

抗真菌剤

ルリコナゾール製剤

ルリコナゾールクリーム 1% 「イワキ」
ルリコナゾール軟膏 1% 「イワキ」

Luliconazole Cream 1%・Ointment 1% "IWAKI"

貯法：室温保存

有効期間：3年

	クリーム	軟膏
承認番号	30400AMX00352	30400AMX00353
販売開始	2022年12月	2022年12月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルリコナゾールクリーム 1% 「イワキ」	ルリコナゾール軟膏 1% 「イワキ」
有効成分	1g 中 ルリコナゾール 10mg	1g 中 ルリコナゾール 10mg
添加剤	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸ソルビタン、セトステアリルアルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、ポリソルベート 60、ミリスチン酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸メチル	合成スクワラン、サラシミツロウ、ジブチルヒドロキシトルエン、乳酸、白色ワセリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリソルベート 60、N-メチル-2-ピロリドン

3.2 製剤の性状

販売名	ルリコナゾールクリーム 1% 「イワキ」	ルリコナゾール軟膏 1% 「イワキ」
色調・剤形	白色のクリーム	白色～微黄色の軟膏
におい	わずかに特異なにおい	わずかに特異なにおい

4. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
- カンジダ症：指間びらん症、間擦疹
- 癬風

6. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
クリーム	皮膚	そう痒、発赤、刺激感、接触皮膚炎、疼痛、湿疹	ほてり、熱感、灼熱感	水疱

		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
クリーム	その他		BUN 上昇、尿蛋白増加	
軟膏	皮膚			接触皮膚炎、発赤、そう痒

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

アジュバントを用いて感受性を高めた動物実験（モルモット）を実施した結果、クリームで皮膚感受性が認められ、軟膏において、皮膚光感受性が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子6例の上背部皮膚に1%ルリコナゾールクリーム 5g を24時間単回塗布したとき、塗布12～24時間後に低濃度の未変化体が血漿中に認められたが、薬剤除去後24時間目には定量限界未満となった¹⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男子6例の上背部皮膚に1%ルリコナゾールクリーム 5g を7日間反復塗布したとき、初回投与後6時間以降及び各回投与22時間後に低濃度の未変化体が血漿中に認められたが、薬剤除去後24時間目には定量限界未満ないし定量限界をわずかに上回る程度にまで低下した。薬剤塗布後24時間目の血漿中未変化体濃度は、最終塗布時には初回塗布時の約1.9倍に上昇したが、塗布3回目以降はほぼ一定に推移し、また、反復塗布後の血漿中未変化体濃度の消失も速やかであったことより、反復塗布による蓄積性はないものと考えられた²⁾。

16.3 分布

16.3.1 ヒト角層中薬物濃度

健康成人男子24名を対象に、同一被験者の背部に1%ルリコナゾールクリーム及び1%ルリコナゾール軟膏を単回塗布した時、角層中薬物濃度（平均値±標準偏差）は投与後12時間においてそれぞれ225.48±72.06ng/cm²及び267.83±112.24ng/cm²、投与後24時間においてそれぞれ262.00±88.69ng/cm²及び234.52±100.92ng/cm²であった³⁾。

16.5 排泄

尿中に未変化体は検出されなかった⁴⁾。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性試験

ルリコナゾールクリーム1%「イワキ」及びルリコナゾール軟膏1%「イワキ」並びにルリコナゾールクリーム1%及びルリ

コン軟膏 1% を健康成人男性の背部皮膚に、適用部位 1 か所につき 10 μ L 適用した時の皮膚薬物動態学的試験を実施し、生物学的同等性を検証した。適用後 8 時間及び 24 時間における角層中ルリコナゾール未変化体量について、90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれの適用時間においても $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、安全性に問題となる事例は認められなかった⁵⁾。

表 1. クリーム剤 角層中ルリコナゾール未変化体量 (ng/2.83cm²)

製剤\適用時間(hr)	8	24
ルリコナゾールクリーム 1% 「イワキ」	580.4488 \pm 214.4364	573.7349 \pm 195.9397
ルリコンクリーム 1%	563.0739 \pm 226.4011	570.4837 \pm 179.4641

(幾何平均 \pm 変動係数、n=28)

表 2. 軟膏剤 角層中ルリコナゾール未変化体量 (ng/2.83cm²)

製剤\適用時間(hr)	8	24
ルリコナゾール軟膏 1% 「イワキ」	966.3130 \pm 290.2532	535.6490 \pm 247.6008
ルリコン軟膏 1%	947.7129 \pm 297.3630	489.9345 \pm 216.6816

(幾何平均 \pm 変動係数、n=16)

角層中ルリコナゾール未変化体量は、被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

足白癬及び生毛部白癬患者 312 例 (1%群 107 例、0.5%群 101 例、0.1%群 104 例) を対象に 1%クリーム (以下、A 群)、0.5%クリーム (以下、B 群) 及び 0.1%クリーム (以下、C 群) の有効性及び安全性を評価するために、無作為化二重盲検比較試験を行った結果、足白癬における改善率は、趾間型足白癬で 1%群 97.3% (36/37 例)、0.5%群 91.4% (32/35 例)、0.1%群 97.3% (36/37 例)、小水疱型足白癬で 1%群 83.8% (31/37 例)、0.5%群 90.6% (29/32 例)、0.1%群 94.3% (33/35 例)、足白癬全体では 1%群 90.5% (67/74 例)、0.5%群 91.0% (61/67 例)、0.1%群 95.8% (69/72 例) であった。生毛部白癬では 1%群 93.9% (31/33 例)、0.5%群 94.1% (32/34 例)、0.1%群 100% (32/32 例) であった。足白癬、生毛部白癬とも 90%以上の高い改善率が得られ、いずれの疾患においても 3 群間に有意差は認められなかった。足白癬における真菌消失率は、趾間型足白癬で 1%群 94.6% (35/37 例)、0.5%群 88.6% (31/35 例)、0.1%群 89.2% (33/37 例)、小水疱型足白癬で 1%群 64.9% (24/37 例)、0.5%群 62.5% (20/32 例)、0.1%群 54.3% (19/35 例)、足白癬全体では 1%群 79.7% (59/74 例)、0.5%群 76.1% (51/67 例)、0.1%群 72.2% (52/72 例) であった。生毛部白癬では 1%群 90.9% (30/33 例)、0.5%群 88.2% (30/34 例)、0.1%群 84.4% (27/32 例) であり、いずれの疾患においても 3 群間に有意差は認められなかった。副作用発現率は、A 群で 78 例中 2 例 (2.6%) 2 件、B 群で 70 例中 1 例 (1.4%) 1 件及び C 群で 76 例中 2 例 (2.6%) 3 件であった。主な副作用は、A 群で湿疹 1 件 (1.3%)、接触性皮膚炎 1 件 (1.3%)、B 群で投与部位疼痛 1 件 (1.4%) 及び C 群で湿疹 1 件 (1.3%)、投与部位疼痛 1 件 (1.3%)、投与部位発赤 1 件 (1.3%) であった⁶⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

足白癬患者 511 例を対象にクリームの短期間塗布 (2 週間塗布) での有効性及び安全性を、対照薬 1%ピホナゾールクリームの通常期間塗布 (4 週間塗布) と無作為化単盲検

比較試験にて検討した結果、主要評価項目である 4 週後の真菌学的効果における真菌消失率は、ルリコナゾール群で 76.1% (188/247 例)、ピホナゾール群で 75.9% (183/241 例)、4 週後の皮膚症状改善度における改善率は、ルリコナゾール群で 91.5% (226/247 例)、ピホナゾール群で 91.7% (222/242 例) であり、検定の結果、有意差は認められなかった。副作用発現率は、ルリコナゾール群で 253 例中 5 例 (2.0%) 7 件であった。主な副作用は、ルリコナゾール群で投与部位刺激感 2 件 (0.8%)、そう痒 1 件 (0.4%)、かゆみ 1 件 (0.4%)、灼熱感 1 件 (0.4%)、投与部位疼痛 1 件 (0.4%)、投与部位発赤 1 件 (0.4%) であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルリコナゾールは真菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの合成阻害作用により抗真菌作用を示す⁸⁾。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 ルリコナゾールは、皮膚糸状菌 (*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属)、*Candida* 属真菌及び *Malassezia* 属真菌に対して優れた抗真菌活性を有する (*in vitro*)⁹⁾⁻¹⁴⁾。皮膚糸状菌の臨床分離株に対する MIC は 0.00012~0.004 μ g/mL であり、殺真菌活性も低濃度で発現した (*in vitro*)^{9)、14)}。

18.2.2 ルリコナゾールは、他の病原性真菌 (酵母様真菌、*Aspergillus* 属真菌及び黒色真菌) にも強い抗真菌活性を示した (*in vitro*)¹³⁾。

18.2.3 モルモット足底部皮膚に 1%ルリコナゾールクリームを単回及び反復塗布したときのモルモット皮膚角層中の薬物濃度は全ての塗布期間で高濃度を保持した (*in vivo*)^{15)、16)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルリコナゾール (Luliconazole)

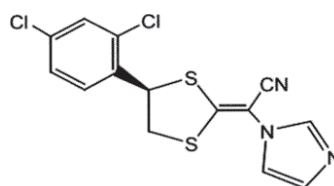
化学名：(-) - (E) - [(4R) -4- (2,4-dichlorophenyl) -1,3-dithiolan-2-ylidene] (1*H*-imidazol-1-yl) acetonitrile

分子式：C₁₄H₉Cl₂N₃S₂

性状：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 小児の手の届かない所に保管すること。

20.2 衣類に付着すると黄色に着色することがあるので注意すること。

22. 包装

〈ルリコナゾールクリーム 1% 「イワキ」〉

10 本 [10g (チューブ) \times 10]

〈ルリコナゾール軟膏 1% 「イワキ」〉

10 本 [10g (チューブ) \times 10]

23. 主要文献

1) 単回投与 (ルリコンクリーム 1% 及びルリコン液 1% : 2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ 3.(1),(3))

- 2) 排泄（ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ 3.(2),(4)
- 3) 西田直人 他：薬理と治療. 2013；41：1121-1127
- 4) ヒトにおける成績（ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.総括）
- 5) 岩城製薬株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）
- 6) 後期第Ⅱ相臨床試験（ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト 1. (3)）
- 7) 第Ⅲ相臨床試験（ルリコンクリーム 1%及びルリコン液 1%：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト 1. (4)）
- 8) Niwano,Y.et al.: Med.Mycol.1999；37：351-355
- 9) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（NND-502 の表在性真菌症起因菌に対する抗菌スペクトルの検討）
- 10) Niwano,Y.et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1998；42：967-970
- 11) Uchida,K.et al.: Microbiol.Immunol.2003；47：143-146
- 12) Uchida,K.et al.: Int.J. Antimicrob. Agents.2003；21：234-238
- 13) Uchida,K.et al.: J. Infect. Chemother. 2004；10：216-219
- 14) Koga,Y.et al.: J. Infect. Chemother. 2006；12：163-165
- 15) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（モルモット足底部皮膚角質層における NND-502 の貯留性）
- 16) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（モルモット足底部皮膚角質層中濃度の比較）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

岩城製薬株式会社 マーケティング部 学術グループ
 〒 103-8434 東京都中央区日本橋本町 4-8-2
 TEL 03-6626-6251 FAX 03-6626-6261

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



岩城製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町4-8-2