

爪白癬治療剤

クレナフィン®爪外用液10%

CLENAFIN®

エフィナコナゾール外用液

規制区分
処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯法
室温保存、遮光した気密容器 火気を避けて保存すること
使用期限
外箱及びラベルに表示
注意
「取扱い上の注意」の項参照

	クレナフィン爪外用液10%
承認番号	22600AMX00739000
薬価収載	2014年9月
販売開始	2014年9月
国際誕生	2013年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1g中にエフィナコナゾール100mgを含有する。
添加物	デカメチルシクロペンタシロキサン、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸アルキル(C12-C15)、ジブチルヒドロキシルエーテル、無水クエン酸、エデト酸ナトリウム水和物、エタノール
性状	無色～微黄色澄明の液である。

【効能・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 重症患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていない(「臨床成績」の項参照)。

【用法・用量】

1日1回罹患爪全体に塗布する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤を長期間使用しても改善が認められない場合は使用中止を考慮するなど、漫然と長期にわたって使用しないこと(48週を超えて使用した場合の有効性・安全性は確立していない)。

【使用上の注意】

1. 副作用

第Ⅲ相試験(国際共同及び海外試験)における安全性評価対象例1227例(日本人患者184例を含む)中、副作用(臨床検査値異常を含む)の発現症例は78例(6.4%)であった。その主なものは、適用部位にみられ、皮膚炎26例(2.1%)、水疱18例(1.5%)、紅斑9例(0.7%)、そう痒、異常感覚、腫脹、疼痛、皮膚剥脱各7例(0.6%)、爪甲脱落4例(0.3%)等であった。なお、日本人患者(184例)での副作用発現症例は17例(9.2%)であり、その大部分は適用部位の皮膚炎15例(8.2%)であった。(承認時)

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

頻度 分類	1%以上	0.10～1%未満
適用部位 (投与部位)	皮膚炎、水疱	紅斑、腫脹、疼痛、 そう痒、皮膚剥脱、 異常感覚、爪甲脱落、 変色、湿疹
その他		鼻咽頭炎、頭痛

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[動物実験(ラット皮下投与)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

3. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

4. 適用上の注意

患者に対し、次の点に注意するよう指導すること。

- 本剤は抗真菌薬のため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。このため、治療には相応の期間(爪が生えかわるまでの期間)が必要になること。
- 爪白癬の原因菌は爪甲及びその下の皮膚に存在するため、この部位に薬剤が行きわたるよう皮膚との境界部も含め爪全体に十分に塗布し、周囲の皮膚に付着した薬剤は拭き取ること。
- 適用部位周辺に傷口がある場合には注意して使用すること。
- 爪白癬の罹患爪以外には使用しないこと。
- 必要に応じてやすりや爪切り等で罹患爪の手入れを行うこと。
- 治療中の爪には化粧品等を使用しないこと。
- 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。誤って眼に入った場合には、直ちによく水洗すること。
- 保存及び使用の際には火気を避けること(「取扱い上の注意」の項参照)。

【薬物動態】

吸 収

日本人健康成人の背部皮膚表面にエフィナコナゾール56.9mgを単回投与(48時間貼付)したとき、最高血漿中濃度は0.684±0.204ng/mL、最高血漿中濃度到達時間は22.4±4.9時間、消失半減期は算出できなかった²⁾。

また、日本人爪真菌症患者を対象として、趾爪10個全てに本剤を1日1回就寝前に28日間塗布したところ、爪中濃度は5.961±3.895µg/gであった。28日間連日投与後の血漿中濃度は1.350±1.226ng/mLであった^{3,4)}。

【臨床成績】

1. 臨床試験⁵⁻⁷⁾

爪真菌症患者(感染面積が20～50%)を対象に、基剤対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験として、国際共同第Ⅲ相試験(870例、日本人患者243例を含む)及び海外第Ⅲ相試験(781例)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。完全治癒率は、以下のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

52週目の完全治癒率

国際共同第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差[95%信頼区間]
全体	17.8% (117/656例)	3.3% (7/214例)	14.6[10.8,18.3] % *
日本	28.8% (53/184例)	11.9% (7/59例)	16.9[6.4,27.5] %
海外第Ⅲ相試験			
	本剤群	基剤群	群間差[95%信頼区間]
	15.2% (88/580例)	5.5% (11/201例)	9.7[5.4,14.0] % *

完全治癒率：感染面積0%かつ真菌学的治癒(KOH直接鏡検と真菌培養検査がともに陰性)の割合

*：p<0.001,解析センターを層とするCochran-Mantel-Haenszel検定

2.皮膚刺激性

日本人健康成人を対象としたパッチテストで塗布局所の皮膚刺激性を検討した結果、軽度な皮膚刺激性がみられた²⁾。

また、外国人健康成人を対象として接触感作性を検討した結果、接触感作の誘導はみられなかった⁸⁾。

【薬効薬理】

1.抗真菌作用

(1)抗真菌活性(*in vitro*)⁹⁾

エフィナコナゾールは*Trichophyton rubrum*や*Trichophyton mentagrophytes*に対して抗真菌活性を示した。

菌種	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μ g/mL) (最小~最大)
<i>T. rubrum</i>	130	0.002/0.008 (0.001~0.015)
<i>T. mentagrophytes</i>	129	0.004/0.015 (0.001~0.03)

また、上記以外の*Trichophyton*属の皮膚糸状菌に対しても抗真菌活性を示した(MIC：0.0039~0.063 μ g/mL)。

(2)実験的爪白癬に対する作用¹⁰⁾

*T. mentagrophytes*によるモルモット爪白癬モデルに、エフィナコナゾール10%液剤を1日1回4週間反復爪塗布したところ、感染無処置対照群に比べて有意な爪中菌数の減少を示した。

2.爪における抗真菌活性

(1)爪中及び爪甲下での抗真菌活性^{4,10)}

ヒト爪を用いた*in vitro*試験において、爪中や爪甲下で増殖する*T. rubrum*に対して、爪上面への塗布により有意な菌数の減少を示した。

(2)ケラチン親和性(*in vitro*)^{10,11)}

爪の主成分であるケラチンに対するエフィナコナゾールの親和性を検討した結果、吸着率は添加量に対し85.7%、遊離率は吸着量に対し46.0%であった。

一方、同様の方法で検討したアモロルフィン塩酸塩、シクロピロクス オラミン、テルピナフィン塩酸塩及びイトラコナゾールの吸着率は98.1~99.5%、遊離率は1.7~6.9%であった。

3.薬剤耐性(*in vitro*)¹²⁾

エフィナコナゾール存在下で12代継代培養した*T. rubrum*は感受性を示した。

4.作用機序¹³⁾

エフィナコナゾールは、真菌細胞膜のエルゴステロール生合成経路上におけるラノステロールの14位メチル基の脱メチル化反応を阻害し、抗真菌作用を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エフィナコナゾール(Efinaconazole)

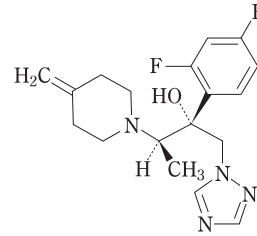
化学名：(2*R*,3*R*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：C₁₈H₂₂F₂N₄O

分子量：348.39

融点：86~89℃

構造式：



性状：本品は白色~微黄色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(95)、無水酢酸又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取り扱い上の注意】

- (1)開封後はしっかりとキャップをしめ保存すること。
- ※(2)開封後12週間経過した場合は、残液を使用しないこと。
- (3)本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。
(第一石油類 危険等級Ⅱ 水溶性 火気厳禁)

※※【包装】

3.56g(4 mL)×5、10

7.12g(8 mL)×5

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1)エフィナコナゾールの薬物動態試験(社内資料)
- 2)日本人健康成人における第Ⅰ相臨床試験(KP-103-02)(社内資料)
- 3)日本人爪真菌症患者における第Ⅰ相臨床試験(KP-103-03)(社内資料)
- 4)Sakamoto M, et al. : J Drugs Dermatol, 13(11) : 1388-1392, 2014
- 5)渡辺晋一 他：西日本皮膚, 77(3) : 256-264, 2015
- 6)Elewski BE, et al. : J Am Acad Dermatol, 68(4) : 600-608, 2013
- 7)臨床的有効性(社内資料)
- 8)James Q Del Rosso, et al. : J Clin Aesthet Dermatol, 6(3) : 20-24, 2013
- 9)Jo Siu WJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 57(4) : 1610-1616, 2013
- 10)Sugiura K, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58(7) : 3837-3842, 2014
- 11)エフィナコナゾールの薬理試験(社内資料)
- 12)Iwata A, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 58(8) : 4920-4922, 2014
- 13)Tatsumi Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 57(5) : 2405-2409, 2013

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8

電話 0120-519-874



製造販売元

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8