

原 著

エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」の 爪白癬患者を対象とした単盲検比較試験

佐 藤 友 隆¹
小 川 幸 司²
潤 脇 哲 郎²
寺 嶋 俊²
高 橋 直 道²

要 旨

東和薬品株式会社において、エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」をクレナフィン[®]爪外用液10%の後発医薬品として開発したことから、製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

エフィナコナゾール爪外用液10%「トーワ」を試験製剤、クレナフィン爪外用液10%を標準製剤として、軽度～中等度の爪白癬患者を対象に、全ての罹患爪全体に1日1回48週間塗布する無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。

有効性の評価では、主要評価項目である治験薬投与後36週目の対象爪の真菌学的治癒率および重要な副次評価項目である治験薬投与後52週目の対象爪の感染面積の割合のベースラインからの変化量は、いずれも事前に規定した非劣性の判定基準を満たした。

安全性の評価では、両投与群において重篤な副作用またはGrade3以上の副作用は認められず、局所皮膚反応の評価、臨床検査値およびバイタルサインにおいて製剤間に明らかな違いは認めなかった。また、両剤の安全性の類似性を補完するものとして、試験製剤の血漿中エフィナコナゾール濃度は標準製剤を上回らないことを確認した。

したがって、両剤は生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると考えた。

1：帝京大学ちば総合医療センター 皮膚科

2：東和薬品株式会社

責任著者連絡先：東和薬品株式会社 小川幸司

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

キーワード：爪白癬，外用液，エフィナコナゾール，生物学的同等性，単盲検，後発医薬品

Single Blind Study of EFINACONAZOLE Topical Solution 10% “TOWA” in Tinea Unguium Patients

Tomotaka Sato¹, Koji Ogawa², Tetsuro Fuchiwaki², Shun Terashima² and Naomichi Takahashi²

1 : Department of Dermatology, Teikyo University Chiba Medical Center

2 : Towa Pharmaceutical CO., LTD.

Corresponding author : Koji Ogawa

Towa Pharmaceutical CO., LTD.

2-11, Shinbashi-cho, Kadoma, Osaka 571-8580, JAPAN

緒 言

爪白癬は、紅色白癬菌 (*Trichophyton rubrum*, 以下 *T. rubrum*) や *Trichophyton interdigitale* に代表される白癬菌による感染であり、爪甲、爪床、爪母などに生じる真菌感染症である。英国皮膚科学会では、従来、爪白癬を遠位側縁爪甲下爪真菌症 (Distal and lateral subungual onychomycosis, DLSO), 表在性白色爪真菌症 (Superficial white onychomycosis, SWO), 近位爪甲下爪真菌症 (Proximal subungual onychomycosis, PSO), 全層性爪真菌症 (Endonyx onychomycosis, EO), 全異栄養性爪真菌症 (Total dystrophic onychomycosis, TDO), カンジダ性爪真菌症 (Candida onychomycosis) の6種類に分類しており¹⁾, 現在この分類が国際的に受け入れられている。爪白癬の病型は、この中のカンジダ性爪真菌症を除いた5型に分類される。爪白癬に対する治療法として、テルビナフィン塩酸塩、イトラコナゾール、ホスラブコナゾール等の内服療法に加えて、本治験の被験薬であるエフィナコナゾールやルリコナゾール等の外用療法が本邦において使用されている²⁾。

エフィナコナゾールを含有する製剤は、爪白癬に適応を有し、本邦では、1g中にエフィナコナゾールを100mg含有するクレナフィン[®] 爪外用液10%が、科研製薬株式会社から製造

販売されている³⁾。

今回そのジェネリック医薬品として、東和薬品株式会社においてエフィナコナゾール爪外用液10%「トロー」が開発された。

エフィナコナゾール爪外用液10%「トロー」において、クレナフィン爪外用液10%との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正⁴⁾ (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて、軽度～中等度の爪白癬患者を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は爪表面に塗布後、爪甲中・爪床・爪母において薬理効果を発揮する外用剤であることから、治療効果を同等性の評価対象とした。

本治験は、各実施医療機関 (国内30施設) から審査依頼を受けた治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施に関する基準⁵⁾ (GCP) を遵守して実施した。

I 治験薬の概略

試験製剤および標準製剤は、同等性試験ガイドラインに従い、適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表1に示す。

表1 治験薬の概略

治験薬	製剤名	製造元または製造販売元	成分・含量
試験製剤	エフィナコナゾール 爪外用液10%「トローワ」	東和薬品株式会社	1g中にエフィナコナゾールを100mg含有
標準製剤	クレナフィン 爪外用液10%	科研製薬株式会社	1g中にエフィナコナゾールを100mg含有

表2 主な選択基準

- 1) スクリーニングおよびベースライン来院時に、左右の第1趾爪の少なくともどちらか一方（対象爪）が遠位側縁爪甲下爪真菌症（DLSO）と診断され、罹患爪が6カ所以下であり、かつ手指爪は罹患していない患者
- 2) スクリーニング来院時に、対象爪の感染面積の割合が20～50%である軽度～中等度の爪白癬であり（治験責任/分担医師による判断、その後中央判定を実施する）、白癬菌塊や爪半月（爪母基）への感染がない患者
- 3) スクリーニングおよびベースライン来院時に、対象爪の近位部に少なくとも3mmの非罹患爪が存在する患者
- 4) 問診により月1回来院時に爪を切る必要があること、および患者自身では罹患爪または対象爪を切らないことを確認し、対象爪の伸長が確認できる患者
- 5) ベースライン（1日目）来院前42日以内に、対象爪の水酸化カリウム（KOH）直接鏡検が少なくとも1回は陽性である患者
- 6) スクリーニング来院時に、真菌培養検査において *Trichophyton* 属が陽性である患者

Ⅱ 試験の方法

1. 被験者

本治験の対象は、20歳以上70歳未満の日本人爪白癬患者（男女）とした。主な選択基準は表2に示すとおりで、対象爪がDLSOと診断され、軽度～中等度の爪白癬であり、対象爪の近位部に少なくとも3mmの非罹患爪が存在する患者を対象とした。

2. 試験デザイン

試験デザインを図1に示す。

本治験は、多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験であり、6週間の観察期、試験製剤または標準製剤を48週間塗布する治療期、および4週間の後観察期から構成された。治療期では、被験者を単盲検下で2群（試験製剤群および標準製剤群）に無作為に割り付け、試験製剤または標準製剤を全ての罹患爪全体に1日1回、就寝前に48週間連続塗布した。

治験薬投与後36週目に主要評価を行い、治験薬投与後52週目に重要な副次評価を行うデザインとした。安全性評価は治験薬投与後52週目までとした。

なお、本治験では、標準製剤を市販品としたことから、試験製剤との外観、塗布刷毛の形状が異なり識別不能性を回避することが困難であったため、有効性評価が客観的な評価指標であることを踏まえ、被験者には盲検化を行わず評価者を遮蔽する単盲検試験とした。

3. 試験スケジュール

試験スケジュールを表3に示す。

Visit 1（観察期）で文書同意取得後、被験者の登録を行った。また、被験者の観察・検査・調査（同意取得年齢、性別、非対象罹患爪数、足白癬の有無、対象の趾爪、原因菌種などの確認や対象爪の水酸化カリウム（KOH）直接鏡検・真菌培養検査などの各種検査）を行った。Visit 2にてベースライン時の調査（罹

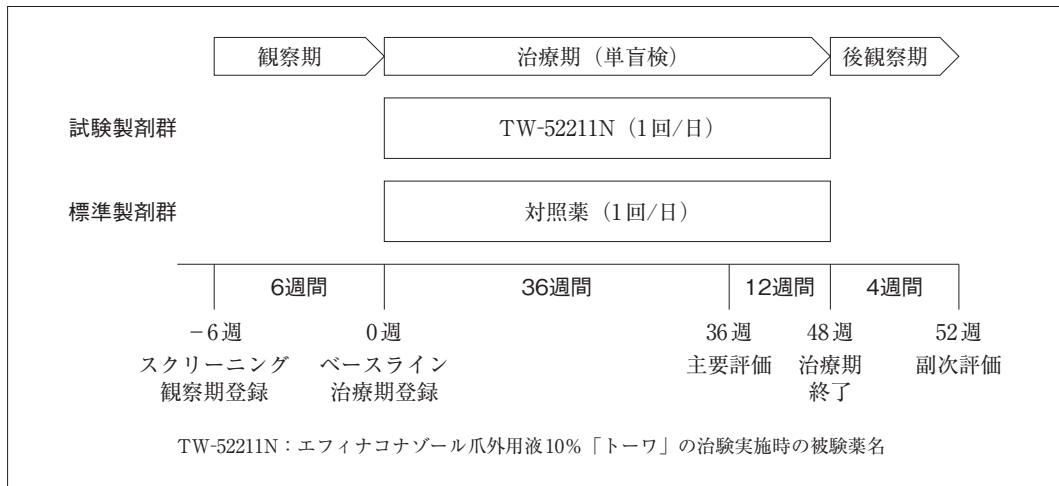


図1 試験デザイン

表3 試験スケジュール

	V i s i t	週	同意取得・被験者登録	試験薬の割り付け	試験薬／患者日誌交付	試験薬／患者日誌回収	KOH直接鏡検・ 真菌培養検査	健康領域の長さ	感染面積の割合・ 健康領域の長さ	罹患爪数の確認	臨床検査	局所皮膚反応	血漿中薬物曝露量評価	有害事象の確認
観察期	1	-6	○				○	○			○	○		
治療期	2	0		○	○			○	○	○	○	○	○	○
	3	4			○	○				○				○
	4	8			○	○				○				○
	5	12			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	6	16			○	○				○				○
	7	20			○	○				○				○
	8	24			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	9	28			○	○				○				○
	10	32			○	○				○				○
	11	36			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	12	40			○	○				○				○
	13	44			○	○				○				○
	14	48				○	○	○	○	○	○	○	○	○
後観察期	15	52					○	○	○	○	○	○		○

表4 非劣性の判定基準

主要評価項目	PPSを対象として、治験薬投与後36週目の真菌学的治癒率に対し、試験製剤群と標準製剤群の差およびその95%信頼区間を算出し、信頼区間の下限が非劣性マージン-17.5%を下回らないときに試験製剤は標準製剤に対し非劣性（治療学的に同等）と判断することとした。
重要な副次評価項目	PPSを対象として、ベースラインから治験薬投与後52週目の感染面積の割合の変化量に対し試験製剤群と標準製剤群の差およびその95%信頼区間を算出し、信頼区間の下限が非劣性マージン-7.35%を下回らないときに試験製剤は標準製剤に対し非劣性（治療学的に同等）と判断することとした。

患爪数、感染面積の割合、対象爪の健康領域の長さ、対象爪の評価など）や治験薬の割り付けを行った。Visit 2～Visit 14を治療期、Visit 15を後観察期とし、被験者の観察・検査・調査を行った。

4. 評価項目と統計解析

1) 有効性

治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set, PPS）を対象として、以下の有効性の評価項目(1)～(3)を設定し、解析を実施した。表4に示す主要評価項目および重要な副次評価項目に対する基準を満たす場合、試験製剤と標準製剤は非劣性である（治療学的に同等）と判断することとした。

また、副次解析として、主要評価項目および重要な副次評価項目について、最大の解析対象集団（Full analysis set, FAS）を対象とした解析を実施した。FASについては評価時点が欠測の場合、Last observation carried forward（LOCF）によりデータを補完した。

(1)主要評価項目

治験薬投与後36週目の対象爪の真菌学的治癒率とした。また、KOH直接鏡検および真菌培養検査がともに陰性の場合を「真菌学的治癒」と判定した。

(2)重要な副次評価項目

治験薬投与後52週目の対象爪の感染面積の割合のベースラインからの変化量とした。変化量は、ベースライン時の感染面積の割合－各評価時期の感染面積の割合として算出した。

(3)その他の副次評価項目

その他の副次評価項目として、「真菌学的治癒率（治験薬投与後36週目を除く）」、「感染面積の割合のベースラインからの変化量（治験薬投与後52週目を除く）」、「完全治癒率」、「健康領域の新たな伸長域」および「臨床的有效率」の5項目を設定した。いずれも治療期（治験薬投与後12、24、36、48週目）および治験薬投与後52週目（または中止時）に対象爪で評価した。なお、感染面積の割合、KOH直接鏡検および真菌培養検査のいずれにおいても感染が確認されなかった被験者の割合を完全治癒率、対象爪の感染面積の割合が10%未満の被験者の割合を臨床的有效率と定義した。

2) 安全性

安全性の評価項目として、以下(1)～(3)を設定し、治験薬投与後52週目まで評価した。安全性解析対象集団（Safety analysis set, SAS）は、治験薬が1回以上投与された被験者の集団とした。有害事象の集計には、「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 26.1）の用語を使用した。また、重症度は、有害事象共通用語規準（Common terminology criteria for adverse events v5.0, CTCAE）に基づきGrade 1～5に分類した。

(1)有害事象

(2)局所皮膚反応

- ・発赤および腫脹：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝高度で評価
- ・灼熱感、そう痒感および小水疱形成：有無を評価

- (3)臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査および尿検査）およびバイタルサイン
3) 血漿中薬物曝露量

治験薬投与前（Visit2），治験薬投与後12，24，36，48週目の試験製剤と標準製剤の血漿中エフィナコナゾール濃度を測定した。薬物動態解析対象集団（Pharmacokinetic analysis set, PAS）は，治験薬投与後の血漿中薬物濃度が得られている被験者の集団とした。

試験製剤と標準製剤の安全性の類似性を補完するため，全ての測定採血時点で，試験製剤の血漿中薬物濃度の90%信頼区間上限が，標準製剤の許容限度（6ng/mL）を上回らないことを確認することとした。

Ⅲ 試験結果

1. 患者背景

治療期登録例308例のうち同意撤回を申し出た1例を除く307例が，試験製剤群（155例），標準製剤群（152例）に無作為化され，全例に治験薬が投与された。治験薬投与例のうち，治療期完了例は試験製剤群144例，標準製剤群140例であり，治療期中止例は試験製剤群11例，標準製剤群12例であった。

最も多かった治療期中止理由は両群ともに「有害事象の発現により治験継続が困難となった場合」で，その割合は試験製剤群54.5%（6例），標準製剤群50.0%（6例）で同程度であった。治療期完了例のうち，後観察期完了例は試験製剤群143例，標準製剤群139例であり，後観察期中止例は各投与群1例であった。無作為化された被験者307例のうち，FASに採用された被験者は，試験製剤群153例（98.7%），標準製剤群151例（99.3%）であった。また，無作為化された被験者のうち，PPSに採用された被験者は，試験製剤群137例（88.4%），標準製剤群138例（90.8%）であった。

PPSの主な患者背景を表5に示す。PPSの試験製剤群および標準製剤群における年齢（同

意取得時）の平均値（範囲）は，それぞれ57.5歳（24～69歳）および57.3歳（39～69歳）であり，男性の割合（例数）は，それぞれ82.5%（113例）および84.8%（117例）であった。

PPSの罹患爪数の平均値は，試験製剤群および標準製剤群でそれぞれ3.2個および3.5個であった。また，ベースライン時の感染面積の割合（感染面積/評価爪の面積×100）の平均値は，それぞれ34.44%および33.48%であった。ベースライン時の対象爪の健康領域の長さの平均値は，それぞれ4675mmおよび5,008mmであった。足白癬「あり」の被験者が多く，それぞれ67.9%（93例）および71.0%（98例）であった。対象の趾爪を「右足の母趾」または「左足の母趾」とした被験者の割合は，各投与群でほぼ同程度であった。対象爪のKOH直接鏡検および対象爪の真菌培養検査については，全ての被験者が両検査とも陽性であり，両群ともに原因菌種が「*T. rubrum*」の1種類であった被験者の割合が高く，それぞれ74.5%（102例）および73.9%（102例）であった。原因菌種が，2種類の *Trichophyton* 属であった被験者の割合は，両群ともに2%未満，原因菌種が3種類の *Trichophyton* 属であった被験者はいなかった。ベースライン時の対象爪の評価では，全ての被験者で，発赤，腫脹，灼熱感，そう痒感，小水疱のいずれの症状も認められなかった。

2. 有効性の結果

1) 主要評価項目

PPSを対象とした治験薬投与後36週目の真菌学的治癒率を表6-(1)に示す。試験製剤群で44.1%，標準製剤群で47.1%であり，両群の群間差は-2.984%（95%信頼区間：-14.555～8.705%）であった。群間差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン（-17.5%）を下回らなかったことから，試験製剤は標準製剤に対し非劣性（治療学的に同等）であると判断した。

また，副次解析であるFASを対象とした治験薬投与後36週目の真菌学的治癒率を表6-(2)

表5 PPSの主な患者背景一覧

項目	試験製剤群 (N = 137)	標準製剤群 (N = 138)	合計 (N = 275)
年齢 (歳)			
平均値 ± 標準偏差	57.5 ± 7.7	57.3 ± 7.5	57.4 ± 7.6
[最小値-最大値]	[24-69]	[39-69]	[24-69]
性別, n (%)			
男性	113 (82.5)	117 (84.8)	230 (83.6)
女性	24 (17.5)	21 (15.2)	45 (16.4)
非対象罹患爪数 (個)			
平均値 ± 標準偏差	2.2 ± 1.7	2.4 ± 1.7	2.3 ± 1.7
[最小値-最大値]	[0-5]	[0-5]	[0-5]
罹患爪数 (個)			
平均値 ± 標準偏差	3.2 ± 1.7	3.5 ± 1.7	3.3 ± 1.7
[最小値-最大値]	[1-6]	[1-6]	[1-6]
感染面積の割合 (%)*			
平均値 ± 標準偏差	34.44 ± 9.15	33.48 ± 9.46	33.96 ± 9.30
[最小値-最大値]	[19.0-59.0]	[14.6-63.5]	[14.6-63.5]
対象爪の健康領域の長さ (mm)*			
平均値 ± 標準偏差	4.675 ± 1.625	5.008 ± 1.737	4.842 ± 1.687
[最小値-最大値]	[3.00-10.93]	[3.00-10.03]	[3.00-10.93]
足白癬の有無, n (%)			
あり	93 (67.9)	98 (71.0)	191 (69.5)
なし	44 (32.1)	40 (29.0)	84 (30.5)
対象の趾爪, n (%)			
右足の母趾	66 (48.2)	74 (53.6)	140 (50.9)
左足の母趾	71 (51.8)	64 (46.4)	135 (49.1)

* : ベースライン時

に示す。両群の群間差は-3.608% (95%信頼区間: -14.633~7.542%)であり, FASにおいてもPPSと同様の結果が得られた。

2) 重要な副次評価項目

PPSを対象とした治験薬投与後52週目の感染面積の割合のベースラインからの変化量の平均値を表7-(1)に示す。試験製剤群で17.6%, 標準製剤群で17.5%であり, 両群の群間差は

0.027% (95%信頼区間: -3.340~3.394%)であった。群間差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン (-7.35%) を下回らなかったことから, 試験製剤は標準製剤に対し非劣性 (治療学的に同等) であると判断した。

また, 副次解析であるFASを対象とした治験薬投与後52週目の感染面積の割合のベースラインからの変化量の平均値を表7-(2)に示

表6-(1) 治験薬投与後36週目の真菌学的治癒率 (PPS)

試験製剤群 % (n/N)	標準製剤群 % (n/N)	差 (%)		
		点推定値	95% CI 下限*	95% CI 上限*
44.1 (60/136)	47.1 (65/138)	-2.984	-14.555	8.705

* : Newcombe

CI (Confidence interval) : 信頼区間

表6-(2) 治験薬投与後36週目の真菌学的治癒率 (FAS)

試験製剤群 % (n/N)	標準製剤群 % (n/N)	差 (%)		
		点推定値	95% CI 下限*	95% CI 上限*
44.7 (68/152)	48.3 (73/151)	-3.608	-14.633	7.542

* : Newcombe, LOCFを適応

CI (Confidence interval) : 信頼区間

表7-(1) 治験薬投与後52週目の感染面積の割合のベースラインからの変化量の平均値 (PPS)

試験製剤群 % (n)	標準製剤群 % (n)	差 (%)		
		点推定値	95% CI 下限	95% CI 上限
17.6 (132)	17.5 (133)	0.027	-3.340	3.394

CI (Confidence interval) : 信頼区間

表7-(2) 治験薬投与後52週目の感染面積の割合のベースラインからの変化量の平均値 (FAS)

試験製剤群 % (n)	標準製剤群 % (n)	差 (%)		
		点推定値	95% CI 下限	95% CI 上限
16.8 (142)	16.6 (138)	0.156	-3.100	3.412

LOCFを適応

CI (Confidence interval) : 信頼区間

す。両群の群間差は0.156% (95%信頼区間 : -3.100~3.412%) であり, FASにおいても PPSと同様の結果が得られた。

3) その他の副次評価項目

(1)真菌学的治癒率の推移

評価時期ごとの真菌学的治癒率 (PPS) を表8-(1), 推移図を図2に示す。治験薬投与後12週目に試験製剤群で27.9%, 標準製剤群18.8%であり, 両群とも治験薬投与後24週目にかけて大きく上昇し, 24週目以降の変化は

小さく, 24週目から52週目まで40%以上を推移した。両群の経時的な変化に明らかな違いはみられず, いずれの評価時期でも, 差の95%信頼区間は0を含む結果であった。

(2)感染面積の割合のベースラインからの変化量 (平均値) の推移

評価時期ごとの感染面積の割合のベースラインからの変化量 (PPS) を表8-(2), 推移図を図3に示す。

ベースラインからの変化量は, 試験製剤群

表8-(1) 評価時期ごとの真菌学的治癒率 (PPS)

Visit	試験製剤群 % (n/N)	標準製剤群 % (n/N)	差 (%)		
			点推定値	95% CI下限*	95% CI上限*
12週	27.9 (38/136)	18.8 (26/138)	9.101	-0.939	18.948
24週	41.6 (57/137)	42.3 (58/137)	-0.730	-12.251	10.818
36週	44.1 (60/136)	47.1 (65/138)	-2.984	-14.555	8.705
48週	46.7 (63/135)	48.9 (66/135)	-2.222	-13.927	9.569
52週	42.4 (56/132)	40.6 (54/133)	1.823	-9.916	13.494

* : Newcombe

CI (Confidence interval) : 信頼区間

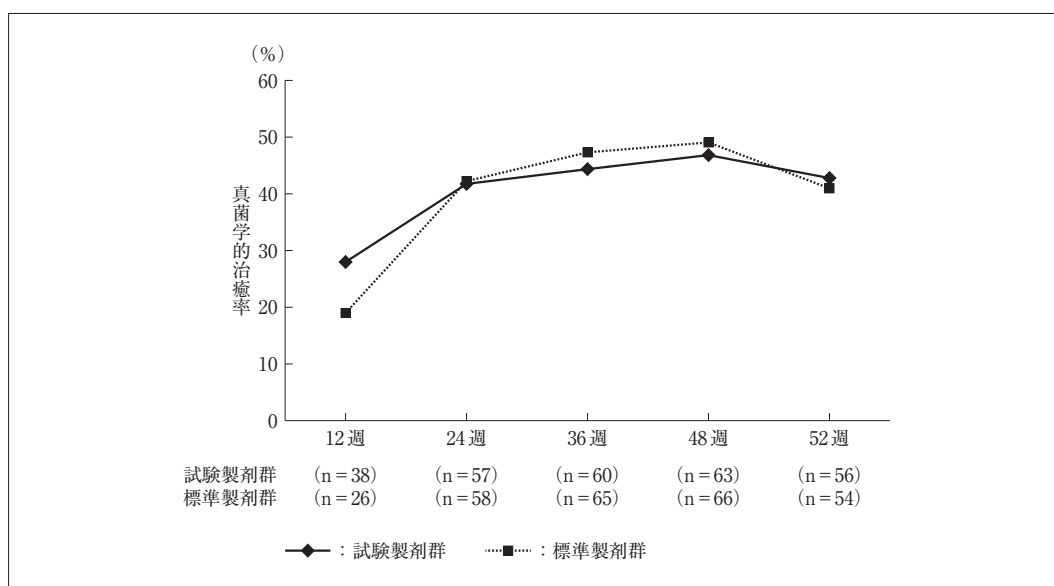


図2 真菌学的治癒率の推移図 (PPS)

では治験薬投与後12週目に4.29%，52週目に17.56%であり，標準製剤群では治験薬投与後12週目に1.27%，52週目に17.54%であった。両群の経時的な変化に明らかな違いはみられず，治験薬投与後12週目から52週目まで一貫して経時的な上昇がみられた。

(3)完全治癒率の推移

評価時期ごとの完全治癒率 (PPS) を表8-(3)，推移図を図4に示す。治験薬投与後52週目の完全治癒率は，試験製剤群で12.1%，標準製

表8-(2) 評価時期ごとの感染面積の割合のベースラインからの変化量の平均値 (PPS)

Visit	試験製剤群 % (n)	標準製剤群 % (n)
ベースライン	—	—
12週	4.29 (137)	1.27 (138)
24週	8.88 (136)	7.77 (136)
36週	12.43 (136)	11.00 (137)
48週	15.37 (134)	15.24 (135)
52週	17.56 (132)	17.54 (133)

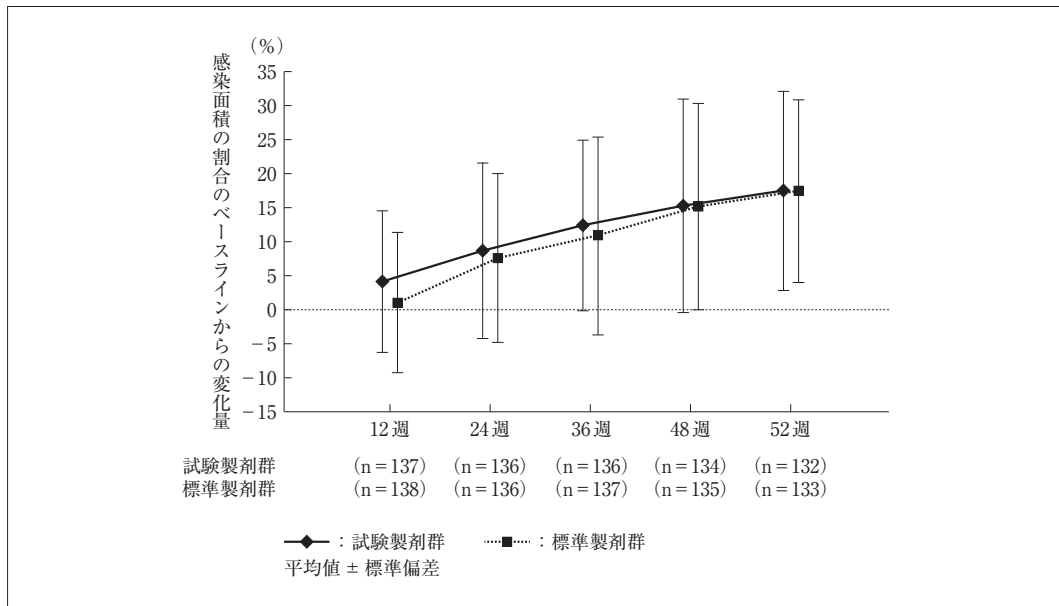


図3 感染面積の割合のベースラインからの変化量の推移図 (PPS)

表8-(3) 評価時期ごとの完全治癒率 (PPS)

Visit	試験製剤群 % (n/N)	標準製剤群 % (n/N)	差 (%)		
			点推定値	95% CI下限*	95% CI上限*
12週	0.0 (0/136)	0.0 (0/138)	—	—	—
24週	0.7 (1/136)	0.0 (0/136)	0.730	-2.063	4.019
36週	3.7 (5/136)	2.9 (4/137)	0.778	-4.021	5.744
48週	9.0 (12/134)	8.1 (11/135)	0.807	-6.149	7.812
52週	12.1 (16/132)	8.3 (11/133)	3.851	-3.608	11.419

* : Newcombe

CI (Confidence interval) : 信頼区間

剤群で8.3%であった。両群の群間差は3.851%であり、差の95%信頼区間 (-3.608~11.419%) は0を含む結果であった。また、両群の経時的な変化に明らかな違いはみられず、いずれの評価時期でも、差の95%信頼区間は0を含む結果であった。

(4)健康領域の新たな伸長域の推移

評価時期ごとの健康領域の新たな伸長域の平均値 (PPS) を表8-(4)、推移図を図5に示す。治験薬投与後52週目の伸長域の平均値は、試

験製剤群で4.21mm、標準製剤群で3.95mmであった。両群の群間差は0.2611mmであり、差の95%信頼区間 (-0.6165~1.1386mm) は0を含む結果であった。また、両群の経時的な変化に明らかな違いはみられず、治験薬投与後12週目から52週目まで一貫して経時的な上昇がみられた。

(5)臨床的有效率の推移

評価時期ごとの臨床的有效率 (PPS) を表8-(5)、推移図を図6に示す。治験薬投与後52

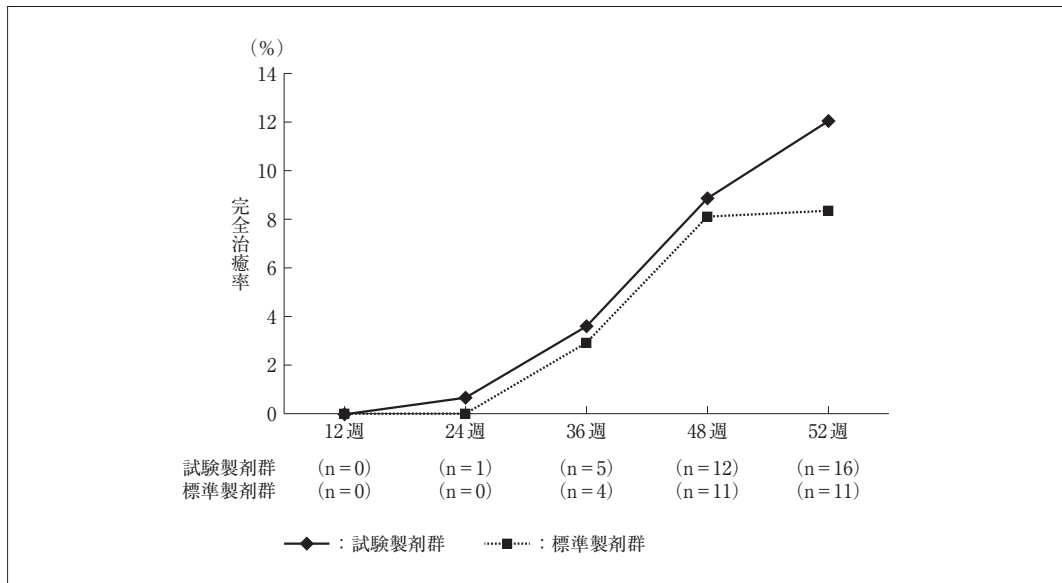


図4 完全治癒率の推移図 (PPS)

表8-(4) 評価時期ごとの健康領域の新たな伸長域の平均値 (PPS)

Visit	試験製剤群 mm (n)	標準製剤群 mm (n)	差 (mm)		
			点推定値	95% CI 下限	95% CI 上限
ベースライン	—	—	—	—	—
12週	1.11 (137)	0.70 (138)	—	—	—
24週	2.06 (137)	1.64 (137)	—	—	—
36週	3.05 (136)	2.49 (137)	—	—	—
48週	3.85 (134)	3.53 (135)	—	—	—
52週	4.21 (132)	3.95 (132)	0.2611	-0.6165	1.1386

CI (Confidence interval) : 信頼区間

週目の臨床的有效率は、試験製剤群で38.6%、標準製剤群で39.1%であった。両群の群間差は-0.461%であり、差の95%信頼区間(-12.038~11.138%)は0を含む結果であった。また、両群の経時的な変化に明らかな違いはみられず、いずれの評価時期でも、差の95%信頼区間は0を含む結果であった。

3. 安全性の結果

1) 有害事象

SASを対象とした有害事象の要約を表9に

示す。有害事象全体の発現頻度(発現例数および件数)は、試験製剤群で72.3%(112例261件)、標準製剤群で76.3%(116例317件)であった。副作用全体の発現頻度は、試験製剤群で14.8%(23例25件)、標準製剤群で7.2%(11例18件)であった。

重篤な有害事象(死亡を含む)の発現頻度は、試験製剤群で1.9%(3例3件)、標準製剤群で7.2%(11例11件)であった。いずれの症例も薬剤との因果関係は否定され、両群と

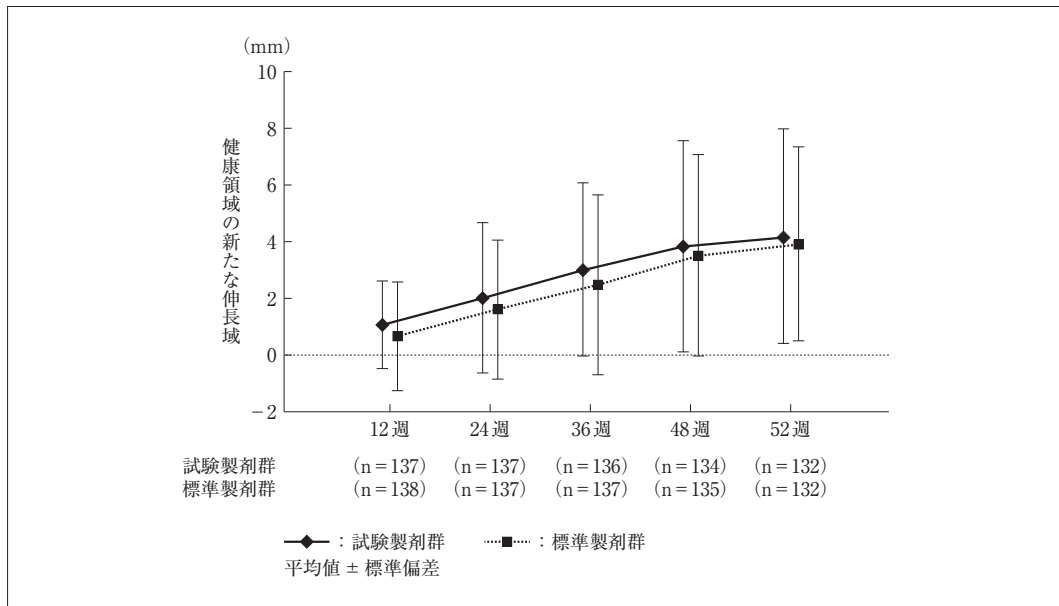


図5 健康領域の新たな伸長域の推移図 (PPS)

表8-(5) 評価時期ごとの臨床的有效率 (PPS)

Visit	試験製剤群 % (n/N)	標準製剤群 % (n/N)	差 (%)		
			点推定値	95% CI 下限*	95% CI 上限*
12週	5.1 (7/137)	2.9 (4/138)	2.211	-2.835	7.572
24週	12.5 (17/136)	8.8 (12/136)	3.676	-3.825	11.251
36週	20.6 (28/136)	19.7 (27/137)	0.880	-8.647	10.404
48週	32.1 (43/134)	33.3 (45/135)	-1.244	-12.316	9.878
52週	38.6 (51/132)	39.1 (52/133)	-0.461	-12.038	11.138

* : Newcombe

CI (Confidence interval) : 信頼区間

も重篤な副作用は認めなかった。また、Grade 3以上の有害事象の発現頻度は、試験製剤群で1.9% (3例3件)、標準製剤群で8.6% (13例13件)であり、いずれの症例も薬剤との因果関係は否定された。

治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現頻度は、試験製剤群で31.6% (49例75件)、標準製剤群で23.0% (35例57件)であった。副作用の発現頻度は、試験製剤群で14.8% (23例25件)、標準製剤群7.2% (11例18件)であった。

本治験で認めた副作用は、全て治験薬塗布部位で発現しており、その大半が適用部位皮膚炎〔試験製剤群11.0% (17例18件)、標準製剤群5.3% (8例13件)〕であった。また、その他の治験薬塗布部位に発現した各副作用(適用部位肥厚、爪甲剥離症、適用部位乾燥、適用部位湿疹、爪囲炎)の発現頻度は2%未満であった。治験薬塗布部位に発現した有害事象は全て、重症度はGrade 1またはGrade 2の非重篤な事象であった。

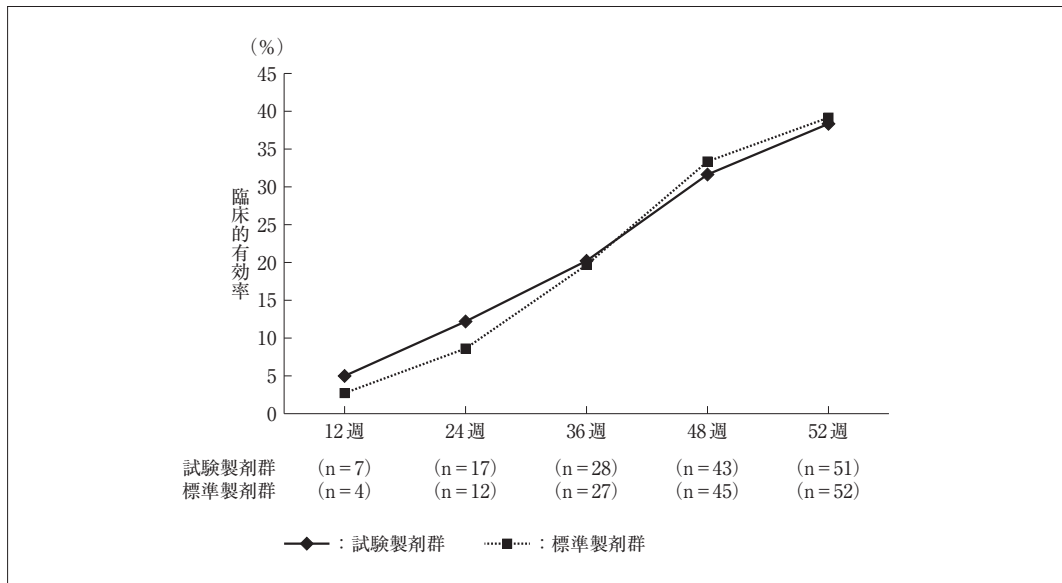


図6 臨床的有効率の推移図 (PPS)

表9 有害事象の要約 (SAS)

区分	試験製剤群 N = 155		標準製剤群 N = 152	
	件数	n (%)	件数	n (%)
有害事象	261	112 (72.3)	317	116 (76.3)
重篤な有害事象	3	3 (1.9)	11	11 (7.2)
Grade 3以上の有害事象	3	3 (1.9)	13	13 (8.6)
治験薬塗布部位に発現した有害事象	75	49 (31.6)	57	35 (23.0)
副作用	25	23 (14.8)	18	11 (7.2)
重篤な副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Grade 3以上の副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
治験薬塗布部位に発現した副作用	25	23 (14.8)	18	11 (7.2)

2) 局所皮膚反応

SAS (試験製剤群 155 例, 標準製剤群 152 例) を対象とした局所皮膚反応の発現率 (いずれかの局所皮膚反応が治験薬投与後に 1 回でも発現した被験者数) は, 試験製剤群で 11.6% (18 例), 標準製剤群で 7.2% (11 例) であった。各評価時期に発赤, 腫脹, 灼熱感, そう痒感, 小水疱の各局所皮膚反応が認められなかつ

た被験者の割合は, 両群ともほぼ 90% 以上であった。

3) 臨床検査およびバイタルサイン

臨床検査項目およびバイタルサインの測定項目では, いずれについても薬剤投与に伴う変化の傾向は両群ともに認められなかった。

4. 血漿中薬物曝露量の評価

血漿中薬物曝露量の評価の解析対象集団と

表10 血漿中の薬物濃度 (ng/mL) (PAS)

項目	試験製剤群 N = 21	標準製剤群 N = 25
ベースライン	0.00000 ± 0.00000 —	0.00000 ± 0.00000 —
12週	0.20497 ± 0.13598 (0.1537927-0.2561501)	0.30543 ± 0.18891 (0.2407883-0.3700677)
24週	0.24439 ± 0.24046 (0.1538864-0.3348850)	0.25912 ± 0.20721 (0.1849319-0.3333116)
36週	0.30283 ± 0.23946 (0.2127082-0.3929585)	0.42959 ± 0.41098 (0.2858137-0.5733697)
48週	0.30547 ± 0.22136 (0.2221545-0.3887788)	0.40487 ± 0.35057 (0.2822240-0.5275093)

上段：平均値 ± 標準偏差

下段：90%信頼区間（下限値-上限値）

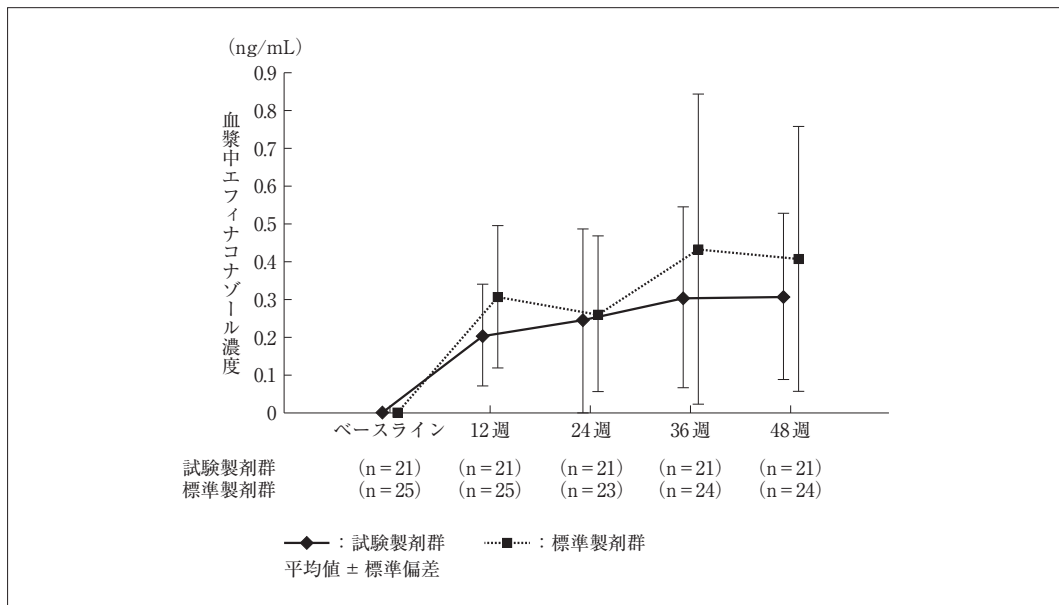


図7 血漿中薬物濃度の推移図 (PAS)

したPASは46例（試験製剤群21例，標準製剤群25例）であった。血漿中薬物濃度を表10，推移図を図7に示す。両群ともに血漿中薬物濃度はベースラインから治験薬投与後12週目にかけて大きく上昇した。血漿中薬物濃度の平均値が最も高値であった評価時期およびその平均値±標準偏差は，試験製剤群では治験薬投与後48週目の 0.30547 ± 0.22136 ng/mL，標準製剤群では治験薬投与後36週目の 0.42959 ± 0.41098 ng/mLであった。また，個別値が最も高値であった評価時期およびその値は，試験製剤群では治験薬投与後24週目の 1.0632 ng/mL，標準製剤群では治験薬投与後36週目の 1.6397 ng/mLであった。

各評価時期における試験製剤群の血漿中薬物濃度の90%信頼区間上限値は，治験薬投与後36週目に 0.3929585 ng/mLで最も高値であり，全ての測定時点で標準製剤の許容限度（6 ng/mL）を上回らなかった。なお，標準製剤群の血漿中薬物濃度についても，90%信頼区間上限値が6 ng/mLを上回ることにはなかった。

Ⅳ 考察および結論

エフィナコナゾール爪外用液10%「トローワ」とクレナフィン爪外用液10%の生物学的同等性を評価するため，同等性試験ガイドラインに従い，軽度～中等度の爪白癬患者を対象に，無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目および重要な副次評価項目は，いずれも事前に規定した非劣性の判定基準を満たした。その他の副次評価項目においても，両群の経時的な変化に明らかな違いはみられなかった。また，両剤において安全性に明らかな違いはみられず，試験製剤と標準製剤の安全性の類似性を補完するものとして，試験製剤の血漿中エフィナコナゾール濃度は標準製剤を上回らないことが確認された。

したがって，両剤は生物学的に同等であり，

治療学的な同等性を保証できると考えた。

利益相反

本治験は東和薬品株式会社により実施された。著者のうち佐藤友隆は，本治験の医学専門家としてコンサルティング契約を締結している。小川幸司，瀧脇哲郎，寺嶋 俊および高橋直道は東和薬品株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2014 ; 171 : 937-58.
- 2) 日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン改訂委員会. 日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019 ; 129(13) : 2639-73.
- 3) 科研製薬株式会社. クレナフィン® 爪外用液10% 添付文書，2022年7月改訂（第1版）.
- 4) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号（平成13年5月31日医薬審第786号，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号，平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号），医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成15年6月12日厚生労働省令第106号，平成16年12月21日厚生労働省令第172号，平成18年3月31日厚生労働省令第72号，平成20年2月29日厚生労働省令第24号，平成28年1月22日厚生労働省令第9号，令和2年8月31日厚生労働省令第155号，令和2年12月25日厚生労働省令第208号，令和3年1月29日厚生労働省令第15号），薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成24年12月28日厚生労働省令第161号）

（受理日：2025年8月21日）