

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

経口抗真菌剤

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物カプセル

ネイリン[®]カプセル100mgNAILIN[®] Capsules 100mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg)
一般名	和名：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 (JAN) 洋名：Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate (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：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年7月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：佐藤製薬株式会社 販売提携：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	佐藤製薬株式会社 医薬事業部 フリーダイヤル 0120-310-656 医療関係者向けホームページ https://medinfo-sato.com/top.html エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023年11月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	10
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	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	4	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	24
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1. 血中濃度の推移	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	26
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
III. 有効成分に関する項目	5	4. 吸収	27
1. 物理化学的性質	5	5. 分布	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	32
		8. トランスポーターに関する情報	33
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	33
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	33
2. 製剤の組成	7	11. その他	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 警告内容とその理由	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
9. 溶出性	9	5. 重要な基本的注意とその理由	34
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用	36
12. その他	9	8. 副作用	38
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
		10. 過量投与	40
		11. 適用上の注意	40
		12. その他の注意	40

IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	43
X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
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	48
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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
XI. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	52
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52
XIII. 備考	53
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	53
2. その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリアゾール系抗真菌薬であるラブコナゾールはエーザイ株式会社で創製され、強い抗真菌活性と広い抗真菌スペクトルを有することが確認されている¹⁾。ラブコナゾール創製後もさらに開発が進められ、ラブコナゾールの水溶性及び生物学的利用率を高めたプロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物^{注)}が創製された。

ネイリン[®]カプセル 100 mg (以下、本剤) はホスラブコナゾールを有効成分とする経口爪白癬治療剤であり、経口投与後速やかに吸収され、活性本体であるラブコナゾールに変換される。

本剤の適応症である爪白癬は、病状が進行すると、爪の肥厚に伴う痛みや歩行困難等の QOL の低下を生じさせる可能性がある²⁾。また、未治療のまま放置することで足白癬の再発や家族内感染の引き金になり得る疾患である³⁾。

爪白癬に適応を有する薬剤として経口剤及び外用液剤が臨床応用されている。治療選択の幅は広がっているが、爪白癬の治療ゴールである完全治癒を達成するためには、より治療効果が高く、安全で、利便性を兼ね備えた新規抗真菌薬が望まれてきた。

ホスラブコナゾールは成人国内第I相臨床試験、爪白癬患者を対象とした成人国内第II相臨床試験及び成人国内第III相臨床試験における有効性及び安全性の結果に基づき、佐藤製薬株式会社が 2017 年 1 月に製造販売承認申請を行い、2018 年 1 月に承認を取得した。

注) 以下、その遊離酸と塩違い化合物も含み「ホスラブコナゾール」とする。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 爪白癬患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験^{※1}において、投与開始 48 週間における完全治癒率は 59.4%、著効率、有効率はそれぞれ 83.1%、及び 94.4%であった^{※2}（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」を参照すること）。
- (2) ラブコナゾールは CYP3A を中程度阻害し、併用注意薬として CYP3A により主に代謝される薬剤（シンバスタチン、ミダゾラム等）、その他にワルファリンが設定されている（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」を参照すること）。
- (3) 国内第Ⅲ相臨床試験において、101 例中、24 例（23.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、γ-GTP 増加 16 例（15.8%）、ALT（GPT）増加 9 例（8.9%）、AST（GOT）増加 8 例（7.9%）、腹部不快感 4 例（4.0%）及び血中 Al-P 増加 2 例（2.0%）などであった。
重大な副作用として、肝機能障害、多形紅斑が報告されている（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照すること）。

※1 本剤（ラブコナゾールとして 100 mg）又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与し、その後、36 週間を無治療で観察した。

※2 完全治癒率は「被験爪の爪甲混濁部の消失」かつ「直接鏡検における皮膚糸状菌が陰性」、著効率は爪甲混濁部面積比の減少率が 60%以上、有効率は爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上の症例の割合とした。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物を含む経口爪白癬治療剤である（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VII. 6. (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」を参照すること）。
- (2) 用法及び用量は 1 日 1 回 1 カプセルを 12 週間経口投与[※]で、食事に関係なく服用できる（「V. 3. 用法及び用量」及び「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」を参照すること）。

※ 通常、成人には 1 日 1 回 1 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。

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	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料： ネイリン [®] カプセル 100 mg の注意を要する副作用とその対策 －肝機能障害－ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項														
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】												
肝機能障害	消化管障害	なし												
多形紅斑														
有効性に関する検討事項														
国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化														
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>副作用、文献報告・学会報告からの情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実施）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>製造販売後データベース調査（肝機能障害）</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	副作用、文献報告・学会報告からの情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実施）	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査（肝機能障害）	有効性に関する調査・試験の計画の概要	特定使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>医療従事者向け資材の作成および提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材の作成および提供
医薬品安全性監視計画の概要														
通常の医薬品安全性監視活動														
副作用、文献報告・学会報告からの情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実施）														
追加の医薬品安全性監視活動														
製造販売後データベース調査（肝機能障害）														
有効性に関する調査・試験の計画の概要														
特定使用成績調査														
リスク最小化計画の概要														
通常のリスク最小化活動														
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供														
追加のリスク最小化活動														
医療従事者向け資材の作成および提供														

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ネイリン[®]カプセル 100 mg

(2) 洋名

NAILIN[®] Capsules 100 mg

(3) 名称の由来

爪 (NAIL) に薬物が入る (IN) ことから NAILIN と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 (JAN)

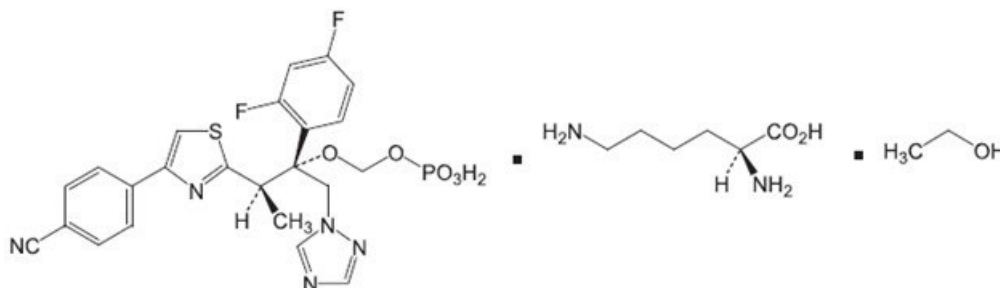
(2) 洋名 (命名法)

Fosravuconazole L-Lysine Ethanolate (JAN)

(3) ステム

ミコナゾール系の合成抗真菌薬 : -conazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{20}F_2N_5O_5PS \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_6O$

分子量 : 739.73

5. 化学名 (命名法) 又は本質

((2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid]monoethanolate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : BFE1224

略号 :

ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 : F-RVCZ

ラブコナゾール : RVCZ

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～黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性（測定温度：約 25℃）

溶媒	1 g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	1～10	溶けやすい
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
メタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
N-メチルピロリドン	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	10,000 以上	ほとんど溶けない
1-オクタノール	10,000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない

水溶液に対する溶解性（測定温度：約 25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
0.1 mol/L 塩酸	$< 9.4 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない
pH3 Britton-Robinson 緩衝液	7.0×10	やや溶けやすい
pH5 Britton-Robinson 緩衝液	1.6×10^2	溶けやすい
pH7 Britton-Robinson 緩衝液	1.7×10^2	溶けやすい
pH9 Britton-Robinson 緩衝液	2.1×10^2	溶けやすい
pH11 Britton-Robinson 緩衝液	2.5×10^2	溶けやすい

(3) 吸湿性

25℃/75%RH で 1 週間保存したとき、吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：148～156℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：<3 及び 5.9

(6) 分配係数

1-オクタノール/水、pH7.0 のとき -0.53

(7) その他の主な示性値

pH：5.2

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+6.6°（50 mg、水、5 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5°C	ポリエチレン袋 (二重) +アルミニウム ラミネート袋	24 ヶ月	規格内	
加速試験	25°C/60%RH	ラミネート袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	光安定性	キセノンランプ 25°C/60%RH	石英製容器	総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上	外観において、僅かな脱色が見られた。
	高温	60°C	ポリエチレン袋 (二重) +アルミニウム ラミネート袋	4 週間	分解生成物の増加が認められた。
	高湿	25°C/75%RH	開封した 遮光ガラス瓶	1 週間	外観において、固まった粉末となった。また、エタノール含量、水分及び含量において、変化が認められた。

原薬の規格及び試験項目：含量、性状、確認試験、水分、純度試験、微生物限度、定量法等

(2) 主な類縁物質

高温 (60°C) 保存下で、ホスラブコナゾールの分解生成物として、ラブコナゾールが認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ネイリンカプセル 100 mg	
色・剤形	キャップ部は赤色及びボディ部は黄色の 3 号硬カプセル	
外形・大きさ	 長さ 15.6 mm	 直径 5.8 mm

※ 本剤は、カプセルのキャップとボディの接合部にバンドシールを施している（2019年7月一部変更承認によりバンドシール追加の変更を行った）。
バンドシールは透明のため、外観上は識別できない。

(3) 識別コード

SATO 18（カプセル、PTP シートに表示）

(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

販売名	ネイリンカプセル 100 mg
有効成分	1 カプセル中 ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg)
添加剤	酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

(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. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 2. (2) 主な類縁物質」を参照すること。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤の安定性⁴⁾

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{※1,2}		25°C/60%RH	PTP(ポリプロピレン/アルミニウム) +アルミピロー	36 ヶ月	規格内
加速試験 ^{※3}		40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験 ^{※2}	光安定性	キセノンランプ 25°C/60%RH	シャーレ開放 ^{※4}	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上	規格内

※1 性状、純度試験、溶出性、水分、微生物限度試験、定量法

※2 バンドシールの追加に伴う追加試験なし。

※3 バンドシールの追加に伴い追加試験を実施。

※4 PTP シートからカプセルを取り出した状態。

(2) 開封後の安定性⁵⁾

1) PTP シート

水分の増加は認められたが、6 ヶ月においてもその他の試験項目で結果に問題は認められなかった。

試験項目	保存期間				
	開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
含量	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
類縁物質	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
水分	規格内	規格内	規格内	規格内 [*]	規格内 [*]

バンドシールを施す前の製品を用いて実施。

保存条件：25°C/75%RH、包装形態：PTP シート

※ 水分の増加が認められた。

2) シャーレ開放 (PTP シートからカプセルを取り出した状態)

2 週間の時点で水分量が増加し、1 ヶ月の時点で内容物の性状が粉末から塊状になり規格外となった。

6 ヶ月の時点では含量が規格値をわずかに下回り、類縁物質が増加し規格外となった。

その他、規格内ではあるが溶出性の遅延が認められた。

試験項目	保存期間				
	開始時	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	規格内	規格内	規格外 ^{※1}	規格外 ^{※1}	規格外 ^{※1}
含量	規格内	規格内	規格内	規格内	規格外
類縁物質	規格内	規格内	規格内	規格内	規格外
溶出性	規格内	規格内	規格内	規格内 ^{※2}	規格内 ^{※2}

試験項目	保存期間				
	開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
水分	規格内	規格外	規格外	規格外	規格外

バンドシールを施す前の製品を用いて実施。

保存条件：25°C/75%RH、包装形態：シャーレ開放

※1 キャップは赤色及びボディは黄色のカプセルであり、内容物は黄色の塊であった。

※2 溶出に遅延あり。

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

溶出試験法（パドル法）

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

ネイリンカプセル 100 mg 84 カプセル (PTP 14 カプセル×6)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

内袋：ポリプロピレン、ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

1) 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

2) 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

皮膚糸状菌（トリコフィトン属）

<適応症>

爪白癬

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 直接鏡検又は培養等に基づき爪白癬であると確定診断された患者に使用すること。

5.2 本剤は、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。

(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、投与されることを防ぐために設定した。

5.2 爪が生え変わらない限り病変した爪の所見を回復させるものではないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100 mg）を12週間経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」を参照すること。

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

試験区分	試験番号 (実施国)	試験デザイン	使用薬剤 投与方法・投与経路	症例数	対象
食事の影響 第I相 (評価資料)	BFE1224-060 (日本)	単施設、無作為化、 非盲検、クロスオーバー	ラブコナゾールとして 100 mg 空腹時及び食後に単回 経口投与	20	健康成人 男性
薬物動態 第I相 (評価資料)	BFE1224-010 (日本)	単施設、無作為化、 二重盲検、用量漸 増、プラセボ対照	ラブコナゾールとして 100 mg、200 mg、400 mg、 600 mg ^{注)} プラセボ 空腹時に単回経口投与	32	健康成人 男性
薬物動態 第I相 (評価資料)	BFE1224-020 (日本)	単施設、無作為化、 二重盲検、並行群 間比較、プラセボ 対照	ラブコナゾールとして 200 mg、400 mg ^{注)} プラセボ 1日1回7日間空腹時に 経口投与	18	健康成人 男性
肝機能障害 薬物動態 第I相 (評価資料)	BFE1224-050 (日本)	多施設共同、非盲 検	ラブコナゾールとして 100 mg 空腹時に単回経口投与	<u>コホート1</u> 12 <u>コホート2</u> 8	<u>コホート1</u> 軽度の 肝機能障害 者及び健康 成人男女 <u>コホート2</u> 中等度の 肝機能障害 者及び健康 成人男女
薬物相互作用 第I相 (評価資料)	BFE1224-070 (日本)	単施設、非盲検	ラブコナゾールとして 400 mg ^{注)} 1日1回7日間空腹時に 経口投与 (試験5日目～11日目) レパグリニド：0.25 mg 空腹時に経口投与 (試験1日目、10日目) ジゴキシシン：0.25 mg 空腹時に経口投与 (試験2日目、11日目) ロスバスタチン：5 mg 空腹時に経口投与 (試験2日目、11日目)	12	健康成人 男性

試験区分	試験番号 (実施国)	試験デザイン	使用薬剤 投与方法・投与経路	症例数	対象
薬物動態・ 有効性・安全性 第II相 (評価資料)	BFE1224-210 (日本)	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較	ラブコナゾールとして 100 mg 1日1回12週間食後に 経口投与 ラブコナゾールとして 200 mg、400 mg ^{注)} 1日1回7日間(21日間 休薬) 経口投与。これ を1サイクルとして3サ イクル繰り返す。	94	爪白癬 患者
有効性・安全性 第III相 (評価資料)	SKS-11-01 (日本)	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照	ラブコナゾールとして 100 mg プラセボ 1日1回12週間食後に 経口投与	153	爪白癬 患者

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

(2) 臨床薬理試験

QT/QTc 試験 (外国人データ)⁶⁾

外国人健康成人 (合計 152 例) にホスラブコナゾール (ラブコナゾールとして 300 mg 又は 500 mg) 又はプラセボを1日2回計6回負荷用量として静脈内投与後、負荷用量の1/2量を維持用量として1日1回4日間静脈内投与を行った^{注)}。

ホスラブコナゾール反復静脈内投与後の QTcF 間隔の平均値はベースラインと比較して短縮し、平均変化量のプラセボとの差は投与後 1.5 時間で最大となり、-15.1 msec であった。QTcF 間隔は投与後 4 時間にベースラインの水準に戻った。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした試験 試験番号：BFE1224-210）⁷⁾

目的	爪白癬患者における本剤の経口投与開始後の薬物動態、投与開始 48 週後の有効性及び安全性の検討を行い、本剤の至適用法及び用量を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	満 20 歳以上 75 歳未満の爪白癬患者 94 例 (100 mg 連投群：29 例、200 mg パルス群：31 例、400 mg パルス群：34 例)
主な 選択基準	1) 第 I 趾爪に混濁病変を有する患者 2) 被験爪混濁部から直接鏡検で皮膚糸状菌の菌要素が確認された患者 3) 爪甲写真撮影による被験爪の爪甲混濁部面積比が 60%以上の患者 4) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、75 歳未満の患者 等
主な 除外基準	1) 第 I 趾爪が、爪甲混濁部がくさび形を呈す、皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する、又は Onychogryphosis 等による著しい肥厚を認める患者 2) 第 I 趾爪が厚硬爪甲や爪甲剥離症等の爪疾患の患者 3) 乾癬、掌蹠膿疱症の患者又は既往のある患者、苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者 4) 被験爪の抜爪あるいは密封療法（ODT 療法）が予定されている患者 5) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に経口抗真菌剤を内服している患者 6) 治験薬投与開始前 4 週間以内に外用抗真菌剤を使用している患者 7) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上）あるいは腎機能障害（クレアチニンが 2 mg/dL 以上）のある患者 等
試験方法	100 mg 連投群：ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間の連続経口投与。 200 mg パルス群：ラブコナゾールとして 200 mg を 1 日 1 回 1 週間の経口投与後 3 週間の休薬を 1 サイクルとし、3 サイクル行う ^{注)} 。 400 mg パルス群：ラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回 1 週間の経口投与後 3 週間の休薬を 1 サイクルとし、3 サイクル行う ^{注)} 。 なお、試験期間中の総投与量は、100 mg 連投群及び 400 mg パルス群で 8,400 mg、200 mg パルス群で 4,200 mg であった。
評価項目	<有効性> 1) 総合臨床効果 投与開始 12 週後の有効率、投与開始 24 週後の著効率、投与開始 48 週後の完全治癒率 (爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上 60%未満を「有効」、60%以上を「著効」、混濁なしでかつ直接鏡検陰性を「完全治癒」とした。) 2) 有効性の経時的変化 3) 直接鏡検による菌陰性化率 4) ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法による皮膚糸状菌の同定 <安全性> 有害事象、副作用、臨床検査値

結果

<有効性>

総合臨床効果 (PPS*)

投与開始 48 週後の完全治癒率は、100 mg 連投群 40.0%、200 mg パルス群 27.3%、400 mg パルス群 40.7%であった。

総合臨床効果

時期	投与群	症例数	完全治癒率※1 [95%信頼区間] (%)	著効率※2 [95%信頼区間] (%)	有効率※3 [95%信頼区間] (%)
投与開始 12 週後	100 mg 連投群	27	0.0 [0.0, 12.7]	0.0 [0.0, 12.7]	48.1 [28.7, 68.0]
	200 mg パルス群	25	0.0 [0.0, 13.7]	8.0 [1.0, 26.0]	44.0 [24.5, 65.0]
	400 mg パルス群	31	0.0 [0.0, 11.2]	19.4 [7.5, 37.4]	48.4 [30.2, 66.9]
投与開始 24 週後	100 mg 連投群	25	0.0 [0.0, 13.7]	76.0 [54.9, 90.6]	100.0 [86.3, 100.0]
	200 mg パルス群	25	4.0 [0.2, 20.3]	60.0 [38.7, 78.8]	96.0 [79.7, 99.8]
	400 mg パルス群	31	0.0 [0.0, 11.2]	54.8 [36.1, 72.6]	90.3 [74.3, 97.9]
投与開始 48 週後	100 mg 連投群	25	40.0 [21.2, 61.3]	96.0 [79.7, 99.8]	100.0 [86.3, 100.0]
	200 mg パルス群	22	27.3 [10.8, 50.2]	81.8 [59.8, 94.8]	100.0 [84.6, 100.0]
	400 mg パルス群	27	40.7 [22.4, 61.2]	85.2 [66.3, 95.8]	100.0 [87.3, 100.0]

※1 完全治癒率は、各群の全症例に対する完全治癒の割合。

※2 著効率は、各群の全症例に対する完全治癒及び著効の割合。

※3 有効率は、各群の全症例に対する完全治癒、著効及び有効の割合。

有効性の経時的変化 (PPS)

爪甲混濁部面積比は、いずれの投与群においても同様の減少が認められた。

直接鏡検による菌陰性化率 (PPS)

投与開始 48 週後の直接鏡検による菌陰性化率は 100 mg 連投群 72.0%、200 mg パルス群 36.4%、400 mg パルス群 63.0%であった。

直接鏡検による菌陰性化率

時期	100 mg 連投群	200 mg パルス群	400 mg パルス群
投与開始 12 週後	33.3% (9/27 例)	50.0% (13/26 例)	19.4% (6/31 例)
投与開始 24 週後	48.0% (12/25 例)	48.0% (12/25 例)	45.2% (14/31 例)
投与開始 48 週後	72.0% (18/25 例)	36.4% (8/22 例)	63.0% (17/27 例)

(菌要素なしの症例数/菌要素なし+ありの症例数)

<p>結果 (続き)</p>	<p><u>PCR 法による皮膚糸状菌の同定 (PPS)</u></p> <p>最も多く同定された <i>T.rubrum</i> の投与開始 48 週後における陰性化率は、100 mg 連投群 57.1%、200 mg パルス群 36.8%、400 mg パルス群 52.0%であった。</p> <p><安全性></p> <p>副作用の発現例数は、100 mg 連投群 29 例中 14 例 (48.3%)、200 mg パルス群 31 例中 7 例 (22.6%)、400 mg パルス群 34 例中 14 例 (41.2%) であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、100 mg 連投群 1 例 (3.4%、肝機能検査異常)、400 mg パルス群 1 例 (2.9%、肝機能検査異常) に認められたが、いずれも処置なしで回復及び軽快した。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった (承認時)。</p> <p>副作用の発現症例数及び発現率</p> <table border="1" data-bbox="422 683 1412 1534"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>100 mg 連投群 (n=29)</th> <th>200 mg パルス群 (n=31)</th> <th>400 mg パルス群 (n=34)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計</td> <td>14 (48.3%)</td> <td>7 (22.6%)</td> <td>14 (41.2%)</td> </tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td>0</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>膀胱炎</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2.9%)</td> </tr> <tr> <td>高尿酸血症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>3 (10.3%)</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>2 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td>口唇炎</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>腹部不快感</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>1 (3.4%)</td> <td>1 (3.2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>円形脱毛症</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>皮脂欠乏性湿疹</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>痒疹</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>11 (37.9%)</td> <td>5 (16.1%)</td> <td>12 (35.3%)</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現症例数 (%)</p>	副作用の種類	100 mg 連投群 (n=29)	200 mg パルス群 (n=31)	400 mg パルス群 (n=34)	合計	14 (48.3%)	7 (22.6%)	14 (41.2%)	感染症及び寄生虫症	0	1 (3.2%)	0	膀胱炎	0	1	0	代謝及び栄養障害	0	0	1 (2.9%)	高尿酸血症	0	0	1	胃腸障害	3 (10.3%)	1 (3.2%)	2 (5.9%)	口唇炎	2	0	0	便秘	0	0	1	腹部不快感	0	1	0	腹部膨満	1	0	0	上腹部痛	0	0	1	皮膚及び皮下組織障害	1 (3.4%)	1 (3.2%)	0	円形脱毛症	1	0	0	皮脂欠乏性湿疹	0	1	0	痒疹	0	1	0	臨床検査	11 (37.9%)	5 (16.1%)	12 (35.3%)	γ-GTP 増加	8	5	10	肝機能検査異常	3	0	2
副作用の種類	100 mg 連投群 (n=29)	200 mg パルス群 (n=31)	400 mg パルス群 (n=34)																																																																										
合計	14 (48.3%)	7 (22.6%)	14 (41.2%)																																																																										
感染症及び寄生虫症	0	1 (3.2%)	0																																																																										
膀胱炎	0	1	0																																																																										
代謝及び栄養障害	0	0	1 (2.9%)																																																																										
高尿酸血症	0	0	1																																																																										
胃腸障害	3 (10.3%)	1 (3.2%)	2 (5.9%)																																																																										
口唇炎	2	0	0																																																																										
便秘	0	0	1																																																																										
腹部不快感	0	1	0																																																																										
腹部膨満	1	0	0																																																																										
上腹部痛	0	0	1																																																																										
皮膚及び皮下組織障害	1 (3.4%)	1 (3.2%)	0																																																																										
円形脱毛症	1	0	0																																																																										
皮脂欠乏性湿疹	0	1	0																																																																										
痒疹	0	1	0																																																																										
臨床検査	11 (37.9%)	5 (16.1%)	12 (35.3%)																																																																										
γ-GTP 増加	8	5	10																																																																										
肝機能検査異常	3	0	2																																																																										
<p>結論</p>	<p>100 mg 連投群の有効性は他の投与群より概ね良好な値を示したこと、さらに薬物動態及び安全性の結果を踏まえ総合的に評価し、本剤の至適用法及び用量をラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与に設定した。</p>																																																																												

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

* PPS (Per Protocol Set) : 治験実施計画書に適合した対象集団

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験（日本人爪白癬患者を対象とした第Ⅲ相比较臨床試験 試験番号：SKS-11-01）⁸⁾

目的	爪白癬患者に対する本剤の有効性、安全性についてプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	満 20 歳以上 75 歳未満の爪白癬患者 153 例（本剤群：101 例、プラセボ群：52 例）
主な選択基準	1) 第 I 趾爪に混濁病変を有する患者 2) 被験爪混濁部から直接鏡検で皮膚糸状菌の菌要素が確認された患者 3) LAMP* ¹ 法によって <i>T. rubrum</i> 又は <i>T. mentagrophytes</i> が同定された患者 4) 爪甲写真撮影による被験爪の爪甲混濁面積比が 25.0%以上の患者 5) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上、75 歳未満の患者 等
主な除外基準	1) 第 I 趾爪が、爪甲混濁部がくさび形を呈す、混濁部が近位爪郭まで及ぶ、皮膚糸状菌が爪表面のみに存在する、又は Onychogryphosis 等による著しい肥厚を認める患者 2) 乾癬、掌蹠膿疱症を有する又は既往のある患者、苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患の患者 3) 被験爪の抜爪あるいは密封療法（ODT 療法）が予定されている患者 4) 治験薬投与開始前 36 週間以内に内服、注射の抗真菌剤又は爪用の外用抗真菌剤を使用した患者 5) 治験薬投与開始前 4 週間以内に被験爪の趾の末節に外用抗真菌剤を使用した患者 6) AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 1.25 倍以上の患者、 γ -GTP が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者、血小板数が $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の患者、又は臨床的に問題となる肝機能障害の患者 7) クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者又は臨床的に問題となる腎機能障害の患者 等
試験方法	本剤（ラブコナゾールとして 100 mg）又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与し、投与開始 48 週後まで観察した。
評価項目	<有効性> 【主要評価項目】 投与開始 48 週後の完全治癒率（「被験爪の爪甲混濁部の消失」かつ「直接鏡検における皮膚糸状菌が陰性」の症例の割合） 【副次評価項目】 1) 投与開始 48 週後における臨床的有效率（爪甲混濁部面積比が 10%未満の割合） 2) 投与開始 48 週後における完全又はほぼ完全な治癒率 （爪甲混濁部面積比が 5%未満かつ直接鏡検における皮膚糸状菌要素が陰性の割合） 3) 投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における完全治癒率 4) 投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における有効性評価 5) 投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における爪甲混濁部面積比減少率 6) 投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における直接鏡検による菌陰性化率 等 なお、中止・脱落例は、完全治癒率では非治癒として、その他の評価項目では除外して算出した。

評価項目 (続き)	<安全性> 有害事象、副作用、臨床検査値																																																											
結果	<p><有効性></p> <p>【主要評価項目】 (FAS*²) 投与開始 48 週後における完全治癒率は本剤群 59.4% (60/101 例)、プラセボ群 5.8% (3/52 例) であり、本剤群で有意に高かった ($P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法)。</p> <p>【副次評価項目】 <u>投与開始 48 週後における臨床的有效率 (FAS)</u> 本剤群の投与開始 48 週後における臨床的有效率は、プラセボ群と比較し有意差が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>臨床的有效症例数 / 症例数</th> <th>臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の 直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>68/89</td> <td>76.4 [66.2, 84.8]</td> <td rowspan="2">$P < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>8/50</td> <td>16.0 [7.2, 29.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>投与開始 48 週後における完全又はほぼ完全な治癒率 (FAS)</u> 本剤群の投与開始 48 週後における完全又はほぼ完全な治癒率は、プラセボ群と比較し有意差が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>完全又はほぼ完全な 治癒症例数/症例数</th> <th>完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の 直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>63/89</td> <td>70.8 [60.2, 79.9]</td> <td rowspan="2">$P < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>3/50</td> <td>6.0 [1.3, 16.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における完全治癒率 (FAS)</u> 本剤群の完全治癒率は、プラセボ群と比較し投与開始 36 週以降から有意差が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>投与群</th> <th>完全治癒症例数 / 症例数</th> <th>完全治癒率 [95%信頼区間] (%)</th> <th>Fisher の 直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与開始 12 週後</td> <td>本剤群</td> <td>1/101</td> <td>1.0 [0.0, 5.4]</td> <td rowspan="2">$P = 1.000$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 24 週後</td> <td>本剤群</td> <td>2/101</td> <td>2.0 [0.2, 7.0]</td> <td rowspan="2">$P = 0.548$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 36 週後</td> <td>本剤群</td> <td>15/101</td> <td>14.9 [8.6, 23.3]</td> <td rowspan="2">$P = 0.003$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>0/52</td> <td>0.0 [0.0, 5.6]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与開始 48 週後</td> <td>本剤群</td> <td>60/101</td> <td>59.4 [49.2, 69.1]</td> <td rowspan="2">$P < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>3/52</td> <td>5.8 [1.2, 15.9]</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	臨床的有效症例数 / 症例数	臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法	本剤群	68/89	76.4 [66.2, 84.8]	$P < 0.001$	プラセボ群	8/50	16.0 [7.2, 29.1]	投与群	完全又はほぼ完全な 治癒症例数/症例数	完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法	本剤群	63/89	70.8 [60.2, 79.9]	$P < 0.001$	プラセボ群	3/50	6.0 [1.3, 16.5]	時期	投与群	完全治癒症例数 / 症例数	完全治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法	投与開始 12 週後	本剤群	1/101	1.0 [0.0, 5.4]	$P = 1.000$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 24 週後	本剤群	2/101	2.0 [0.2, 7.0]	$P = 0.548$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 36 週後	本剤群	15/101	14.9 [8.6, 23.3]	$P = 0.003$	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]	投与開始 48 週後	本剤群	60/101	59.4 [49.2, 69.1]	$P < 0.001$	プラセボ群	3/52	5.8 [1.2, 15.9]
投与群	臨床的有效症例数 / 症例数	臨床的有效率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法																																																									
本剤群	68/89	76.4 [66.2, 84.8]	$P < 0.001$																																																									
プラセボ群	8/50	16.0 [7.2, 29.1]																																																										
投与群	完全又はほぼ完全な 治癒症例数/症例数	完全又はほぼ完全な治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法																																																									
本剤群	63/89	70.8 [60.2, 79.9]	$P < 0.001$																																																									
プラセボ群	3/50	6.0 [1.3, 16.5]																																																										
時期	投与群	完全治癒症例数 / 症例数	完全治癒率 [95%信頼区間] (%)	Fisher の 直接確率計算法																																																								
投与開始 12 週後	本剤群	1/101	1.0 [0.0, 5.4]	$P = 1.000$																																																								
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																																									
投与開始 24 週後	本剤群	2/101	2.0 [0.2, 7.0]	$P = 0.548$																																																								
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																																									
投与開始 36 週後	本剤群	15/101	14.9 [8.6, 23.3]	$P = 0.003$																																																								
	プラセボ群	0/52	0.0 [0.0, 5.6]																																																									
投与開始 48 週後	本剤群	60/101	59.4 [49.2, 69.1]	$P < 0.001$																																																								
	プラセボ群	3/52	5.8 [1.2, 15.9]																																																									

結果
(続き)

投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における有効性評価 (FAS)

本剤群の有効性評価は、プラセボ群と比較し投与開始 24 週以降から有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	著効 ^{※1} 症例数 (%)	有効 ^{※2} 症例数 (%)	無効 ^{※3} 症例数 (%)	Wilcoxon の 順位和検定	
						統計量	P 値
投与開始 12 週後	本剤群	91	5 (5.5)	32 (35.2)	54 (59.3)	1.571	P=0.116
	プラセボ群	51	4 (7.8)	9 (17.6)	38 (74.5)		
投与開始 24 週後	本剤群	89	39 (43.8)	33 (37.1)	17 (19.1)	5.326	P<0.001
	プラセボ群	51	7 (13.7)	10 (19.6)	34 (66.7)		
投与開始 36 週後	本剤群	89	67 (75.3)	19 (21.3)	3 (3.4)	7.913	P<0.001
	プラセボ群	50	8 (16.0)	8 (16.0)	34 (68.0)		
投与開始 48 週後	本剤群	89	74 (83.1)	10 (11.2)	5 (5.6)	7.263	P<0.001
	プラセボ群	50	13 (26.0)	5 (10.0)	32 (64.0)		

※1 爪甲混濁部面積比の減少率が 60%以上 (完全治癒症例を含む)。

※2 爪甲混濁部面積比の減少率が 30%以上 60%未満。

※3 爪甲混濁部面積比の減少率が 30%未満又は増加。

投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における爪甲混濁部面積比減少率 (FAS)

本剤群の爪甲混濁部面積比減少率は、プラセボ群と比較し投与開始 12 週以降から有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	平均値±標準偏差 (%)	Student -t 検定	
				統計量	P 値
投与開始 12 週後	本剤群	91	24.82 ± 24.09	2.503	P=0.013
	プラセボ群	51	13.90 ± 26.39		
投与開始 24 週後	本剤群	89	54.80 ± 22.52	8.387	P<0.001
	プラセボ群	51	13.73 ± 35.40		
投与開始 36 週後	本剤群	89	73.26 ± 23.73	9.870	P<0.001
	プラセボ群	50	19.12 ± 41.00		
投与開始 48 週後	本剤群	89	85.56 ± 26.12	10.187	P<0.001
	プラセボ群	50	24.23 ± 44.94		

結果
(続き)

投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週後における直接鏡検による菌陰性化率 (FAS)
本剤群の直接鏡検による菌陰性化率は、プラセボ群と比較し投与開始 24 週以降から本剤群のプラセボ群に対する有意差が認められた。

時期	投与群	症例数	直接鏡検陽性 症例数 (%)	直接鏡検陰性 症例数 (%)	Fisher の 直接確率計算法
投与開始 12 週後	本剤群	91	69 (75.8)	22 (24.2)	P=0.287
	プラセボ群	51	43 (84.3)	8 (15.7)	
投与開始 24 週後	本剤群	89	53 (59.6)	36 (40.4)	P=0.002
	プラセボ群	51	43 (84.3)	8 (15.7)	
投与開始 36 週後	本剤群	89	25 (28.1)	64 (71.9)	P<0.001
	プラセボ群	50	41 (82.0)	9 (18.0)	
投与開始 48 週後	本剤群	89	16 (18.0)	73 (82.0)	P<0.001
	プラセボ群	50	40 (80.0)	10 (20.0)	

<安全性>

副作用は本剤群 101 例中 24 例 (23.8%) に 47 件及びプラセボ群 52 例中 2 例 (3.8%) に 6 件認められた。主な副作用は、本剤群では γ -GTP 増加 16 例 (15.8%)、ALT (GPT) 増加 9 例 (8.9%)、AST (GOT) 増加 8 例 (7.9%)、腹部不快感 4 例 (4.0%)、血中 AI-P 増加 2 例 (2.0%) であった。プラセボ群では下痢 2 例 (3.8%) であった。投与中止に至った副作用は、本剤群で 11 例 (10.9%) に認められた。その内訳は、 γ -GTP 増加 8 例 (7.9%)、ALT (GPT) 増加 7 例 (6.9%)、AST (GOT) 増加 5 例 (5.0%)、ヘモグロビン減少、血中 AI-P 増加、血中クレアチニン増加、赤血球数減少が各 1 例 (1.0%) であった (重複例あり)。重篤な副作用は認められなかった。プラセボ群では重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。死亡例はいずれの群においても認められなかった。

副作用の発現症例数及び発現率

副作用の種類	本剤群 (n=101)	プラセボ群 (n=52)
合計	24 (23.8%)	2 (3.8%)
胃腸障害	7 (6.9%)	2 (3.8%)
腹部不快感	4	0
便秘	1	0
下痢	0	2
消化不良	1	0
びらん性胃炎	1	0
悪心	0	1
嘔吐	0	1
臨床検査	19 (18.8%)	1 (1.9%)
ALT (GPT) 増加	9	0
AST (GOT) 増加	8	0
血中クレアチニン増加	1	0
γ -GTP 増加	16	1
ヘモグロビン減少	1	0

結果 (続き)	副作用の種類	本剤群 (n=101)	プラセボ群 (n=52)
	赤血球数減少	1	0
	白血球数減少	1	0
	白血球数増加	1	0
	血中 Al-P 増加	2	1
発現症例数 (%)		(承認時)	

*1 LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) : 遺伝子増幅法の一つ

*2 FAS (Full Analysis Set) : 最大の解析対象集団

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

国内第 I 相臨床試験 (日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験 試験番号 : BFE1224-050) ⁹⁾

肝機能障害者に対する本剤の薬物動態及び安全性を検討するために、軽度肝機能障害者を対象とする「コホート 1」及び、中等度肝機能障害者を対象とする「コホート 2」から成る多施設共同非盲検比較試験を実施した。

軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 Grade A) 6 例及び対応する健康成人 6 例、また中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 Grade B) 4 例及び対応する健康成人 4 例に本剤 (ラブコナゾールとして 100 mg) を空腹時単回経口投与した。軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び健康成人ともにいずれの時点においてもホスラブコナゾールの血漿中濃度は定量下限 (25 ng/mL) 未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の健康成人に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.94 [0.633, 1.400] 及び 1.984 [1.234, 3.190] であった。

軽度及び中等度肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

	投与群	症例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ の 幾何平均の比 [※] [90%信頼区間]
コホート 1	健康成人	6	2.79 ± 0.69	1.7 ± 0.8	162.8 ± 70.7	158.0 ± 44.3	0.94 [0.63, 1.40]
	軽度肝機能障害者	6	1.94 ± 0.74	2.7 ± 1.8	152.7 ± 59.7	164.9 ± 53.4	
コホート 2	健康成人	4	2.00 ± 0.40	1.8 ± 1.0	105.9 ± 17.6	134.1 ± 42.6	1.98 [1.23, 3.19]
	中等度肝機能障害者	4	1.99 ± 0.88	1.4 ± 1.1	223.8 ± 94.7	323.2 ± 119.4	

平均値 \pm 標準偏差

※ 肝機能障害者/対応する健康成人

軽度肝機能障害者及び対応する健康成人における副作用は、いずれの投与群においても 6 例中 1 例 (16.7%) であった。その内訳は、軽度肝機能障害者では上腹部痛、健康成人ではリンパ節症及び蕁麻疹であり、重篤な副作用は発現しなかった。また、中等度肝機能障害者及び対応する健康成人において、副作用は認められなかった。

(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

製造販売後データベース調査（肝機能障害）（計画中）

本剤処方後の肝機能検査値異常の発現頻度と、類薬処方後の肝機能検査値異常の発現頻度の比較等を行うことで、使用実態下における本剤の使用と肝機能検査値異常の発現との関連を確認する。

特定使用成績調査（実施中）

国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化について検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

一般名：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、エフィナコナゾール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾

本剤は、ラブコナゾールのプロドラッグ（ホスホノキシメチル化合物：ホスラブコナゾール）であり、動物及びヒトに投与すると速やかにラブコナゾールに代謝される。ラブコナゾールは、真菌細胞の膜成分であるエルゴステロール合成を阻害することにより、抗真菌作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌活性 (*in vitro*)

①国内爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する抗真菌活性¹¹⁾

本剤のプロドラッグであるホスラブコナゾールの抗真菌活性は低く、活性本体であるラブコナゾールが活性を示す。

菌種 (株数)	薬剤	MIC ₉₀ [MIC の範囲] (μg/mL)
<i>Trichophyton</i> 属 (52)	ホスラブコナゾール	4 [0.06 – 8]
	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.25]
	イトラコナゾール	0.06 [≤0.015 – 0.12]
	テルビナフィン	0.03 [≤0.004 – 0.03]

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

方法：

国内爪白癬患者由来の皮膚糸状菌 (*T. rubrum* 42 株、*T. mentagrophytes* 10 株、計 52 株) に対するホスラブコナゾールの MIC を、活性本体であるラブコナゾール、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。MIC は CLSI (臨床・検査標準協会) に準じたマイクロ液体希釈法を用いて測定した。

②国内皮膚真菌症患者から採取した新鮮臨床分離株に対する抗真菌活性¹²⁾

本剤の活性本体であるラブコナゾールは、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton rubrum* 及び *Trichophyton mentagrophytes* の新鮮臨床分離株に対し、強い抗真菌活性を示した。

	菌種 (株数)	薬剤	MIC ₉₀ [MIC の範囲] (μg/mL)
皮膚糸状菌	<i>T. rubrum</i> (51)	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.12]
		イトラコナゾール	≤0.03 [≤0.03 – 0.06]
		テルビナフィン	0.015 [≤0.004 – 0.03]
	<i>T. mentagrophytes</i> (20)	ラブコナゾール	0.06 [≤0.03 – 0.06]
		イトラコナゾール	≤0.03 [≤0.03]
		テルビナフィン	0.015 [≤0.004 – 0.03]
	<i>T. tonsurans</i> (1)	ラブコナゾール	N.C. [≤0.03]
		イトラコナゾール	N.C. [≤0.03]
		テルビナフィン	N.C. [0.015]

N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず。

方法：

国内皮膚真菌症患者の患部局所の鱗屑又は爪切片から分離された皮膚糸状菌 3 菌種に対するラブコナゾールの MIC を、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。MIC は、CLSI に準じたマイクロ液体希釈法を用いて測定した。

2) 抗真菌活性（モルモット）¹³⁾

モルモットを用いた *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける、ラブコナゾールの有効性を検討した結果、ラブコナゾールの経口投与により、感染局所の臨床症状を改善し、用量依存的に感染局所の体毛の菌陰性化率も増加させた。

モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおけるラブコナゾール及びテルビナフィン投与による臨床症状改善率及び菌陰性化率

投与群	用量 (mg/kg/日)	比較	臨床症状改善率 (%)	菌陰性化率 (%)
ラブコナゾール	0 (媒体対照)	媒体対照	—	—
		非投与	8.1	0.0
	20	媒体対照	22.4	55.2
		非投与	28.6	48.1
30	媒体対照	16.5	75.8	
	非投与	23.2	71.9	
60	媒体対照	42.9	81.8	
	非投与	47.6	78.9	
テルビナフィン	75	媒体対照	80.0	96.4
		非投与	81.6	95.8

—：該当なし

臨床症状改善率 (%) = $100 - (100 \times \text{各投与群の臨床スコアの平均値} / \text{媒体対照又は非投与群の臨床スコアの平均値})$

菌陰性化率 (%) = $100 - (100 \times \text{各投与群の菌陽性毛数の平均値} / \text{媒体対照又は非投与群の菌陽性毛数の平均値})$

方法：

雄性モルモットの各 5 例（非投与群は 2 例、ラブコナゾール 60 mg/kg/日群は 3 例）の背部 2 ヲ所を剃毛及び損傷させた後、*T. mentagrophytes* を 1 ヲ所に接種し、菌接種直後より、ラブコナゾールは 0（媒体対照）、20、30、60 mg/kg/日、テルビナフィン（陽性対照）は 75 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 9 日間経口投与した。菌接種 10 日目に、感染した皮膚局所の臨床症状をスコア化し、また感染局所の体毛をサンプリングし培養試験を実施、臨床症状改善率及び菌陰性化率を算出した。

(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

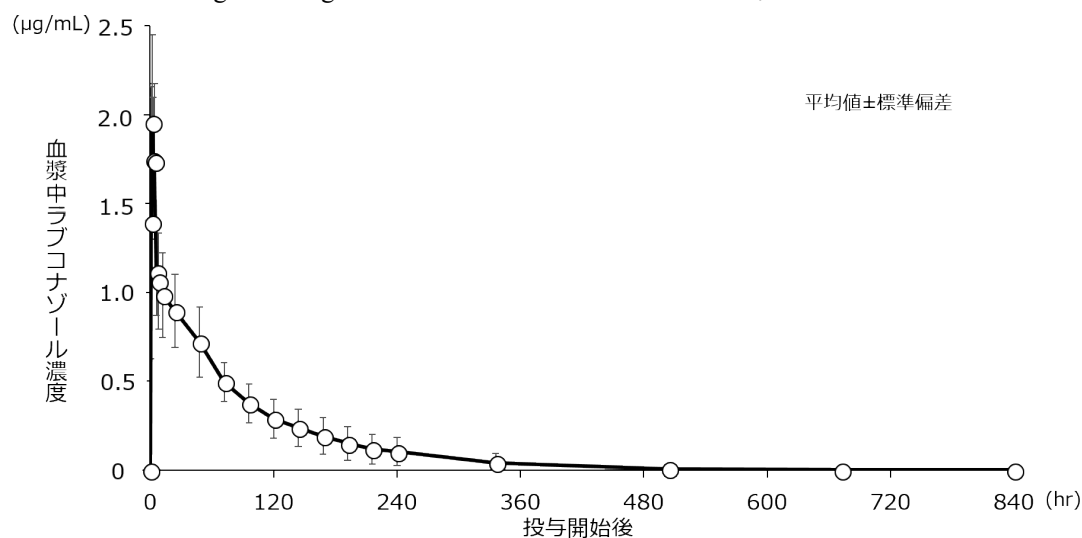
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁴⁾

日本人健康成人男性(各用量6例)にホスラブコナゾール(ラブコナゾールとして100 mg~600 mg^{注)})を空腹時単回経口投与したとき、ホスラブコナゾールは血漿中にはほとんど検出されず、活性本体であるラブコナゾールが検出された。ラブコナゾールの T_{max} は2.50~3.33時間、 $t_{1/2}$ は71~101時間であった。なお、100 mg~600 mg^{注)}の投与量の範囲で C_{max} 及び AUC_{0-t} に用量比例性が認められた。



健康成人男性にラブコナゾールとして100 mgを単回経口投与したときの
血漿中ラブコナゾール濃度の推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。
(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

健康成人男性における単回経口投与後の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

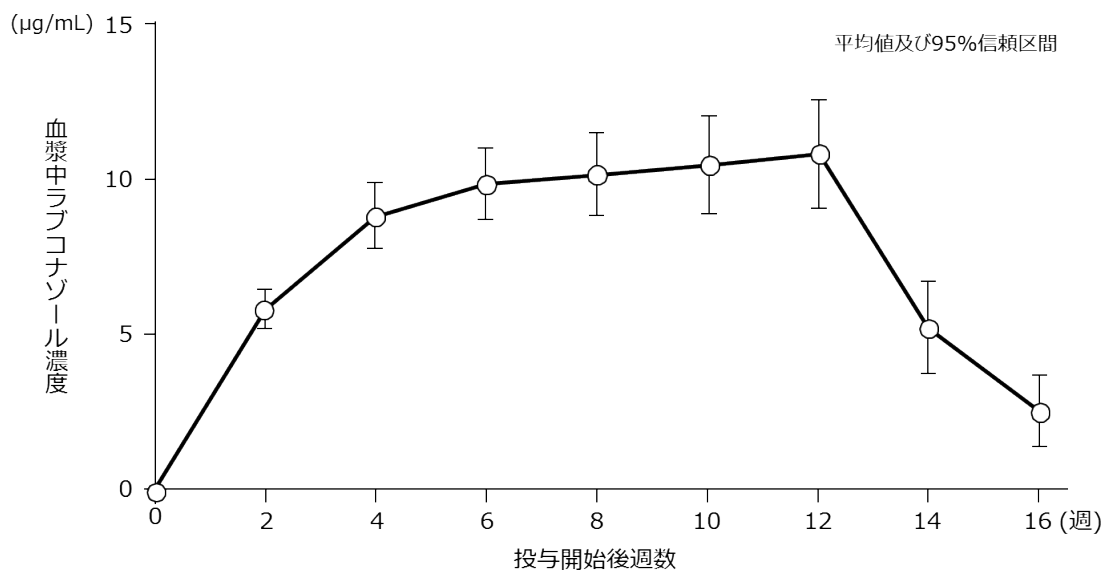
投与群 ^{注)}	症例数	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (µg · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_{0-t} (hr)	k_{el} (1/hr)
100 mg	6	2.17 ±0.43	2.50 ±1.22	109 ±21	71.17 ±35.02	84.52 ±40.14	0.01236 ±0.00704
200 mg	6	4.38 ±0.40	2.50 ±0.84	268 ±105	94.44 ±32.64	125.42 ±46.53	0.00836 ±0.00366
400 mg	6	7.49 ±1.29	3.33 ±1.51	542 ±141	80.18 ±15.41	129.63 ±36.64	0.00893 ±0.00176
600 mg	6	10.88 ±1.29	2.67 ±0.52	946 ±216	100.87 ±55.14	164.07 ±49.18	0.00811 ±0.00294

平均値±標準偏差

注) ホスラブコナゾールをラブコナゾールに換算した1回投与量。

2) 反復投与⁷⁾

日本人爪白癬患者 (29 例) に本剤 (ラブコナゾールとして 100 mg) を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は投与終了時の第 12 週で 10.84 $\mu\text{g/mL}$ に達した。



	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週
血漿中ラブコナゾール濃度 (μg/mL)	5.79 ±1.64	8.79 ±2.62	9.89 ±2.87	10.17 ±3.41	10.46 ±3.87	10.84 ±4.38	5.21 ±3.71	2.50 ±2.86

平均値±標準偏差

爪白癬患者における血漿中ラブコナゾール濃度の推移

<参考>¹⁵⁾

日本人健康成人男性 (12 例) にホスラブコナゾール (ラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg^{注)}) を 1 日 1 回 7 日間空腹時に反復経口投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは下記の通りであった。

健康成人男性における初回投与と最終投与の投与後 24 時間までの血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

投与群	症例数	1 日目			7 日目			
		C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg · hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
200 mg	6	2.93 ±0.54	1.67 ±0.52	36.61 ±2.75	7.74 ±1.38	5.67 ±8.98	161.38 ±29.04	84.9 ±6.3
400 mg	6	5.11 ±0.93	2.00 ±0.00	67.78 ±14.60	16.05 ±2.41	5.67 ±8.98	346.32 ±54.97	86.9 ±32.5

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁶⁾

日本人健康成人男性（20例）への本剤（ラブコナゾールとして100mg）の空腹時単回経口投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比〔90%信頼区間〕は0.601〔0.509, 0.709〕及び0.977〔0.895, 1.066〕であり、食後投与の C_{max} は空腹時投与と比較して約40%低下したが、 AUC_{0-t} は同等であった。

健康成人男性における食後及び空腹時に本剤を経口投与した時の血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ

投与条件	症例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
食後	20	2.95 ± 1.66	6.1 ± 1.9	219.86 ± 113.60	79.4 ± 22.4
空腹時	20	4.95 ± 2.57	3.0 ± 2.4	224.92 ± 117.67	82.0 ± 26.1

平均値±標準偏差

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」を参照すること。

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

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

(4) クリアランス（外国人データ）¹⁷⁾

外国人健康男性（44例）にホスラブコナゾールをラブコナゾールとして600～1,200mg/日^{注)}で3日間、200mg～400mg/日^{注)}で11日間静脈内投与したとき、ラブコナゾールの定常状態における血漿クリアランス (CL_{ss}) は6.8～7.8 mL/min、分布容積 (V_{ss}) は100～216 Lであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100mgを1日1回12週間経口投与である。
（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」を参照すること）

(5) 分布容積

「Ⅶ. 2. (4) クリアランス」を参照すること。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）¹⁸⁾

外国人健康成人男性におけるホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg^{注1)}）空腹時単回経口投与後のラブコナゾールの生物学的利用率（幾何平均の比）は 106%^{注2)} であった。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。
（「V. 3. 用法及び用量」を参照すること）

注 2) 解析対象例数は AUC_{0-∞} が算出可能であった計 9 例

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>（ラット）¹⁹⁾

妊娠 13 及び 18 日目のラットに、¹⁴C-ホスラブコナゾールを 15 mg/kg で単回経口投与し、投与後 24 時間までの放射能の胎盤通過性を検討した。

その結果、妊娠 13 及び 18 日目のラット胎児における、投与後 24 時間までの放射能濃度はそれぞれ母動物の血漿中濃度の 0.74～1.32 倍及び 1.12～1.34 倍であり、ラット胎児における放射能分布率は、投与量に対して 0.03%～0.04% 及び 0.07%～0.13% であった。

妊娠 18 日目のラット胎児に認められた主要放射能が母体の血漿と同様にラブコナゾールだったことから、ラブコナゾールの胎盤通過が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>（ラット）¹⁹⁾

分娩後 11 日の雌ラットに、¹⁴C-ホスラブコナゾールを 15 mg/kg で単回経口投与し、投与後 168 時間までの乳汁中への放射能の移行を検討した。

その結果、乳汁中濃度は血漿中濃度より高く、AUC_{0-∞} は血漿中の 8.39 倍であった。乳汁中及び血漿中の主要放射能はラブコナゾールであったことから、乳汁中にラブコナゾールが移行されることが示された。乳汁中放射能濃度は血漿中と同様の推移で消失することから、ラブコナゾールは長期間にわたり乳汁中に残存しないことが示唆された。

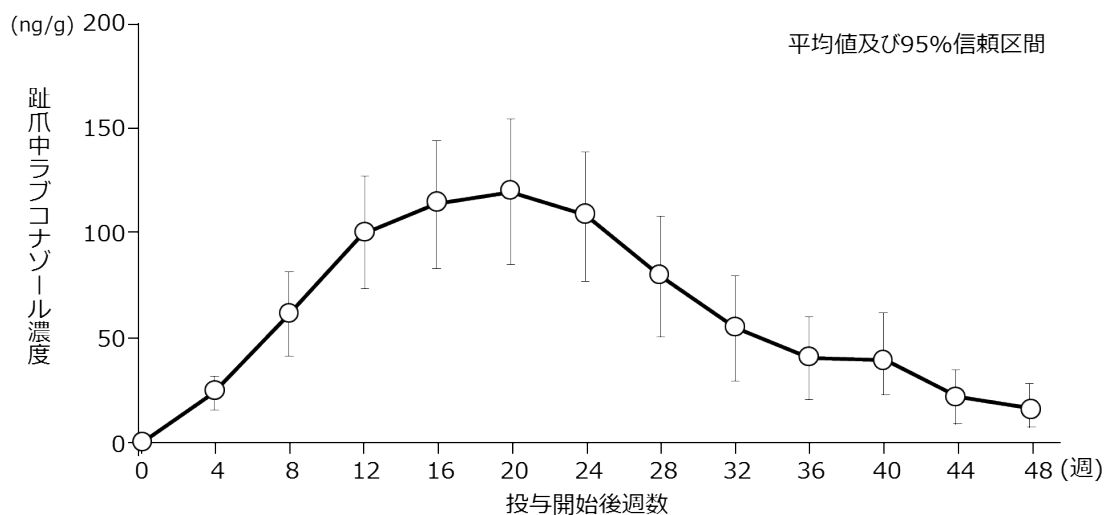
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 趾爪中濃度⁷⁾

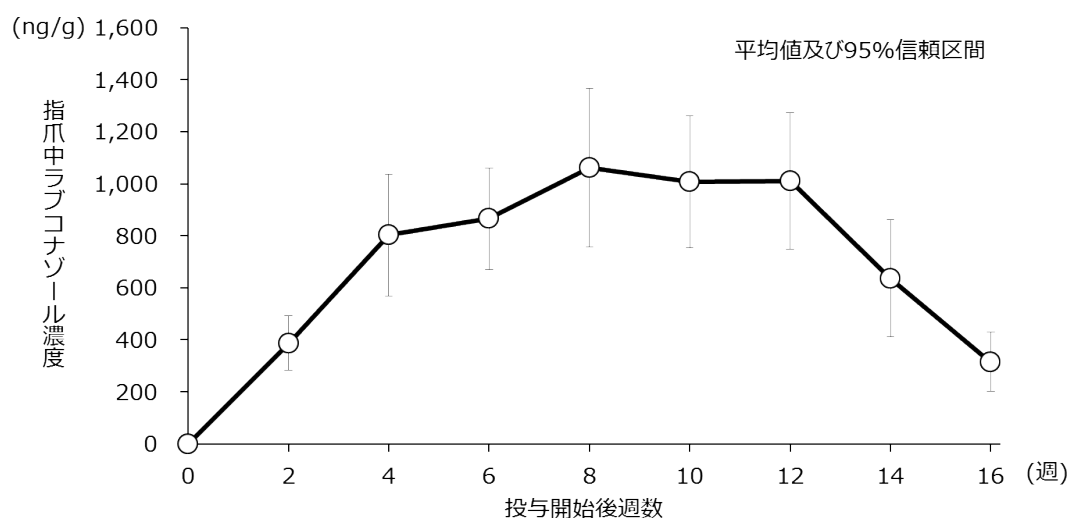
日本人爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100 mg）を1日1回12週間反復経口投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度は100.70 ng/gに達し、本剤投与終了後も上昇が認められた。本剤投与開始後20週で趾爪中ラブコナゾール濃度は最高値（120.16 ng/g）を示した。



爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移

2) 指爪中濃度⁷⁾

日本人爪白癬患者（29例）に本剤（ラブコナゾールとして100 mg）を1日1回12週間反復経口投与後の指爪中ラブコナゾール濃度は投与開始8週後に最大値（1,061.30 ng/g）となり、投与開始12週後では1,011.54 ng/gであった。



爪白癬患者における指爪中ラブコナゾール濃度の推移

3) 血球移行性 (*in vitro*)²⁰⁾

¹⁴C-ラブコナゾールを用いて血球移行性を検討した結果、ラブコナゾールの3~30 µg/mLの濃度範囲で、ヒト血液/血漿中濃度比 (R_B) は、0.529~0.532であった。また、血液/血漿中濃度比は、薬物濃度に依存せずほぼ一定値であった。

<参考>²¹⁾

¹⁴C-ホスラブコナゾール 15 mg/kg をラット、サル又は有色ラットに投与したときのホスラブコナゾールとしての組織中放射能濃度は下記の通りであった。

① 雄ラット、単回経口投与

組織/臓器	1hr	6hr	24hr	168hr	336hr
血漿	2,033	1,025	202	ND	—
血液	1,563	762	179	24	14
赤血球	1,063	428	151	52	52
大脳	5,170	858	151	ND	—
小脳	6,521	871	85	ND	—
下垂体	6,928	1,335	140	ND	—
延髄	7,227	1,092	100	5	ND
脊髄	6,288	1,214	117	5	ND
眼球	1,512	407	77	5	ND
ハーパー腺	25,919	4,406	347	10	ND
気管	11,271	1,169	99	7	ND
甲状腺	7,084	1,569	176	ND	—
下顎腺	9,331	1,569	152	8	ND
胸腺	4,640	790	95	ND	—
心臓	9,771	1,726	175	13	6
肺	8,299	1,510	179	12	5
肝臓	43,812	12,150	2,884	405	90
腎臓	12,821	3,349	444	23	13
副腎	31,983	10,388	4,308	196	85
脾臓	5,816	1,015	126	8	7
膵臓	12,491	2,116	196	8	ND
脂肪	43,687	27,618	968	59	95
褐色脂肪	24,572	7,031	364	33	25
坐骨神経	5,742	3,544	126	ND	—
皮膚	9,649	2,084	235	14	37
骨格筋	3,984	734	90	5	ND
骨髄	5,190	872	121	ND	—
大腿骨	1,050	203	28	4	ND
静脈	19,364	4,292	162	ND	—
大動脈	5,553	1,106	120	22	25
腸管膜リンパ節	9,382	2,721	185	ND	—
前立腺	6,522	2,328	156	4	ND
精巣	3,286	1,008	171	4	ND
精囊	4,248	1,500	122	ND	—
副睾丸	5,274	3,802	249	8	ND
膀胱	3,764	8,038	557	ND	—
胃	50,420	1,617	130	ND	—
小腸	19,568	4,338	599	10	ND
盲腸	5,831	34,244	1,352	ND	—
大腸	5,433	14,040	707	ND	—
鉤爪	1,407	1,649	597	305	304

平均値 (n=3)、ND：検出されず、—：評価せず、単位：ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

② サル、単回静脈内又は経口投与

組織/臓器	静脈内 (336hr)	経口 (336hr)	組織/臓器	静脈内 (336hr)	経口 (336hr)
血漿	20	26	腎臓	61	64
血液	19	30	副腎	467	596
大脳	10	9	脾臓	31	19
眼球	43	51	皮膚	35	29
心臓	18	17	骨格筋	ND	ND
肺	22	19	骨髄	13	14
肝臓	334 (放射能分布率 0.05%)	440 (放射能分布率 0.06%)	脂肪	24	23
			精巣	11	13

平均値 (各時点、n=3)、ND：検出されず、単位：ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

③ 有色ラット、単回経口投与

組織/臓器	1日	7日	14日	28日	56日	112日
血液	156	25	17	12	BLQ	NT
眼球	214	38	28	14	10	7
皮膚	184	30	BLQ	NT	NT	NT
大動脈	141	14	11	BLQ	NT	NT
脂肪	844	36	14	BLQ	NT	NT

平均値 (各時点、n=3)、BLQ：検出限界未満、NT：試験せず、単位：ホスラブコナゾールとしての ng eq./g 又は mL

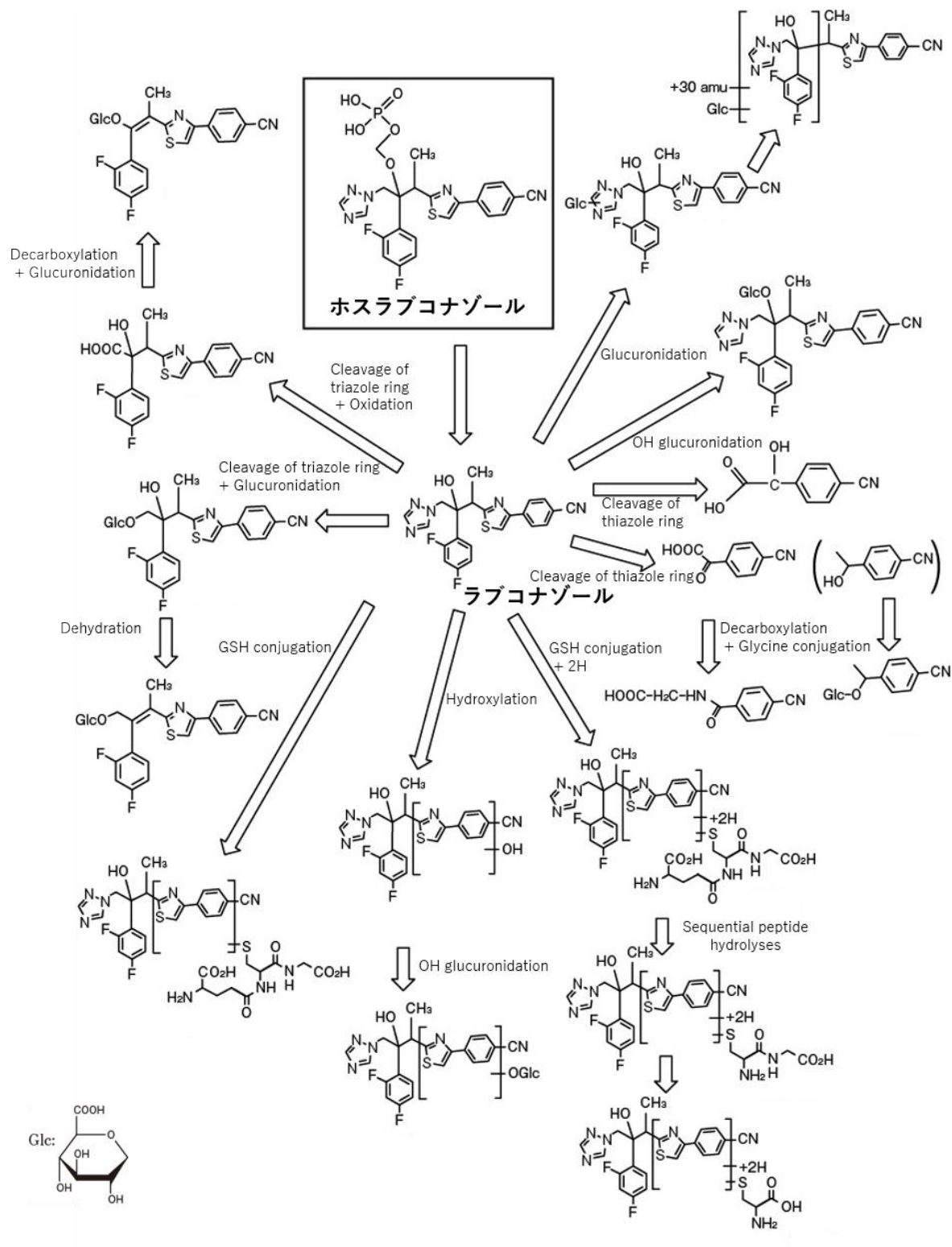
(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²²⁾

¹⁴C-ラブコナゾールとヒト血漿蛋白との結合率を平衡透析法により評価した結果、ラブコナゾールの3~30 µg/mLの濃度範囲で、血漿蛋白結合率は98.5%~99.0%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<推定代謝経路>



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) 代謝酵素の寄与（*in vitro*）^{14, 23, 24)}

ホスラブコナゾールは経口投与後、体内で速やかにラブコナゾールに代謝される。その代謝には、アルカリホスファターゼが関与している。

ヒト凍結肝細胞を用いた試験では、ラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体の生成が認められた。

また、リコンビナントヒト CYP を用いた代謝試験では、ラブコナゾールは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 によって代謝されなかった。

2) 代謝酵素の阻害作用（*in vitro*）²⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種特異的代謝活性に対するラブコナゾールの阻害作用を評価した結果、ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC₅₀ は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28 及び 1.07 µmol/L であった。また、CYP1A2、2B6 及び 2D6 は阻害しなかった（IC₅₀ > 10 µmol/L）。ラブコナゾール（10 µmol/L）は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対して、時間依存的な阻害を示さなかった。

3) 代謝酵素の誘導作用（*in vitro*）²⁶⁾

ヒト凍結肝細胞（n=3）を用いて、ラブコナゾールの 0.5 及び 2 µmol/L の濃度での CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した。

ラブコナゾール 0.5 µmol/L のとき、mRNA レベルのコントロールに対する平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 でそれぞれ 1.49、1.37 及び 1.47 倍であり、陽性対照群に対するラブコナゾールの mRNA の発現量の割合（% positive control）は平均値でそれぞれ 1.13%、5.16% 及び 6.76% であった。一方、ラブコナゾール 2 µmol/L のときの平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 でそれぞれ 3.49、2.71 及び 3.13 倍であり、% positive control は平均値で 5.75%、24.0% 及び 30.4% であり、ラブコナゾールは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導する可能性が示されたが、その程度は陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン）と比べて軽度であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²³⁾

本剤は活性本体であるラブコナゾールのホスホノキシメチルプロドラッグ（ホスラブコナゾール）のモノリシン塩にエタノールを付加した化合物である。アルカリホスファターゼにより体内で速やかにラブコナゾールに変換され、抗真菌活性を示す。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII. 7. (2) 排泄率」を参照すること。

(2) 排泄率^{14, 15)}

日本人健康成人男性（6 例）にホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして 100 mg）を単回経口投与したとき、ホスラブコナゾールの尿中濃度は、いずれの測定時点においても、定量下限（25 ng/mL）未満であった。この時の投与後 840 時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は 0.0621% であった。

また、日本人健康成人男性（各用量6例）にホスラブコナゾール（ラブコナゾールとして200 mg又は400 mg）を1日1回7日間反復経口投与^{注）}したとき、最終投与後192時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、いずれの投与量においても、0.033%であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。
（「V. 3. 用法及び用量」を参照すること）

（3）排泄速度

「VII. 1. （2）臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

8. トランスポーターに関する情報

（1）トランスポーターに対する基質認識性（*in vitro*）²⁷⁾

¹⁴C-ラブコナゾールを用いて、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3に対する基質認識性を検討した結果、ラブコナゾールはいずれのトランスポーターの基質ではないことが示された。

（2）トランスポーターに対する阻害作用（*in vitro*）²⁸⁾

ラブコナゾールは、OCT2を介する¹⁴C-メトホルミンの取り込み、P-gpを介する³H-ジゴキシン及びBCRPを介する³H-プラゾシンの輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀はそれぞれ、2.80、7.12及び1.14 µmol/Lであった。また、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K及びBSEPを発現している細胞もしくはベシクルの各典型的基質の取り込みに対する阻害は認められなかった（IC₅₀>10 µmol/L）。

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

肝機能障害患者

「V. 5. （5）患者・病態別試験」を参照すること。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [9.5 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。

2.2 動物実験において、胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.3、11.1.1、16.6.1 参照]

8.2 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[10.2 参照]

8.3 本剤投与終了後は、爪の伸長期間を考慮して経過観察を行うこと。

（解説）

8.1 臨床試験において肝機能検査値異常が認められていることから設定した。

<参考>

国内第Ⅲ相臨床試験⁸⁾において、本剤が投与された101例中、 γ -GTP 増加16例(15.8%)、ALT (GPT) 増加9例(8.9%)、AST (GOT) 増加8例(7.9%)、及び血中AI-P 増加2例(2.0%)が発現した。なお、重篤なものはなく、本剤の投与終了/中止後に全て回復しており、肝機能障害を示唆する臨床所見は認められていない。

8.2 国内において、ワルファリンとミコナゾールの併用による重篤な出血症例の副作用が集積されている。ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においても相互作用に注意が必要なため設定した。

8.3 本剤は、12週間の投与後速やかに効果判定ができないことから設定した。

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

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.1、16.6.1 参照]

(解説)

臨床試験において肝機能検査値異常が認められていることから設定した。また、日本人肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験⁹⁾の結果より、中等度肝機能障害者の本剤単回投与時の薬物動態は、健康成人に比べ血漿中ラブコナゾールの消失が緩徐となったことから、反復投与に際しては個々の患者ごとに本剤投与の是非を検討する必要があるため設定した。

「V. 5. (5) 患者・病態別試験」を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5 参照]

(解説)

妊娠可能な女性に対する避妊については、健康成人を対象とした国内第I相試験¹⁴⁾におけるラブコナゾールの最長消失半減期(600 mg 投与^{註)}: 209.77 時間)を基に3ヵ月と設定した。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

(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、投与しないこと。動物実験(ラット又はウサギ)で、臨床曝露量(ラブコナゾールとして)を下回る曝露量から胚・胎児に骨格形成への影響(骨格変異、骨化遅延、骨化不全等)^{29、30)}、出生児に水晶体混濁、外表異常(短尾、鎖肛等)及び生存率の低下が³¹⁾、ラットにおいて臨床曝露量を上回る曝露量で奇形(口蓋裂、小眼球症等)が認められている²⁹⁾。また、ラットにおいて胎盤通過が報告されている¹⁹⁾。[2.2、9.4 参照]

(解説)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている¹⁹⁾。また、動物実験（ラット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）で、哺乳期間において出生児の体重増加抑制が認められている³¹⁾。

(解説)

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」を参照すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

ラブコナゾールは CYP3A を中程度阻害する。[16.7.1、16.7.2 参照]

(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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A により主に代謝される 薬剤 シンバスタチン ミダゾラム 等 [16.7.1、16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上 昇させる可能性がある。	ラブコナゾールの CYP3A に対 する阻害作用により、これらの 薬剤の代謝が阻害される。
ワルファリン [8.2 参照]	ワルファリンの作用が増強し、 著しい INR 上昇があらわれる ことがある。	アゾール系抗真菌剤で INR 上 昇が報告されている。

(解説)

1) ラブコナゾールは、*in vitro* 試験において CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC₅₀ は、それぞれ 2.69、1.51、7.49、2.28 及び 1.07 µmol/L であった²⁵⁾。また、海外薬物相互作用臨床試験の結果より、シンバスタチン及びミダゾラムの代謝阻害が示唆されたことから設定した。

<参考>

各種 CYP 酵素及びトランスポーター典型基質の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の薬物相互作用（海外データを含む）^{32~35)}

CYP 又は トランス ポーター	典型基質 ^{a)} と用量		本剤 ^{注)} 用量 (ラブコナゾールに換算し た用量)	例 数	典型基質の薬物動態パラメータ 幾何平均の比 併用時/単回投与時[90%信頼区間]	
					C _{max}	AUC
CYP1A2	カフェイン	200 mg 単回	負荷投与： 400 mg 1日2回 3日間 維持投与： 200 mg 1日1回 6日間 ^{b)}	28	0.946 [0.899, 0.997]	0.920 ^{*1)} [0.861, 0.982]
CYP2C9	トルブタ ミド	500 mg 単回		28	1.004 [0.966, 1.043]	0.879 ^{*1)} [0.840, 0.921]
CYP2C19	オメプラ ゾール	40 mg 単回		28	0.780 [0.698, 0.872]	0.745 ^{*1)} [0.685, 0.810]
CYP2D6	デキストロ メトル ファン	60 mg 単回		28	0.763 [0.670, 0.869]	0.719 ^{*1)} [0.658, 0.786]
CYP3A	ミダゾラム	2 mg 単回 (経口)		28	2.384 [2.152, 2.641]	3.010 ^{*1)} [2.667, 3.398]
		2 mg 単回 (静脈内)	28	1.201 [1.094, 1.318]	1.405 ^{*1)} [1.292, 1.529]	
CYP3A	シンバ スタチン	40 mg 単回	400 mg 1日1回 1日間 ^{c)}	20	1.79 [1.52, 2.12]	2.06 ^{*1)} [1.70, 2.50]
			400 mg 1日1回 14日間 ^{c)}	20	4.34 [3.68, 5.13]	3.98 ^{*1)} [3.28, 4.84]
CYP2C8	レパ グリニド	0.25 mg 単回	400 mg 1日1回 7日間 ^{d)}	12	1.065 [0.878, 1.292]	1.012 ^{*2)} [0.903, 1.134]
P-gp	ジゴキシ ン	0.25 mg 単回		12	1.132 [0.827, 1.551]	1.179 ^{*2)} [1.074, 1.293]
BCRP	ロスバ スタチン	5 mg 単回		12	1.138 [1.000, 1.296]	1.139 ^{*2)} [1.016, 1.277]

a) カフェイン、トルブタミド、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びミダゾラム（経口）はカクテルとして同時投与、ジゴキシニン及びロスバスタチンはカクテルとして同時投与

b) ホスラブコナゾール（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与（外国人データ）

c) ラブコナゾールを投与（外国人データ）

d) 本剤（ラブコナゾールに換算した1回投与量）を投与

*1) AUC_{0-∞}

*2) AUC_{0-t}

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与である。
（「V. 3. 用法及び用量」を参照すること）

2) 国内において、ワルファリンとミコナゾールの併用による重篤な出血症例の副作用が集積されている。
ミコナゾールと同じアゾール系抗真菌剤である本剤においても相互作用に注意が必要なため設定した。

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^{7, 8)}。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

[8.1、9.3、16.6.1 参照]

11.1.2 多形紅斑（頻度不明）

(解説)

11.1.1 シャーガス病を対象とした海外臨床試験において因果関係が否定できないグレード 3 以上の肝機能検査値異常が発現していることから設定した。

<参考>

シャーガス病を対象とした海外臨床試験においてグレード 3 以上の肝機能検査値異常が認められた症例

性別 (年代)	有害事象	発現までの 日数 (日)	持続期間 (日)	因果関係	グレード	重篤性	処置	転帰
女性 (20代)	AST (GOT) 増加	52	19	関連あり	3	非重篤	継続	回復
	ALT (GPT) 増加	17	60	関連あり	3	非重篤	継続	回復
	γ-GTP 増加	31	89	関連あり	1	非重篤	継続	回復
男性 (30代)	AST (GOT) 増加	36	8	関連あり	3	非重篤	中止	回復
	ALT (GPT) 増加	8	118	関連あり	3	非重篤	中止	回復
	γ-GTP 増加	15	113	関連あり	1	非重篤	中止	回復

いずれの症例も、投与開始から 3 日間は 400 mg/日、その後 7 週間は 400 mg/週を投与した^{注)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与である。

(「V. 3. 用法及び用量」を参照すること)

11.1.2 市販後において本剤との因果関係が否定できない多形紅斑の症例が集積したことから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
消化器		腹部不快感、便秘	消化不良、腹部膨満、上腹部痛、びらん性胃炎	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、口渇
肝臓	γ-GTP 増加	ALT 増加、AST 増加、 血中 Al-P 増加		血中 LDH 増加
腎臓			血中クレアチニン増加	
皮膚			円形脱毛症、皮脂欠乏 性湿疹、痒疹	発疹、湿疹、紅斑、 そう痒
臨床検査			白血球数減少、白血球 数増加、赤血球数減少、 ヘモグロビン減少	CK 増加
その他		口角口唇炎	膀胱炎、高尿酸血症	倦怠感、めまい、頭痛

(解説)

国内爪白癬患者を対象とした国内第Ⅱ相⁷⁾ 及び国内第Ⅲ相⁸⁾ 臨床試験において発現した因果関係が否定

できない全ての有害事象を発現頻度別に記載した。また、市販後において集積した副作用を頻度不明の欄に記載した。

◆副作用頻度一覧表等

副作用の種類	国内第II相臨床試験 ⁷⁾ (n=29)		国内第III相臨床試験 ⁸⁾ (n=101)	
	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
副作用の種類	24	14 (48.3)	47	24 (23.8)
胃腸障害	1	1 (3.4)	7	7 (6.9)
腹部不快感	0	0 (0.0)	4	4 (4.0)
腹部膨満	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)
便秘	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
消化不良	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
びらん性胃炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
感染症及び寄生虫症	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)
口角口唇炎	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)
臨床検査	19	11 (37.9)	40	19 (18.8)
ALT (GPT) 増加 ^{※1}	3 ^{※2}	3 (10.3)	9	9 (8.9)
AST (GOT) 増加 ^{※1}	3 ^{※2}	3 (10.3)	8	8 (7.9)
血中クレアチニン増加	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
γ-GTP 増加 ^{※1}	11 ^{※2}	11 (37.9)	16	16 (15.8)
ヘモグロビン減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
赤血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
白血球数減少	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
白血球数増加	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
血中 AI-P 増加 ^{※1}	2 ^{※2}	2 (6.9)	2	2 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)
円形脱毛症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)

(承認時)

※1 国内第II相臨床試験の副作用の一部を読み替えて集計した。

※2 γ-GTP 増加は 8 件 8 例 (27.6%)、肝機能検査異常は 4 件 4 例 (13.8%) であり、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中 AI-P 増加は 0 件 0 例 (0.0%) であった。

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。

- ・ PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指示すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- ・ 本剤は吸湿性があるので、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

(解説)

- ・ 患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されていることから、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として添付文書の適用上の注意の項に記載した。
- ・ 本剤は吸湿性があることから、注意喚起をするために設定した。

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³⁶⁾

1) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (*in vitro*)³⁶⁾

ラブコナゾール 10 $\mu\text{mol/L}$ 及びホスラブコナゾール 13 $\mu\text{mol/L}$ の各種受容体 (27 種)、イオンチャネル (4 種) 及びトランスポーター (5 種) に対する特異的リガンド結合抑制作用、並びに 4 種の酵素阻害作用を検討した。

その結果、ラブコナゾール及びホスラブコナゾールは、いずれのリガンド結合又は酵素反応に対しても阻害作用を示さなかった。

2) 中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響³⁶⁾

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬及び投与量又は濃度	投与経路	主な所見
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	FOB 法	ホスラブコナゾール: 0、3、16、80 mg/kg	静脈内	80 mg/kg 群では投与後に、一過性の体温低下が認められた (投与後 0.5、1、及び 2 時間で媒体対照と比較してそれぞれ -1.73、-1.47、-1.05°C)。
心血管系	HEK293 細胞 (各濃度 3~4 標本) ^{a)}	hERG 電流	ラブコナゾール: 1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ ホスラブコナゾール: 10、30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10 $\mu\text{mol/L}$): それぞれ 21.7%、45.2%、71.0%阻害。
	ウサギ プルキンエ線維 (各濃度 3 標本) ^{a)}	プルキンエ 線維活動電位	ラブコナゾール: 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ ホスラブコナゾール: 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$): 50%再分極時活動電位持続時間をそれぞれ 12%、26%、38%阻害。
	HEK293 細胞 (各濃度 4~5 標本)	L 型 Ca チャンネル電流 T 型 Ca チャンネル電流 Na チャンネル電流	ラブコナゾール: 1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ ホスラブコナゾール: 1、3、10 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	ラブコナゾール (1、3、10 $\mu\text{mol/L}$): L 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 19.6%、41.1%、74.6%阻害。 T 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 13.6%、21.6%、35.5%阻害。 周波数 1Hz において、Na チャンネル電流をそれぞれ 4.9%、8.9%、17.6%阻害したが、阻害作用は周波数に依存しなかった。 ホスラブコナゾール (1、3、10 $\mu\text{mol/L}$): L 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 17.1%、26.8%、31.0%阻害。 T 型 Ca チャンネル電流をそれぞれ 2.1%、5.9%、17.1%阻害。 周波数 1Hz において、Na チャンネル電流をそれぞれ 0.8%、3.7%、7.7%阻害し、周波数 (4Hz) において Na チャンネル電流をそれぞれ 1.6%、7.0%、14.1%阻害した。

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬及び投与量又は濃度	投与経路	主な所見
心血管系 (続き)	ラット摘出心臓 (各濃度 4 又は 8 標本) ^{a)}	心拍数 冠動脈血流量 左心室圧-容積関係	ラブコナゾール： 0.3、1、3 μmol/L ホスラブコナゾール： 0.3、1、3、10 μmol/L	<i>in vitro</i>	ホスラブコナゾール (10 μmol/L)： 収縮末期圧力をわずかに減少させたが (媒体対照の 81.9%)、収縮末期容積、心拍数及び冠動脈血流量に影響しなかった。
	ビーグル犬 (1 群雌雄各 3 例)	テレメトリー法	ホスラブコナゾール： 0、50、100 mg/kg	静脈内	50 及び 100 mg/kg 群： 用量依存的な嘔吐/吐物及び流涎、一過性の心拍数の上昇 (それぞれベースラインの約 170%、約 190%まで上昇)、アシドーシスを認めた。 100 mg/kg 群： 軟便/粘液便及び QT 間隔の変化 [投与開始 30 分間：QT 間隔の短縮 (約 13 msec)、投与終了後 20 分まで：QT 間隔の延長 (約 17 msec)]
呼吸器系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	1 回換気量 呼吸数 分時換気量	ホスラブコナゾール： 0、3、16、80 mg/kg	静脈内	80 mg/kg 群の投与後 2 及び 8 時間に 1 回換気量の増加が認められたが、呼吸数及び分時換気量に対する作用は認められなかった。

a) 非 GLP 下で実施

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験³⁶⁾

ヒト肝癌由来細胞株 (HepG2) 細胞における、ラブコナゾールのコレステロール生合成阻害作用をイトラコナゾールと比較検討した。その結果、ラブコナゾール及びイトラコナゾールは、濃度依存的にコレステロール産生を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 0.36 及び 0.35 μmol/L と同程度の阻害作用を示した。

ラブコナゾール及びイトラコナゾールのコレステロール生合成阻害活性

化合物	IC ₅₀ [※] (μmol/L)	95%信頼区間
ラブコナゾール	0.36	0.19, 0.72
イトラコナゾール	0.35	0.25, 0.48

※ IC₅₀：50%阻害濃度

結果は、3 回の独立した試験 (IC₅₀) の平均及びその 95%信頼区間として示した。

方法：

HepG2 細胞にラブコナゾール又はイトラコナゾール及び [1-¹⁴C] 酢酸ナトリウム塩を添加して培養した後、細胞内のコレステロール量を薄層クロマトグラフィー (TLC) にて確認した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

動物（性別、例数/群）	投与方法	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット（雄、5）	経口	ラブコナゾール：0、100、300、900	>900
ラット（雌雄、各10）	経口	ホスラブコナゾール：0、150、300、400	>400
ラット（雄、5）	静脈内	ホスラブコナゾール：0、40、80、165、330	330
サル（雌雄、各1）	経口	ホスラブコナゾール：22、72、216	>216

(2) 反復投与毒性試験³⁸⁾

動物（性別、例数/群）	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄、各10)	4週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、20、60、 200	20	200 mg/kg/日の雄3例が瀕死となった。これらの動物では消化器病変が認められた。 60 mg/kg/日で副腎皮質細胞の空胞増加、APTTの延長、雄1例で摂餌量の減少、雌で総コレステロールの増加も観察された。 60、200 mg/kg/日で肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。
ラット (雌雄、各10)	13週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、10、30、 100、300	30	100 mg/kg/日の雌雄各1例、300 mg/kg/日の雄8例、雌4例が死亡又は瀕死となった。これらの動物では消化器病変が認められた。 100、300 mg/kg/日で、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、副腎及び卵巣間細胞に空胞増加、用量依存的な肝臓重量増加や肝細胞肥大、小葉中間性の肝細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞及び下垂体好塩基性細胞の肥大、PT及びAPTTの延長、血清中総タンパク、グロブリン及び総コレステロールの増加がみられた。 雄10、30 mg/kg/日で肝臓重量増加、肝細胞肥大が認められた。
ラット (雌雄、各12)	26週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、10、30、 60	10	雄10、30、60 mg/kg/日及び雌30、60 mg/kg/日で、用量依存的な小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。 肝細胞肥大に伴い雄10、30、60 mg/kg/日で小葉中間性の肝細胞空胞化、雄60 mg/kg/日で被膜下の肝細胞壊死、30、60 mg/kg/日で甲状腺濾胞細胞の肥大、APTTのわずかな延長、アルブミン、グロブリン、総タンパクの増加、雄でPTのわずかな延長、雌で総コレステロールの増加がみられた。 30、60 mg/kg/日で副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、雄60 mg/kg/日で血清トリグリセリドの低下がみられた。
サル (雌雄、各3)	4週間 経口	ホスラブ コナゾール：	5	30 mg/kg/日で口角の亀裂、限局的表皮過形成、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、雄で精巣の精細管

動物 (性別、例数/群)	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		0、1、5、30		上皮の変性が観察された。雄 5、30 mg/kg/日、雌 30 mg/kg/日 で肝臓重量増加を伴う肝細胞肥大が観察された。
サル (雌雄、各 3)	13 週間 経口 (回復 期間： 6 週間)	ホスラブ コナゾール： 0、1、5、30	5	30 mg/kg/日 で体重増加の抑制、肝臓重量増加を伴うびまん性の肝細胞肥大、副腎重量増加を伴う副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加、口角に角化亢進及び潰瘍を伴う限局性表皮過形成、雄 2 例で軟便がみられた。 6 週間の回復期間後、30 mg/kg/日 で副腎皮質細胞の空胞増加は引き続きみられたが、変化は束状帯内層に限局していたことから、回復過程であることが示唆された。肝臓及び口角の病理組織学的変化は完全に回復した。
サル (雌雄、各 4)	39 週間 経口	ホスラブ コナゾール： 0、1、5、30	雄：5 雌：1	30 mg/kg/日 の雄 1 例でわずかな体重減少、雄で血清トリグリセリドが上昇した。 5、30 mg/kg/日 で、肝細胞肥大が観察された。 雄 30 mg/kg/日、雌 5、30 mg/kg/日 で、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられた。

(3) 遺伝毒性試験³⁹⁾

1) 細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）

ラブコナゾール及びホスラブコナゾールは、突然変異を誘発しなかった。

2) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（*in vitro*）

ラブコナゾールでは代謝非活性化条件下の細胞毒性が認められた濃度で、ホスラブコナゾールでは代謝活性化/非活性化条件下で染色体異常を誘発した。

3) ラットを用いた骨髓細胞の小核試験

ラブコナゾールは 360 mg/kg/日までの用量で 2 週間、及び 750 mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与し、ホスラブコナゾールは 130 mg/kg/日までの用量で 3 日間静脈内投与して検討した。その結果、ラブコナゾール又はホスラブコナゾールは骨髓細胞に対して染色体異常を誘発しなかった。

4) ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

ラブコナゾールは 360 mg/kg/日までの用量で 2 週間経口投与又は、900 mg/kg までの用量で単回経口投与、ホスラブコナゾールは 252 mg/kg までの用量で単回静脈内投与した。その結果、ラブコナゾール又はホスラブコナゾールはラット肝細胞に対し DNA 損傷を誘発しないと考えられた。

ラットを用いた *in vivo* 試験はいずれも陰性であり、小核試験及び不定期 DNA 合成試験におけるホスラブコナゾールの最高用量を投与した際のラブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床曝露量を上回ると考えられることから、生体内において遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(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⁴⁰⁾

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄、 各 25)	<雄> 交配前 14 日 ～剖検前日 <雌> 交配前 14 日 ～妊娠 7 日	ホスラブコ ナゾール： 25、50、100	静脈内	一般毒性（雌 雄）：<25 生殖機能（雌 雄）：100 初期胚発生： 100	雄の交配及び受胎能、交配した雌の出 生児の初期胚発生に変化はみられな かった。 100 mg/kg/日では雌 4 例が死亡又は瀕 死し、性周期に影響が認められたが、 妊娠又は初期胚発生に影響は認めら れなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験^{29、30)}

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (妊娠 各 25)	妊娠 6 日～ 15 日	ホスラブコ ナゾール： 25、50、100	静脈内	<母動物> 一般毒性： <25 <胎児> 胚・胎児発生： <25	<母動物> 100 mg/kg/日の 1 例が妊娠 11 日に死亡 した。25 mg/kg/日以上で体重増加抑制 又は体重減少、50 mg/kg/日以上で摂餌 量の減少、流涎、軟便等の一般状態の異 常、100 mg/kg/日では着床後胚損失の増 加、後期吸収胚数の増加が認められた。 <胎児> 25 mg/kg/日以上で骨格変異（過剰肋 骨、胸椎の増加等）、胸骨椎体における 骨化遅延等、100 mg/kg/日では生存胎 児体重の減少、頭蓋顔面領域及び体幹 の奇形（口蓋裂、小眼球症、臍動脈の 位置異常）及び頭蓋骨、椎骨、骨盤等 における骨化減少が認められた。奇形 が認められた 100 mg/kg/日におけるラ ブコナゾールの血漿中曝露量は、臨床 曝露量を上回った。

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (妊娠 各 20)	妊娠 6 日～ 17 日	ホスラブコ ナゾール： 0.02、0.20、20	経口	<母動物> 一般毒性：20 <胎児> 胚・胎児発生： 0.20	<母動物> 特になし <胎児> 20 mg/kg/日で、完全過剰肋骨、短小過 剰肋骨及び頸肋の発生頻度増加が認 められた。 骨格形成への影響が認められた 20 mg/kg/日におけるラブコナゾール の血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回 った。
ウサギ (妊娠 各 22)	妊娠 7 日～ 19 日	ラブコナゾ ール： 0.6、2.5、10	経口	<母動物> 一般毒性：2.5 <胎児> 胚・胎児発生： 2.5	<母動物> 10 mg/kg/日の 1 例が妊娠 25 日に流産 した。 <胎児> 過剰肋骨がみられた胎児数がわずか に増加した。
ウサギ (妊娠 各 20)	妊娠 7 日～ 19 日	ホスラブコ ナゾール： 4、8、16	静脈内	<母動物> 一般毒性：8 <胎児> 胚・胎児発生： 4	<母動物> 16 mg/kg/日の 1 例が瀕死、1 例が流産 した。 <胎児> 8、16 mg/kg/日で胸骨椎体の骨化遅延、 16 mg/kg/日で体重減少、頸肋、頭蓋骨 の骨化異常（頭頂間骨の骨化遅延、鼻 骨癒合等）、肩甲骨の形状異常が観察 された。 骨格形成への影響が認められた 8 mg/kg/日におけるラブコナゾールの 血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回っ 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³¹⁾

動物 (性別、 例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与 方法	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (妊娠 各 20)	妊娠 6 日～ 分娩後 20 日	ホスラブコ ナゾール： 6、20、80	経口	<母動物> 一般毒性：20 生殖機能：20 胎児発生：6 <出生児> 生殖機能：80 胎児発生：80	<母動物> 80 mg/kg/日 で体重及び摂餌量の減少 が認められた。 <出生児> 20、80 mg/kg/日に眼球の変化が観察さ れた。 80 mg/kg/日 で死産数が増加、出生児率 及び生後 4 日生存率が低下、生後 0～ 35 日に体重の減少、生後 19 日から眼 球混濁がみられた。外表異常として、 短尾、索状尾、鎖肛が観察されたが、 生殖機能に変化はみられなかった。水 晶体混濁、外表異常（短尾、鎖肛等） 及び生存率の低下が認められた 80 mg/kg/日におけるラブコナゾール の血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回 った。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)⁴¹⁾

Balb/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取り込み (3T3 NRU) 光毒性試験では、ホスラブコナゾールの光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

湿気を避けて室温保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ネイリン[®]を服用される患者さんへ（ネイリン[®]Navi お役立ちツール：患者さん向けツール
<https://nailin-navi.com/tool/index.html>）

6. 同一成分・同効薬

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、エフィナコナゾール

7. 国際誕生年月日

2018年1月19日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ネイリン [®] カプセル 100mg	2018年1月19日	23000AMX00012000	2018年5月22日	2018年7月27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

2019年7月24日（バンドシール追加の変更による）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2018年1月19日～2026年1月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ネイリン® カプセル 100 mg	6290007M1022	6290007M1022	125900101	622590001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Yamaguchi H : Med. Mycol. J. 2016 ; 57 : E93-110 (PMID : 27904057)
- 2) 毛利忍ほか : 日本医真菌学会雑誌.2008 ; 49 : 1-3 (PMID : 18277046)
- 3) 渡辺晋一ほか : 日本皮膚科学会雑誌.2001 ; 111 : 2101-2112
- 4) 社内資料 : 安定性試験
- 5) 社内資料 : 開封後安定性試験
- 6) 社内資料 : 成人海外第I相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした QTc 間隔検討試験 試験番号 : E1224-A001-006) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.12)
- 7) 渡辺晋一ほか : 西日本皮膚科. 2018 ; 80 : 470-478
- 8) Watanabe S, et al. : J. Dermatol. 2018 ; 45 : 1151-1159 (PMID : 30156314)
- 9) 内田英二ほか : 臨床医薬. 2018 ; 34 : 605-619
- 10) 社内資料 : 薬理試験 (ラブコナゾールの *C. albicans* 及び *C. krusei* のエルゴステロール生合成阻害作用) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.2.2.2.1)
- 11) 社内資料 : 薬理試験 (ラブコナゾール及びホスラブコナゾールの爪白癬由来 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する *in vitro* 抗真菌活性)
- 12) Yamaguchi H, et al. : Med. Mycol. J. 2014 ; 55 : J157-163 (PMID : 25742996)
- 13) 社内資料 : 薬理試験 (ラブコナゾールのモルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデルにおける作用) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.2.2.3.1)
- 14) 社内資料 : 成人国内第I相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験 試験番号 : BFE1224-010) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.4)
- 15) 社内資料 : 成人国内第I相臨床試験 (日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験 試験番号 : BFE1224-020) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.5)
- 16) 社内資料 : 成人国内第I相臨床試験 (日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験 試験番号 : BFE1224-060) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.2)
- 17) 社内資料 : 成人海外第I相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした静脈内反復投与試験 試験番号 : E1224-A001-003) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.7)
- 18) 社内資料 : 成人海外第I相臨床試験 (外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復一維持用量投与試験 試験番号 : E1224-A001-002) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.6)
- 19) 社内資料 : 薬物動態試験 (¹⁴C-BFE1224 のラット単回経口投与におけるラブコナゾールの胎盤通過及び乳汁排泄) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.4.4.1 及び 2.6.4.6.3.1)
- 20) 社内資料 : 薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血球移行性) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.4.3.1)
- 21) 社内資料 : 薬物動態試験 (¹⁴C-ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物を単回投与したときの組織内放射能濃度 (ラット、サル、有色ラット) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.4.1)
- 22) 社内資料 : 薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.4.2.1)
- 23) Ueda Y, et al. : Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003 ; 13 : 3669-3672 (PMID : 14552754)
- 24) 社内資料 : 薬物動態試験 (¹⁴C-ラブコナゾールの凍結肝細胞を用いた比較代謝) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.5.1.3)
- 25) 社内資料 : 薬物動態試験 (ラブコナゾールの CYP 代謝酵素阻害) (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.5.4.1)

- 26) 社内資料：薬物動態（ラブコナゾールの CYP 代謝酵素誘導）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.5.4.2）
- 27) 社内資料：薬物動態試験（¹⁴C-ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.8.1.1）
- 28) 社内資料：薬物動態試験（ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する阻害作用）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.4.8.2.1）
- 29) 社内資料：毒性試験（ラットを用いた BFE1224 の経口投与による胚・胎児発生に関する試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.6.2.1 及び 2.6.7.11）
- 30) 社内資料：毒性試験（ウサギを用いた BMS-379224 の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.6.2.3）
- 31) 社内資料：毒性試験（ラットを用いた BFE1224 の経口投与による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（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.6.3.1 及び 2.6.7.14.1）
- 32) 社内資料：成人海外第I相臨床試験（外国人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：E1224-A001-004）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.9）
- 33) 社内資料：成人海外第I相臨床試験（外国人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：AI422-011）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.2.11）
- 34) 社内資料：薬物動態試験（日本人健康被験者男性を対象とした薬物相互作用試験 試験番号：BFE1224-070）
- 35) Ishii Y, et al. : Clin. Transl. Sci. 2018 ; 11 : 477-486 (PMID : 29768713)
- 36) 社内資料：薬理試験（副次的薬理試験及び安全性薬理試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.2.3 及び 2.6.2.4）
- 37) 社内資料：毒性試験（単回投与毒性試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.2）
- 38) 社内資料：毒性試験（反復投与毒性試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.3）
- 39) 社内資料：毒性試験（遺伝毒性試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.4）
- 40) 社内資料：毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.6.1.1）
- 41) 社内資料：毒性試験（光毒性試験）（承認年月日：2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.8.3.1）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
海外では発売されていない（2023年12月時点）
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XII. 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

本剤はカプセル接合部にバンドシールを施しており脱カプセルできない。

(後述する本剤の脱カプセル後の安定性はバンドシールを施す前に検討している。)

また、以下の理由から本剤を脱カプセルしての投与は推奨しない。

本剤の脱カプセルにより

- ・ 湿度条件下では性状の変化、水分の増加及び含量の低下が認められた。
- ・ 光条件下では性状の変化が認められた。

ネイリンカプセル 100 mg 脱カプセル後の安定性

1) 湿度に対する安定性

試験方法：内容物をシャーレに入れ開放状態[※]とし、25°C/75%RH・遮光下で1週間、2週間及び1ヵ月間保存した。

※：PTPシートからカプセルを取り出し、内容物を開放した状態

試験項目	初期値	1週間	2週間	1ヵ月
性状	内容物は淡黄色の粉末	内容物は淡黄色の塊状の粉末	内容物は淡黄色の塊	内容物は淡黄色の塊
類縁物質	適合	適合	適合	適合
水分	適合	不適合	不適合	不適合
含量	適合	適合	不適合	不適合

社内品質基準（非開示）に適合する場合「適合」と判断

(佐藤製薬株式会社 エーザイ株式会社 社内資料)

2) 光に対する安定性

試験方法：内容物をシャーレに入れ開放状態とし、総照度 120 万 lux・hr[※]、総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上を照射した。なお、アルミホイルで覆い遮蔽遮光したコントロール（暗対照）の評価も行った。

※：120 万 lux・hr は、調剤室とほぼ同じ明るさの光（照度 1,000 lux）を 1 日 10 時間、約 4 ヶ月間照射した量に相当。

試験項目	初期値	120 万 lux・hr + 200 W・hr/m ² 以上	暗対照
性状	内容物は淡黄色の粉末	内容物はうすい灰色の粉末	内容物は淡黄色の粉末
類縁物質	適合	適合	適合
水分	適合	適合	適合

試験項目	初期値	120 万 lux・hr＋ 200 W・hr/m ² 以上	暗対照
含量	適合	適合	適合

社内品質基準（非開示）に適合する場合「適合」と判断

（佐藤製薬株式会社 エーザイ株式会社 社内資料）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

- ・ネイリン[®]カプセル 100 mg の注意を要する副作用とその対策－肝機能障害－
（佐藤製薬株式会社ホームページ <https://medinfo-sato.com/products/index.html> 参照）
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」を参照すること。

