000mg/kg 以上と推定された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼフナートクリーム 2%、ゼフナート外用液 2% 該当しない

有効成分：リラナフタート 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

〈製剤共通〉

20.1 小児の手の届かない所に保管すること。

〈外用液〉

20.2 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。

20.3 火気を避けて保管すること。

5. 患者向け資材

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材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：トルナフタート

7. 国際誕生年月日

2000年1月18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

ゼフナートクリーム 2%

履 歴	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
ゼフナート クリーム 2%	2000 年 1 月 18 日	21200AMZ00025000	2000 年 4 月 14 日	2000 年 8 月 1 日

ゼフナート外用液 2%

履 歴	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
ゼフナート 外用液 2%	2007 年 2 月 6 日	21900AMZ00006000	2007 年 7 月 6 日	2007 年 7 月 6 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

ゼフナートクリーム 2%

再審査結果公表年月日：2008 年 12 月 19 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

ゼフナートクリーム 2%

6 年間（2000 年 1 月～2006 年 1 月）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
ゼフナート クリーム 2%	2659712N1020	2659712N1020	112976201	660443004
ゼフナート 外用液 2%	2659712Q1026	2659712Q1026	117768801	620005743

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 伊藤正俊 ほか : ヒト皮膚に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの貼布試験－他の抗真菌剤との比較－
薬理と治療. 1992; 20(11): 4493-4499
- 2) 伊藤正俊 ほか : 皮膚疾患患者に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの貼布試験－他の抗真菌剤との比較－
薬理と治療. 1992; 20(11): 4751-4758
- 3) 伊藤正俊 ほか : 健康な成人男子に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの単回および反復大量塗布試験
薬理と治療. 1992; 20(11): 4501-4508
- 4) 高橋 久 ほか : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価－2% Liranaftate クリームのオープン試験 (前期第Ⅱ相試験)－
薬理と治療. 1992; 20(11): 4759-4768
- 5) 高橋 久 ほか : Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価－二重盲検比較試験による至適用量の検討－
西日本皮膚科. 1993; 55(4): 735-746
- 6) 高橋 久 ほか : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価－Well-Controlled Comparative Study による Bifonazole クリームとの比較試験－
西日本皮膚科. 1993; 55(4): 747-758
- 7) 高橋 久 ほか : M-732 (リラナフタート) クリームの股部白癬に対する培養成績を判定根拠とした臨床第Ⅲ相比較試験
西日本皮膚科. 2000; 62(6): 788-802
- 8) 種田明生 ほか : 抗白癬剤 M-732 の足白癬に対する群間比較試験－液剤のクリーム剤に対する非劣性試験－
西日本皮膚科. 2007; 69(3): 300-308
- 9) 高橋 久 ほか : 新規チオカルバメート系抗真菌剤 Liranaftate (M-732) クリームの白癬に対する臨床的検討－治療期間と治療効果発現との関係－
西日本皮膚科. 1993; 55(4): 759-770
- 10) 高橋 久 ほか : 2% Liranaftate (M-732) クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価－2% Liranaftate クリームのオープン試験 (第Ⅲ相一般臨床試験)－
薬理と治療. 1993; 21(9): 3273-3286
- 11) Morita T. et al. : Inhibitory effect of a new mycotic agent, piritetrate on ergosterol biosynthesis in pathogenic fungi
J. Med. Vet. Mycol. 1989; 27(1): 17-25 (PMID: 2666631)
- 12) 奥 幸夫 ほか : 新チオカルバミン酸系抗真菌剤 Liranaftate (M-732) の *in vitro* 抗菌活性
日本医真菌学会雑誌. 1993; 34(2): 185-192
- 13) Iwata K. et al. : In vitro and in vivo activities of piritetrate (M-732), a new antidermatophytic thiocarbamate
Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33(12): 2118-2125 (PMID: 2619275)

- 14) T.rubium に対する抗真菌効果の経日変化 (2000年1月18日承認、申請資料概要ホ-1.(1) 3))
- 15) 井上 恒男 ほか : モルモットの実験的白癬に対する新チオカルバミン酸系抗真菌剤
Liranaftate (M-732) の治療効果
日本医真菌学会雑誌.1993;34(2): 193-197
- 16) モルモット実験的足白癬モデルに対する治療効果 (2000年1月18日承認、申請資料概要 ホ-1.(1) 7))
- 17) 開放塗布法による定量試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要 ホ-1.(1) 8)①)
- 18) 閉塞密封塗布法による試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要 ホ-1.(1) 8)②)
- 19) 川手 喬 ほか : 全薬工業研究報告「M-732の抗真菌活性に関する研究—実験的白癬菌感染に対する予防効果の検討」[未発表] (2000年1月18日承認、申請資料概要 ホ-1.(1) 9))
- 20) Osumi M. et al. : Effects of new antidermatophytic agent liranaftate on the ultrastructure of Trichophyton mentagrophytes
Chemotherapy. 1993; 41(5): 555-567
- 21) Iwata K. et al. : *In Vitro* Thiocarbamate Resistance of Trichophyton Mentagrophytes
Chemotherapy. 1990; 38(5): 435-443
- 22) 「M-732外用液2%のモルモット実験的背部白癬に対する治療試験」(2007年2月6日承認、CTD 2.4.2)
- 23) 江角凱夫 ほか : Liranaftate の生体内動態 (第1報)
ラット及びウサギにおける吸収、分布、排泄
医薬品研究. 1993; 24(3): 324-341
- 24) 江角凱夫 ほか : Liranaftate の生体内動態 (第2報)
ラットにおける胎盤通過性、乳汁移行性及び反復投与試験
医薬品研究. 1993; 24(3): 342-353
- 25) 江角凱夫 ほか : Liranaftate の生体内動態 (第3報)
ラット及びウサギにおける代謝
医薬品研究. 1993; 24(12): 1293-1315
- 26) 江角凱夫 ほか : Liranaftate の生体内動態 (第4報)
ラットにおけるテトラヒドロナフタレン環標識体の吸収、分布、代謝、排泄
医薬品研究. 1993; 24(12): 1316-1334
- 27) 肝薬物代謝酵素系に対する作用 (2000年1月18日承認、申請資料概要 へ-2.(3) 3))
- 28) 代謝物及び分解物の抗菌活性 (2000年1月18日承認、申請資料概要 ホ-1.(3))
- 29) 山中康光 ほか : 抗真菌薬 Liranaftate の一般薬理試験
医薬品研究. 1993; 24(7): 708-726
- 30) 野崎善弘 ほか : Liranaftate の毒性試験 (第1報)
マウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験
医薬品研究. 1993; 24(3): 281-286
- 31) 秋江靖樹 ほか : Liranaftate の毒性試験 (第2報)
ラットにおける6箇月間反復皮下投与毒性試験
医薬品研究. 1993; 24(3): 287-304
- 32) 東川国男 ほか : Liranaftate の毒性試験 (第3報)
イヌにおける6箇月間反復皮下投与毒性試験
医薬品研究. 1993; 24(3): 305-323
- 33) 石原 勝 ほか : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第1報)
ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験
医薬品研究. 1993; 24(4): 363-375
- 34) 石原 勝 ほか : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第2報)
ラットにおける胎児器官形成期投与試験
医薬品研究. 1993; 24(4): 376-401

- 35) 石原 勝 ほか : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 4 報)
ウサギにおける胎児器官形成期投与試験
医薬品研究. 1993; 24(4): 422-432
- 36) 石原 勝 ほか : Liranaftate の生殖・発生毒性試験 (第 3 報)
ラットにおける周産期及び授乳期投与試験
医薬品研究. 1993; 24(4): 402-421
- 37) 志熊廣夫 ほか : Liranaftate (M-732) クリームの皮膚一次刺激性、眼粘膜一次刺激性、
光毒性および光感作性試験
薬理と治療. 1992; 20(11): 4481-4491
- 38) 「M-732 外用液 2%のウサギを用いた局所刺激性試験」(2007 年 2 月 6 日承認、CTD 2.4.4)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

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

該当資料なし

