

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗真菌剤

ルリコナゾール(Luliconazole)製剤

ルリコン[®]クリーム1% ルリコン[®]液1% ルリコン[®]軟膏1%

Lulicon[®] Cream 1%・Solution 1%・Ointment 1%

	クリーム	液	軟膏
承認番号	21700AMZ00598000	21700AMZ00599000	22500AMX00850000
販売開始	2005年7月	2005年7月	2013年5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	ルリコンクリーム1%	ルリコン液1%	ルリコン軟膏1%
有効成分	1g 中 ルリコナゾール 10mg	1mL 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	中鎖脂肪酸トリグリセリド、マクロゴール400、メチルエチルケトン、無水エタノール、リン酸	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	ルリコンクリーム1%	ルリコン液1%	ルリコン軟膏1%
色調・剤形	白色のクリーム	無色澄明の液	白色～微黄色の軟膏
におい	わずかに特異なおい	特異なおい	わずかに特異なおい

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
クリーム	その他		BUN 上昇、尿蛋白増加	
液	皮膚	刺激感、接触皮膚炎		そう痒
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

〈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。

〈液〉

14.1.3 亀裂、びらん面には注意して使用すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

〈製剤共通〉

15.2.1 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、クリーム及び液で皮膚感作性が認められ、液及び軟膏において、皮膚光感作性が認められている。〈クリーム・液〉

15.2.2 損傷皮膚を用いた動物実験（ラット、ODT 条件）において、クリームに比較して液の経皮吸収性が高くなることが認められている。

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例の上背部皮膚にルリコンクリーム1% 5g 又はルリコン液1% 5mL 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例の上背部皮膚にルリコンクリーム1% 5g 又はルリコン液1% 5mL 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（クリーム）、約1.4倍（液）に上昇したが、塗布3回目以降ほぼ一定に推移し、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ルリコンクリーム 1% 及びルリコン軟膏 1% 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 $225.48 \pm 72.06 \text{ ng/cm}^2$ 及び $267.83 \pm 112.24 \text{ ng/cm}^2$ 、投与後 24 時間においてそれぞれ $262.00 \pm 88.69 \text{ ng/cm}^2$ 及び $234.52 \pm 100.92 \text{ ng/cm}^2$ 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。

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⁴⁾。

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% ビ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)、ビホナゾール群で 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)、ビホナゾール群で 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%)、投与部疼痛 1 件 (0.4%)、投与部発赤 1 件 (0.4%) であった⁵⁾。

17.1.3 液剤の皮膚真菌症に対する国内臨床試験 (クリームとの比較)

1% 液と 1% クリームの臨床における有効性及び安全性を比較検討するため、足白癬患者 208 例を対象に短期間塗布 (2 週間塗布) による比較試験を無作為化オープン試験にて実施した。主要評価項目である塗布開始 4 週間後における真菌学的効果及び皮膚症状改善度の解析結果は以下の表のとおりであった。

液剤塗布群では、真菌消失率は 65.1% (69/106 例) であった。それに対し、クリーム塗布群では、真菌消失率は 66.3% (65/98 例) であり、検定の結果、両群間に有意差は認められなかった。液剤塗布群における皮膚症状改善率は液剤塗布群では 90.6% (96/106 例) であった。それに対し、クリーム塗布群では 88.8% (87/98 例) であり、検定の結果、両群間に

有意差は認められなかった。

安全性解析採用例は液剤塗布群 107 例、クリーム塗布群 100 例であった。副作用発現率は、液剤塗布群で 107 例中 2 例 (1.9%) 2 件、クリーム塗布群で 100 例中 2 例 (2.0%) 2 件であった。主な副作用は、液剤塗布群で接触性皮膚炎 1 件 (0.9%)、投与部位刺激感 1 件 (0.9%)、クリーム塗布群で接触性皮膚炎 1 件 (1.0%)、発赤 1 件 (1.0%) であった⁶⁾。

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⁷⁾。

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^{8),12)-16)} (*in vitro*)。皮膚糸状菌の臨床分離株に対する MIC は $0.00012 \sim 0.004 \mu\text{g/mL}$ であり、殺真菌活性も低濃度で発現した^{8),16)} (*in vitro*)。

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¹⁵⁾ (*in vitro*)。

18.2.3 モルモット足白癬モデルに対し、1% ルリコナゾールクリーム及び液は 1 日 1 回、2 日間塗布により、いずれも感染局所の菌の陰性化を示し、治療効果は同程度であった⁹⁾ (*in vivo*)。また、モルモット体部白癬モデルにおいてもクリーム及び液は 1 日 1 回、6 日間の塗布により、いずれも感染局所の菌の陰性化と感染症状の改善が認められ、治療効果は同程度であった⁹⁾ (*in vivo*)。

18.2.4 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^{10),11)} (*in vivo*)。

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] (1H - imidazol - 1 - yl) acetonitrile

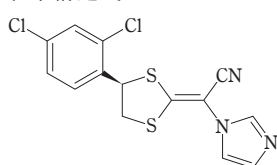
分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}_2$

分子量: 354.28

性状: 微黄色から淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

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:



融点: $150 \sim 153^\circ\text{C}$

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。

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。

〈液〉

20.3 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。

20.4 火気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ルリコンクリーム 1%〉

チューブ: $10\text{g} \times 10$ 本、 $10\text{g} \times 20$ 本、 $10\text{g} \times 50$ 本、 $30\text{g} \times 10$ 本

〈ルリコン液 1%〉

瓶: $10\text{mL} \times 10$ 本、 $10\text{mL} \times 20$ 本

〈ルリコン軟膏 1%〉

チューブ: $10\text{g} \times 10$ 本、 $10\text{g} \times 20$ 本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：単回投与（2005年4月11日承認、申請資料概要へ3. (1), (3)）
- 2) 社内資料：排泄（2005年4月11日承認、申請資料概要へ3. (2), (4)）
- 3) 社内資料：皮膚薬物動態学的試験 治験総括報告書 5.3.1.2
- 4) Watanabe,S. et al. : Mycoses. 2007 ; 50 : 35-40
- 5) Watanabe,S. et al. : Mycoses. 2006 ; 49 : 236-241
- 6) 社内資料：液剤の皮膚真菌症に対する国内臨床試験（2005年4月11日承認、申請資料概要ト2. (2)）
- 7) Niwano, Y. et al. : Med. Mycol. 1999 ; 37 : 351-355
- 8) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（表在性真菌感染症患者由来新鮮分離株に対する in vitro 抗菌活性）
- 9) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（モルモット白癬モデルにおける治療効果）
- 10) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（皮膚角質貯留性の検討）
- 11) 日本農薬株式会社 社内資料：非臨床試験（角質親和性）
- 12) Niwano, Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 : 967-970
- 13) Uchida, K. et al. : Microbiol. Immunol. 2003 ; 47 : 143-146
- 14) Uchida, K. et al. : Int. J. Antimicrob. Agents. 2003 ; 21, 234-238
- 15) Uchida, K. et al. : J. Infect. Chemother. 2004 ; 10 : 216-219
- 16) Koga, Y. et al. : J. Infect. Chemother. 2006 ; 12 : 163-165

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒105-0011 東京都港区芝公園1-7-6
受付時間：9時～17時
（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）
TEL 0120-22-6880
ホームページ：<https://jp.sunpharma.com/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **サンファーマ株式会社**
SUN PHARMA 東京都港区芝公園1-7-6

(04)