

爪白癬治療剤
ルコナック® 爪外用液5%
 ルリコナゾール

佐藤製薬株式会社
 株式会社ポーラファルマ

I. 開発の経緯

ルコナック® 爪外用液5% (以下、本剤) は、ルリコナゾール (図1) を有効成分とする外用爪白癬治療薬である。

本剤承認前まで、本邦では爪白癬の治療薬は経口抗真菌薬2成分及び外用抗真菌薬1成分が認可されていた。経口抗真菌薬による爪白癬治療では、副作用や薬物相互作用に注意が必要であり、特に高齢者や合併症を持つ患者では、治療が制限されることが多い。このため、強い抗真菌活性を有し、かつ爪に高濃度で浸透する外用の爪白癬治療薬の開発が望まれてきた。

有効成分ルリコナゾールは、抗真菌活性が高く (MIC^{*1}・MCC^{*2})¹⁾、ルリコン® クリーム1%, 液1%, 軟膏1% (株式会社ポーラファルマ) の3製剤が皮膚真菌症治療薬として販売されている。しかし、1%製剤では、爪において爪甲深部の真菌存在部位まで薬剤が到達しにくく、効果が十分に発揮できなかった。爪白癬治療薬としての至適製剤化によりルリコナゾールを高濃度で配合し、かつ爪に対する透過性を高め本剤の開発に成功した。爪表面から爪深部までの爪全層に分布し、爪深部に到達したルリコナゾールは皮膚糸状菌のMICを上回る薬物濃度であることが確認された¹⁾。

臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認され、佐藤製薬株式会社が2016年1月に承認を取得し、佐藤製薬株式会社と株式会社ポーラファルマにより2016年4月から販売されている。

- *1 MIC：最小発育阻止濃度
 (minimum inhibitory concentration)
 *2 MCC：最小殺菌濃度
 (minimum cidal concentration)

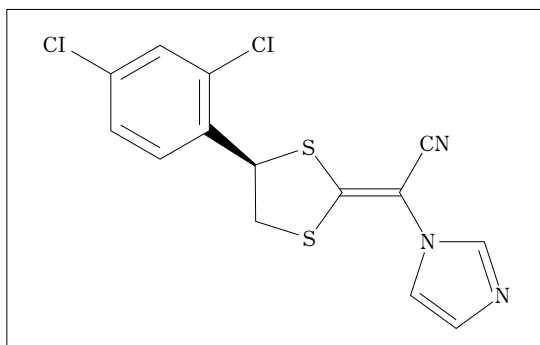


図1 ルリコナゾールの構造式。

II. 薬理作用の特徴

1. 抗真菌活性

爪白癬の主な原因真菌である *Trichophyton (T.) rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対するルリコナゾールの MIC₉₀ は 0.00098 µg/ml, MCC₉₀ は 0.0078 µg/ml であり、高い抗真菌活性を示した (図2)¹⁾。

2. 爪甲下への浸透性

本剤を切り取ったヒト爪に反復塗布したときの爪中ルリコナゾール濃度を検討したところ、爪の厚さによる爪中薬物濃度分布の違いは認められず、第1趾爪においても深部まで薬物の浸透が確認された (図3)²⁾。

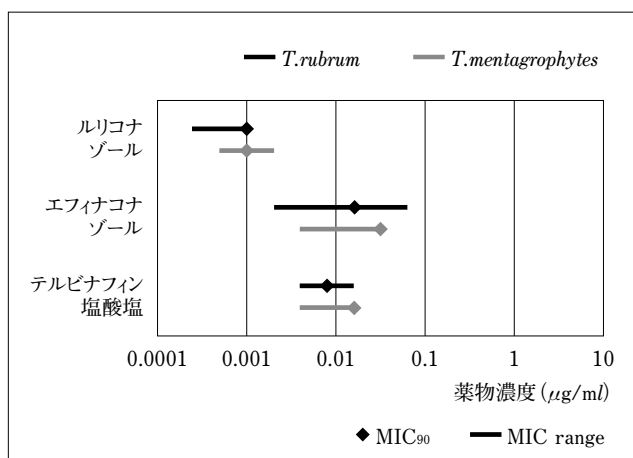


図2 ルリコナゾールと既存抗真菌薬の皮膚糸状菌に対する抗真菌活性 (MIC)。

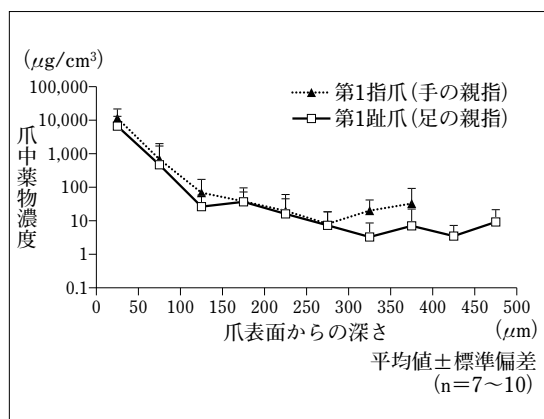


図3 爪の厚さ別爪中薬物濃度.

Ⅲ. 臨床成績

爪白癬に対する本剤の有効性, 安全性について評価するため基剤を対照とした多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較臨床試験を実施した³⁾.

本剤又は基剤を1日1回48週間, 治験対象罹患爪(第1趾爪)とその周辺部に適量塗布し, 主要評価項目を48週後における爪白癬治癒率(爪白癬爪甲混濁部の消失及び直接鏡検における皮膚糸状菌要素陰性)について評価した. その結果, 爪白癬治癒率は本剤群14.9% (29/194例), 基剤群5.1% (5/99例)であり, 本剤群と基剤群との間に統計学的に有意な差が認められた($p=0.012$, Fisherの直接確率法)(図4).

Ⅳ. 安全性

国内臨床試験において本剤が投与された242例中, 副作用の発現症例は44例(18.2%)であった. 主な副作用は投与部位の局所性のものであり, 皮膚乾燥13例(5.4%), 接触皮膚炎10例(4.1%), 爪囲炎8例(3.3%), 湿疹6例(2.5%), 皮膚炎, 皮膚刺激, 乾燥症各3例(1.2%)等であった(承認時).

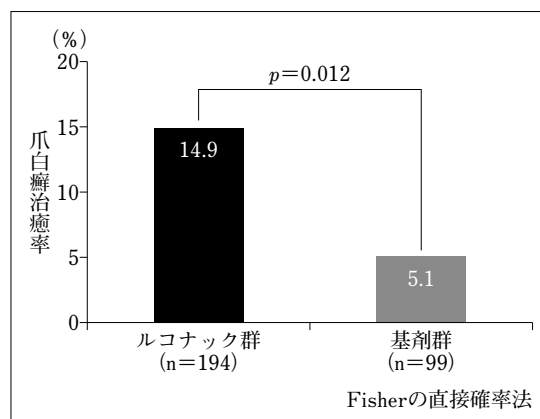


図4 爪白癬治癒率*.

*爪甲混濁部が完全に消失(臨床的治癒)し, かつ直接鏡検にて白癬菌が陰性(真菌学的治癒)であった場合.

Ⅴ. おわりに

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, 爪を人前に出せないなどのQOLの低下が生じることがある⁴⁾. しかし, 爪白癬は高齢者に多く罹患し, 2014年に外用爪白癬治療薬が登場するまで, 爪白癬に適応のない抗真菌外用薬にて治療されてきた実態があり, その使用割合は約65%にものぼることが報告されている⁵⁾. 近年, 爪白癬に対し適応を有した外用薬が開発された意義は大きい. 本剤は爪白癬外用治療の新たな選択肢の一つとして貢献できると期待される.

<文 献>

- 1) Maeda, J. et al. : Med. Mycol. J 57 : J1, 2016
- 2) Shimamura, T. et al. : Med. Mycol. J 57 : J19, 2016
- 3) 佐藤製薬株式会社社内資料 : 第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)
- 4) 毛利 忍ほか : 日本医真菌学会雑誌 49(1) : 1, 2008
- 5) 仲 弥ほか : 日臨皮会誌 26 : 27, 2009