

〈総 説〉

新規経口爪白癬治療薬ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物（ホスラブコナゾール）の薬理学的特徴と臨床的有用性

山口英世

帝京大学医真菌研究センター

(2019年7月1日受付)

爪白癬の主たる治療法である経口療法に利用可能な抗真菌薬は、これまでアゾール系のイトラコナゾール (ITCZ) およびアリルアミン系のテルビナフィン塩酸塩 (TBF) の2薬剤に限られていた。いずれの薬剤もかなり良好な治療効果を示すものの、生物学的利用能、相互作用、副作用などの点で有用性に限界があった。この状況を背景に、幅広い抗真菌スペクトル（白癬菌を含む）と強力な *in vitro* 抗真菌活性をもつ新規アゾール系抗真菌薬ラブコナゾール (RVCZ) の水溶性プロドラッグであるホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物 (F-RVCZ) の経口剤が国内で開発され、昨年わが国の規制当局より爪白癬の治療への適応が承認された。本薬の長所は、高い完全治癒率に加えて、2つの既存競合薬ITCZおよびTBFのいずれをも凌ぐすぐれた生物学的利用能、薬物動態、および安全性プロファイルにある。F-RVCZの使用経験はITCZやTBFにくらべてまだ少ないものの、経口爪白癬治療薬として高い有用性をもち、既存薬の治療に反応しなかった患者や耐えられなかった患者における代替薬としてのみならず、多くの患者における一次療法の第1選択薬となる可能性も期待される。この視点に立って、今後の臨床研究を通してF-RVCZの爪白癬治療における役割をより明確にすることが重要である。

1. はじめに—開発の背景—

ホスラブコナゾール (Fosravuconazole L-lysine ethanolate; F-RVCZ) (図1) は、昨年 (2018年) 1月に医薬品製造販売承認を取得し、同年6月に上市されたアゾール系の新規経口爪白癬治療薬である。爪白癬の治療に適応をもつ経口抗真菌薬としては20年ぶりに登場した新薬ということもあって、

F-RVCZは国内のみならず海外でも注目を集めている¹⁾。本稿の主題はこのF-RVCZのオーバービューであるが、開発の背景にある爪白癬（または爪真菌症全般）とその治療の現状にどのような問題があるかは、一般には余りよく知られていないように思われる。そこで、本論に入る前に、そうした問題点についてわが国の状況を中心に触れておきたい。

爪とそれに関連する組織（爪甲、爪床など）

図1. ラブコナゾール (RVCZ) とホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物 (F-RVCZ) の化学構造式

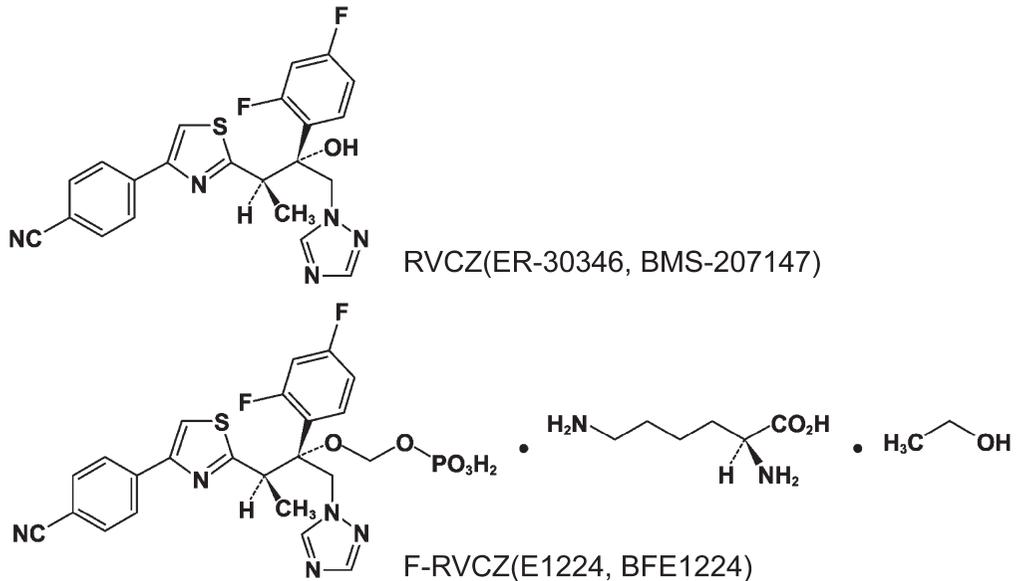
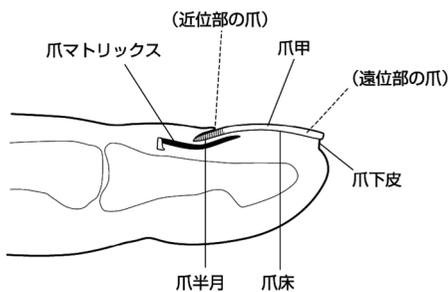


図2. 爪組織側面の模式図

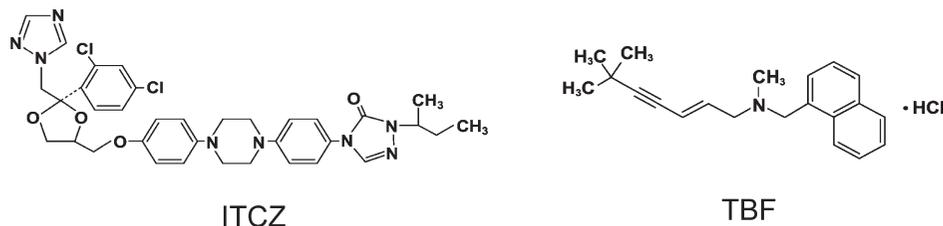


(図2) に真菌が感染して進行性に爪甲の破壊・変形をひき起こす病気は、爪真菌症 (Onychomycosis) とよばれ、多々ある爪の異常や病変の原因疾患の約50%を、また皮膚真菌症全体の30%を、各々占めている^{2,3)}。爪真菌症の原因菌には、皮膚糸状菌 (白癬菌), *Candida*属菌, および白癬菌以外の糸状菌がある。日本を含む世界の大多数の国や地域においては、爪真菌症原因菌の大半は白癬菌, とくに *Trichophyton rubrum* と *Trichophyton mentagrophytes* の2菌種, で占められている。しかも白癬菌に起因する爪真菌症, すなわち爪白

癬, は手の爪 (指爪) よりも足の爪 (趾爪) に4~7倍も高い頻度で発症する⁴⁾。この理由により, わが国を含む世界の多くの国々では爪白癬 (とくに趾爪の爪白癬) という病名は, 爪真菌症とほぼ同じ意味で使われている。

日本医真菌学会の疫学調査委員会は, 1991年以来全国10~16施設を選んで経年的に皮膚真菌症の疫学調査を行ってきた。その結果, わが国では, 欧米諸国と同様に, 趾爪の爪真菌症の約90%が爪白癬であることが2000年以降の調査からも明らかになった^{5~9)}。さらに, この調査結果によれば, 皮膚科を受診した皮膚真菌症患者の90%を占める白癬患者の罹患部位別臨床型の頻度としては, 爪白癬は足白癬 (足部皮膚の白癬) に次いで多く, しかも近年爪白癬患者数はますます増加する傾向にあり, 直近の3つの年次 (2002年, 2006年, 2011年) の報告にみられる患者数の割合は白癬全体の20~30%にも達している^{5~7)}。一方, 2000年に行われたJapan Foot Week研究会によるより大規模な全国レベルの調査結果からは, わが国の趾

図3. 既存の2つの経口白癬治療薬イトラコナゾール (ITCZ) とテルビナフィン塩酸塩 (TBF) の化学構造式



爪の爪白癬の罹患者の30~70%に足白癬の併発がみられ、趾爪白癬罹患者の総数は単独発症例、足白癬併発例を合わせて全人口の1割に近い1,190万人にも達すると推定されている^{8,9)}。

爪真菌症は生命にかかわるような重篤な感染症ではないとはいえ、上述の通り罹患者率が極めて高いうえに、さまざまな医学的、社会的および情緒的問題をひき起こす¹⁰⁾。代表的な問題としては、次のようなものがあげられる。(i) 感染した爪が感染源 (レザバー) となって患者本人の患部と隣接する皮膚や他の体部 (足, 手, 臀部など) への感染拡大や家族など他人への伝播を起こす²⁾。(ii) 真菌感染によって破壊した爪が細菌の二次感染を受けやすくなり、とくに糖尿病患者では足の蜂巣織炎、潰瘍、壊疽といった重篤な感染の発症リスクが高まり、下肢の切断に至ることもある^{3,11,12)}。(iii) 感染した爪に生じる強い不快感や痛みによる日常的な身体活動 (履物を履くことや歩行することなど) の制限・困難および爪甲の変色, 肥厚, 変形などの爪外観の異常変化による美容的障害が罹患者のQOLを著しく低下させる^{2,10,13~15)}。こうした爪真菌症の二次的な悪影響も併せて考えるならば、本症の完全治癒達成を目標とする根治的治療の必要性とならんで、現行の治療法の限界がより一層強く認識されよう^{2,16,17~19)}。

現在用いられる爪真菌症/爪白癬の治療法には、経口抗真菌薬による全身療法, 外用抗真菌薬による局所療法, レーザー光線などのデバイスによる局所療法, さらにこれらを組み合わせた併用療

法などがある^{20~22)}。そのなかでは経口抗真菌薬療法の治癒率, とくに爪白癬治療の最終目標である完全治癒の達成率 (完全治癒率), が最も高いことが確認されている。この理由から, 経口薬による治療法が爪白癬の標準的治療法として世界的に広く推奨されており, わが国においても同様である²³⁾。

爪白癬経口療法薬としてこれまで主に使用されてきた抗真菌薬は, 国内外を通してイトラコナゾール (Itraconazole; ITCZ) とテルビナフィン塩酸塩 (Terbinafine·HCl; TBF) の2薬剤である (図3)。わが国ではITCZ (カプセル剤) は1993年に, TBF (錠剤) は1997年に各々承認されて臨床へ導入された。両薬剤による経口薬療方法は, それ以前に用いられたいかなる爪白癬治療法よりも高い治療成績を示したものの, 有効性, 安全性, 治療期間 (したがって服薬アドヒアランス) などの点で有用性に限界があることが明らかになっていた。このような既存薬の欠点や限界を克服した新規爪白癬経口治療薬のニーズが高まっていたことはいうまでもない。それに応えるべく登場したのが新しい世代 (第4世代ともよばれる) のアゾール系薬RVCZの水溶性プロドラッグF-RVCZにほかならない。

この総説では, F-RVCZの開発の経緯に続いて, 薬効薬理, 薬物動態, 治療効果, 安全性にかかわる相互作用や有害な副作用といった治療薬としての基本的な薬理学的特性ならびに臨床的有用性を既存の経口爪白癬治療薬と比較しながら概説

する。なお本稿で述べるF-RVCZまたはRVCZの薬理学的特性および臨床試験成績の詳細については、拙著既報^{24,25)}も併せて参照されたい。

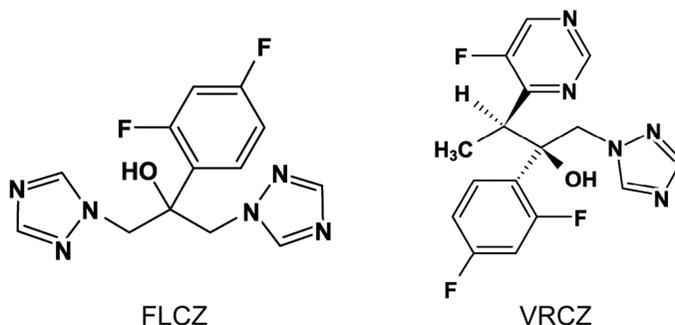
2. 開発の経緯

主として *Candida* 属や *Aspergillus* 属などの病原菌種に起因する重篤な深在性真菌症（カンジダ血症、侵襲性肺アスペルギルス症など）が急増していた1990年代に、2種のアゾール系抗真菌薬、ITCZとフルコナゾール（Fluconazole; FLCZ）（図4）、がその治療薬として汎用された。興味深いことに、両薬剤は同じ第2世代アゾール系に属しながら、対照的な特徴がみられる。ITCZは、幅広い抗真菌スペクトルと強力な抗真菌活性というすぐれた薬効薬理上の特性をもつ一方、薬物動態や相互作用の面で難点がある。これと反対に、FLCZは理想的ともいふべき薬物動態を示し、相互作用はごく少数の薬物に限られるが、抗真菌スペクトルは狭く、抗真菌活性も比較的弱い（FLCZは欧米や韓国などではオフ・ラベルの経口爪白癬治療薬としても使用されている）。

エーザイ（株）の研究所は、ITCZ、FLCZ両薬剤の長所を併せもつ新規の深在性真菌症治療薬の開発を目標に、チアゾール環をもつ一連のトリアゾール系抗真菌化合物を合成し、*in vitro* および *in vivo*

試験系を用いて評価を行った²⁶⁾。その結果、最適な候補として創出された化合物が後に Ravuconazole (RVCZ) の一般名でよばれるようになった ER-30346 である²⁷⁾（図1）。RVCZの部分構造は、これと同じく2,4-ジフルオロフェニル基をもつ FLCZ およびその後継に第3世代アゾール系薬として開発され現在も汎用されているボリコナゾール（Voriconazole; VRCZ）、とくに後者、と類似している（図4）。しかし ER-30346 においては、VRCZ のフルオロピリミジン環がシアノフェニル基と結合したチアゾール環になっている点が特徴的である²⁷⁾。ER-30346 は、*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* といった主要な深在性真菌症原因菌に対する *in vitro* 抗真菌活性および全身性カンジダ症マウスモデルにおける治療効果ならびに安全性プロファイルのいずれの点でも良好であった²⁸⁾。ER-30346 の強力な *in vitro* 活性と経口投与によるすぐれた治療効果は、それぞれより多様な病原真菌株および感染動物モデルを用いた試験からも確認された^{29,30)}。この *in vitro* 試験結果のなかで注目されるのは、ER-30346 が白癬菌に対して ITCZ と同程度かまたはそれを上回る強い抗真菌活性を示したことであり、*T. mentagrophytes* 株 (n=2) および *T. rubrum* 株 (n=2) に対する MIC はそれぞれ 0.05~0.10 および 0.05 μg/mL と低かった²⁹⁾。

図4. ラブコナゾールと類似する部分構造をもつ2つのアゾール系抗真菌薬、フルコナゾール (FLCZ) とボリコナゾール (VRCZ)、の化学構造式



ER-30346は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (BMS社) へ導出され、BMS-207147の名で深在性真菌症治療薬を主たる目標としながらも、爪白癬経口治療薬としての研究・開発も併せて進められた。後者については、趾爪の爪白癬の罹患者を対象とする第I/II相臨床が1999年4月に開始され、有効性と安全性のいずれについても有望な成績が得られた(詳細は後述)³¹⁾。一方、深在性真菌症の治療を考えるならば、重い免疫不全に陥った患者(造血幹細胞移植患者など)に好発する侵襲性真菌感染症に対しては、静注用製剤による非経口療法が不可欠である。そこでBMS社は、静脈内投与を可能にするために水に難溶なBMS-207147(ER-30346, RVCZ)のOH基をホスホモノオキシメチル基で置換して可溶性にしたホスホエステル化誘導体をつくり、di-lysine(L-リシン2分子)塩として結晶化した(BMS-379224³²⁾、図1のF-RVCZの構造式参照)。BMS-379224は、生体内で肝のアルカリホスファターゼによって速やかにしかも化学量論的にRVCZとリン酸へ分解されるRVCZのプロドラッグの1つである³²⁾。BMS-379224については、健康成人を用いた静脈内投与試験が行われ、RVCZと同等の薬物動態と安全性を示すことが確認された。しかしBMS社におけるBMS-207147およびBMS-379224の臨床開発は、2004年に中止された。

その後のRVCZの研究・開発は再び日本で続けられた。エーザイ(株)は、BMS-379224のジL-リシン塩の部分をモノL-リシン塩に変えて新たなRVCZプロドラッグ(E1224またはBFE1224)を創出した。F-RVCZの誕生である。F-RVCZは(モノ)L-リシンエタノール付加物として製剤化され、*in vitro*および*in vivo*試験系を用いた薬理学的特性の解析が行われた。さらに健康成人における臨床試験からは、経口投与後の薬物動態や中性pH域での安定性がBMS-379224よりもすぐれていることが示された³³⁾。

F-RVCZのカプセル剤を試験薬とする爪白癬患者における薬物動態、有効性、安全性などに関するさまざまな臨床試験が2013年から2016年にかけて国内で実施された。これらの試験の良好な成績に基づいて、本薬剤は2018年1月に爪白癬を適応疾患とする医薬品として承認を取得するに至った。

3. *In vitro* 活性と標的分子

F-RVCZ自身の*in vitro*抗真菌活性はきわめて弱い、生体内で代謝されて化学量論的に生じるRVCZはその100倍近い強い活性を示す。このRVCZがさまざまな病原真菌(白癬菌や*Candida*属菌種を含む)に対する強い*in vitro*活性をもつことは、RVCZ創出当初から知られていた²⁶⁻³⁰⁾。さらに、RVCZが深在性真菌症治療薬候補として研究・開発が行われるようになると、患者分離株についての大規模感受性サーベイランス研究が多数実施された。いずれの研究結果からもRVCZがITCZおよびその後開発されたVRCZやポサコナゾール(Posaconazole)などのアゾール系抗真菌薬と似た抗真菌活性と抗真菌スペクトルを示し、広範囲の深在性真菌症原因菌の発育を強く阻止することが認められている²⁴⁾。

一方、白癬菌に対するRVCZの*in vitro*活性を検討した研究報告はきわめて少なく、著者らの報告³⁴⁾のほかにはHata *et al.*²⁹⁾およびGupta *et al.*³⁵⁾が報告しているに過ぎない。いずれの報告においても標準的なMIC測定法が用いられ、しかも皮膚真菌症患者からの白癬菌および*Candida*属菌の分離株に対するRVCZ、ITCZおよびTBFのMIC測定が同時に行われていることから、これらの3報告のデータを一まとめにしたものを表1に示す。著者らの研究グループが行った試験では、白癬菌分離株に対するRVCZのMIC₉₀は0.06 μg/mLと低く、RVCZが強力な抗白癬菌活性をもつことが確認された⁴³⁾。他の2報の成績もこれとほとんど変ら

表1. 爪真菌症主要原因菌に対するラブコナゾール (RVCZ) の *in vitro* 活性
—イトラコナゾール (ITCZ) およびテルビナフィン塩酸塩 (TBF) との比較—

菌種(菌株数)	MIC ₉₀ (μg/mL)		
	RVCZ	ITCZ	TBF
<i>Trichophyton</i> (白癬菌):			
<i>T. rubrum</i> (n=125)	0.05–0.25	≤0.03–0.5	0.015–0.125
<i>T. mentagrophytes</i> (n=41)	0.06–0.1	≤0.03–0.39	0.015–0.03
<i>T. tonsurans</i> (n=18)	≤0.03–0.06	≤0.03–0.25	0.015–0.03
<i>Trichophyton</i> 全体(n=79)	0.06–2	≤0.03–4	0.015–2
<i>Candida</i> 属:			
<i>C. albicans</i> (n=21)	≤0.03–0.5	0.06–8	2–16<
<i>C. parapsilosis</i> (n=10)	≤0.03	0.12–8	0.5–2

臨床分離株のMIC測定をGLSIまたはEUCAST標準法を用いて行った3つの報告^{29,34,35)}のデータを一つにまとめて作成。

ず^{29,35)}, RVCZの抗白癬菌活性はITCZとほぼ同程度、TBFとは同程度かまたはそれよりやや弱いことが知られる。一方、*Candida*属分離株に対してもRVCZは強い*in vitro*活性を示し(MIC₉₀: ≤0.03–0.5 μg/mL), その抗*Candida*活性は3薬剤のなかでは最強である(表1)。これらの結果から、RVCZは爪白癬は無論のこと、爪真菌症としては爪白癬に次いで頻度の高い爪カンジダ症に対しても好適な抗真菌プロフィールをもつことが示される。

これまで作用メカニズムが検討されたすべてのアゾール系抗真菌薬(FLCZ, ITCZ, VRCZなど)の主たる標的分子は、真菌のエルゴステロール合成経路上の中心的酵素であるシトクロムP450モノオキシゲナーゼ(CYP51), であることが明らかにされている^{28,36)}。アゾール系薬はCYP51と結合し、この酵素によって触媒されるC-14脱メチル反応を阻止する。その結果、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの合成阻害とその前駆体(ラノステロールその他の14α-メチルステ

ロール類)の細胞膜内蓄積が起こる。このエルゴステロール合成障害によって細胞膜の機能に異常を生じ、真菌は発育を停止するかまたは死滅に至る^{37,38)}。RVCZに関しては、直接的な証拠はないが、CYP51を標的分子とする点は、他のアゾール系薬と変りないと考えられる。同じアゾール系でも薬剤間で抗真菌活性や抗真菌スペクトルに相違が生じる理由の少なくとも一部は、薬剤によってこのアゾール系薬特異的標的分子CYP51との結合親和性に差があることによって説明される。

TBFの標的分子も同じく真菌のエルゴステロール合成経路上にあるが、アゾール系薬のそれとはまったくことなり、C-14脱メチル反応よりも前の反応段階、すなわちスクワレンをエポキシド化する反応を触媒するスクワレンエポキシダーゼである³⁹⁾。この酵素が阻害されると、細胞毒性をもつスクワレンの細胞内蓄積とエルゴステロール合成阻害による細胞膜障害がともに起こり、真菌細胞を死滅させると考えられている³⁹⁾。

4. 全身性薬物動態

表2は、F-RVCZ⁴⁰⁾、ITCZ⁴¹⁾、TBF⁴²⁾の各イン
タビューフォームその他の文献²⁴⁾や資料³³⁾に基
づいて、F-RVCZの経口投与後の全身性薬物動態

その他の主な薬理学的特性を、F-RVCZの活性体
であるRVCZならびに経口爪白癬治療薬としての
競合薬であるITCZおよびTBFと比較したもので
ある。クラスをことにするTBFとは無論のこと、
同じアゾール系のITCZとくらべても、さらには
RVCZ自体との間ですら、明らかな違いが認めら

表2. RVCZおよび既存の経口爪白癬治療薬2薬剤 (ITCZ, TBF) と比較したF-RVCZの経口投与時の薬物動態その他の薬理学的特徴

	ラブコナゾール (RVCZ)	ホスラブコナゾール (F-RVCZ)	イトラコナゾール (ITCZ)	テルビナフィン塩酸塩 (TBF)
生物学的利用能	48~74%	100%	30%	70~80%
吸収速度(単回投与後の 最高血漿中濃度到達時間)	4hr [200mg投与]	2.5~3.3hr [100mg投与]	5hr [100mg投与]	≤2hr [125mg投与]
吸収速度・生物学的利用能に及ぼす 食事の影響	促進的	なし	促進的	促進的(軽度)
最高血漿中濃度(単回投与後)	0.8~1.7μg/mL [400mg投与]	2.2~5.0μg/mL [100mg投与]	0.05~0.13μg/mL [100mg投与]	0.37~0.47μg/mL [125mg投与]
連続投与療法における定常状態: 投与開始からの到達日数	29日	56日	—	10~14日
血漿中濃度	5μg/mL [200mg/日投与]	10~11μg/mL [100mg/日投与]	—	0.05~0.7μg/mL [125mg/日投与]
パルス療法における血漿中濃度: パルス投与終了日(ピーク値)	—	—	1.1~1.5μg/mL	—
休薬期間(3週間)終了日	—	—	0.05~0.2μg/mL [400mg bid/日投与]	—
半減期(β相)	76~202hr [400mg投与]	82hr(空腹時) 79hr(食後) [100mg投与]	25hr [100mg投与]	31hr(空腹時) 40hr(食後) [125mg投与]
蛋白質結合率	98%		99.8%	99%
代謝に関与する肝酵素	CYP3A4のみ		CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19
代謝物の排泄経路	主として糞便中		糞便中(54%) 尿中(35%)	尿中(80%), 糞便中(20%)

れる。

F-RVCZの最大の特徴は、経口投与後の生物学的利用能 (Bioavailability) が完全なレベル (100%) に達していることである。生物学的利用能とは、薬物とその作用部位 (爪白癬治療薬の場合は爪組織) または作用部位と直接関連する体液 (爪白癬治療薬の場合は血液) に到達する薬物量をあらわす用語である。とくに経口爪白癬治療薬に関していえば、胃や小腸から吸収された薬物は、血液循環系に入る前に、まず肝臓を通過しなければならない。投与されたF-RVCZは消化管内でアルカリホスファターゼによって速やかに全量がRVCZに変換されて吸収されるので、吸収後はRVCZ自体を経口投与した場合と同一挙動を示すことになる。一般に肝臓を通過する薬物は、血液循環系を経て作用部位へ分布する前にその一部が肝臓で代謝 (不活化) を受けるために、生物学的利用能の低下 (初回通過効果) が起こる。F-RVCZの生物学的利用能のレベルが、ITCZおよびTBFのレベル (それぞれ30%および70–80%) のみならずRVCZ自体の内服時のレベル (48–74%) をも超えて100%に達していることは、投与された薬剤の完全な吸収に加えて、初回通過効果をまったく受けないことを示している。

活性体が同じRVCZでありながら、F-RVCZ投与後の生物学的利用能がRVCZ投与後のそれを大きく上回っている理由は、F-RVCZの高い水溶性にある。もともとRVCZは、ITCZやTBFと同様の脂溶性化合物であり、水にはほとんど溶けない (溶解性: $1.6\mu\text{g/mL}$)。これに対して、RVCZを水溶性プロドラッグ化したF-RVCZでは水に対する溶解性が $\geq 1\text{g/mL}$ と1万倍以上も向上した⁴⁰⁾。一般に薬剤の消化管吸収の律速段階になるのは水への溶解性であることが知られている。したがって、F-RVCZを経口投与した場合のRVCZの吸収速度や血漿中濃度は、RVCZ自体を投与した場合よりも高くなることが予想される。この推測が正し

かったことは、趾爪に爪白癬をもつ患者を用いて行われたF-RVCZの国内第II相試験⁴³⁾によって確認された (以下臨床試験におけるF-RVCZの用量は、すべてRVCZとしての用量で示す)。この試験成績によれば、F-RVCZ 100mg/日 を12週間連続投与された被験者群 ($n=29$) においては、RVCZ血漿中濃度は急速に上昇し (第2週, $5.8\pm 1.6\mu\text{g/mL}$)、8週後には $10\text{--}11\mu\text{g/mL}$ を越すレベルの定常状態に到達し、投与終了後は徐々に低下した (第14週, $5.2\pm 3.7\mu\text{g/mL}$; 第16週, $2.5\pm 2.9\mu\text{g/mL}$)。この定常状態におけるRVCZ血漿中濃度は、2倍用量 (200mg/日) のRVCZを投与した場合のレベル³¹⁾よりもさらに2倍以上高かった。

加えて、F-RVCZとRVCZの間には薬物動態に及ぼす食事の影響の点でも著しい違いがみられる。空腹時投与とくらべて、食事後にRVCZを投与した場合には、その吸収や生物学利用能はともに増強される。同様の食事効果はITCZについても認められている。これはもともとITCZの消化管からの吸収が不良なうえに、その溶解性や吸収率が胃内のpHによって強い影響を受けることに起因する⁴⁴⁾。これに対して、F-RVCZは食事と無関係に良好に吸収されて高い生物学的利用能を示すことが健康成人男性を対象とした試験で確認されている。したがって、F-RVCZは、ITCZとは異なって、食事の時刻にとらわれることなく、いつ服用してもよいという点で、服薬アドヒアランス上の利点をもつ。

現在わが国で承認されている爪白癬経口治療薬の用法・用量 (成人) は、F-RVCZが1日 100mg の12週間連続投与、ITCZが1日 400mg 1週間のパルス投与に続く3週間の休薬を1サイクルとして3サイクル、そしてTBFが 125mg/日 連続投与 (通常24週間) である^{40~42)}。連続投与療法が承認されているF-RVCZとTBFとの間で、定常状態への到達日数と定常状態での活性体 (それぞれRVCZおよびTBF) の血漿中濃度を比較すると、

前者についてはF-RVCZ (56日)のほうがTBF (10–14日)よりも著しく長い。一方、後者についてはF-RVCZの値 (10–11 $\mu\text{g}/\text{mL}$)のほうがTBFの値 (0.05–0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$)をはるかに上回る。これはF-RVCZがより緩やかな速度ながら、より高濃度で体内の各組織臓器に貯留されることを反映していると考えられる。一方、パルス投与されたITCZの場合には、3サイクル治療後も定常状態には到達せず、血漿中濃度は各サイクルの1週間パルス投与終了時には1.1–1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のピーク値を示すものの、それに続く3週間休薬期間終了時点では0.05–0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレベルまで低下する。

体内に吸収されたRVCZは、肝臓内でRVCZおよびその水酸化体のグルクロン酸抱合体へと変換されることによって代謝される。したがって肝機能が低下している患者では、RVCZの薬物動態に変化を生じる可能性がある。この問題を検討するために肝機能障害者と健常者を用いて比較試験が行われた⁴⁵⁾。その結果、軽度の肝機能障害者におけるRVCZの薬物動態は健常者と差がなかったものの、中等度の肝機能障害者の場合には $\text{AUC}_{0-\infty}$ の増大や半減期の延長が認められた。

RVCZの代謝に関与するシトクロム酵素 (CYP) はCYP3A4のみであり、これがRVCZの大きな薬物動態学的特徴となっている。同じアゾール系抗真菌薬といってもITCZの代謝にかかわるCYPとしては、CYP3A4のほかにはCYP2C8およびCYP2C9が知られている。TBFにいたっては、CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19といったより多くのCYPによって代謝される。ただしTBFの場合には、初期通過効果を受けるものの、吸収された薬剤分子のかなり多くはカイロミクロンと結合して肝臓を迂回するために、CYPによる代謝を受けにくくなる⁴⁶⁾。

RVCZのもう1つの薬物動態学的特徴は、ITCZやTBFよりも半減期 (β 相) が著しく長い点にある。健常成人男性にF-RVCZ 100mgを単回投与し

た国内試験からは、空腹時で82時間、食後では79時間という長い半減期をもつことが示され⁴⁵⁾、同様の結果はRVCZを直接投与した海外試験からも得られている。こうしたRVCZの半減期の長さは、イサブコナゾール (Isavuconazole; わが国では未承認の新世代アゾール系薬) とならんでアゾール系薬のなかでは最大であり、ITCZの半減期 (25hr) の4倍にもなる。また長いことで知られてきたTBFの半減期 (空腹時31hr, 食後40hr) をさらに2倍も上回る。F-RVCZの活性体RVCZの半減期が長いことは、長期投与が必要なる爪白癬の治療にとって好適な薬物動態学的特徴といえよう。

その一方でRVCZは、高度に脂溶性であり蛋白質結合率も高いというITCZやTBFと共通する物理化学的特性をもつ。しかしRVCZの蛋白質結合率 (98%) は、ITCZ (99.8%) およびTBF (99%) のいずれよりも低く、したがって実効血漿中濃度とされる遊離型薬剤の血漿中濃度としてはRVCZはITCZやTBFよりもさらに高いレベルにあるということになる。ITCZとTBFについては、吸収された薬剤が皮膚 (とくに角層)、爪、毛髪のケラチンや脂肪組織に速やかに移行し、そこに長期間貯留することが知られている。RVCZに関しても同様であることは、 C^{14} 標識F-RVCZをラットに単回経口投与して各臓器・組織の放射能を経時的に測定した動物試験のデータから推測された⁴⁰⁾。その試験においては、RVCZは皮膚や鉤爪から速やかに (1hr以内) 検出され、とくに鉤爪からは血漿中の薬剤が消失した後も長期間にわたって長い濃度が持続した。この結果は、RVCZの良好な爪組織への移行性と爪組織内貯留性を示している。

5. 爪中の薬物動態

爪真菌症/爪白癬に対する抗真菌薬の治療効果は、感染病巣のある爪における薬剤の濃度および

薬物動態と直接関連する。F-RVCZについてはまだデータが少ないものの、国内での第II相臨床試験においては、後に承認された用法・用量に相当する本薬100mgの1日1回、12週間投与を受けた趾爪の爪白癬患者における趾爪中のRVCZの濃度および薬物動態が検討された⁴³⁾。その結果、RVCZの血漿中濃度は投与期間終了後は速やかに低下する一方、爪中濃度は投薬開始から4週以内に検出されはじめ、12週間の投薬を中止した後も上昇を続け、第20週（投薬終了から8週後）にピーク値（0.12 $\mu\text{g/g}$ ）に達した。その後は徐々に低下したが、白癬菌に対するMIC₉₀値（0.06 $\mu\text{g/mL}$ ）を上回る濃度が第8週から第28週まで、すなわち投与終了後16週間も続き、半減期も平均16週間と著しく長いことが示された。趾爪とくらべて指爪中のRVCZ濃度はより速やかに上昇し、8週後には $\geq 1\mu\text{g/g}$ の定常状態のレベルに達した。しかし12週間の投与終了とともに爪中濃度は低下に向かい、爪組織中の貯留性はより低いことが知られた。

これと関連する成績は、趾爪の爪白癬に対するRVCZの有効性を評価した海外の第I/II臨床試験からも得られている³¹⁾。RVCZ 200mgを1日1回、12週間連続経口投与した爪白癬患者では、投与第2週から第24週以降にもわたって0.4 $\mu\text{g/g}$ 以上の趾爪中濃度が維持された。このRVCZについての海外試験と前述のF-RVCZを用いた国内試験とでは、薬剤の用量、爪検体の採取法や処理法、爪検体からの薬剤抽出法などがことなっているので、一概にデータの比較はできない。それでも両試験の結果は、ともに爪中に移行したRVCZが長期間白癬菌に対するMICを上回るレベルで局所に留まることによって投与期間終了後も治療効果を発揮し続ける可能性を強く示唆している。

ITCZについては、国内の承認用法・用量（400mg/日、1週間パルス投与に続く休薬3週間を1サイクルとして3サイクル実施）に従って趾爪の爪

白癬患者（n=39）にITCZのパルス療法を行った国内試験において、趾爪中ITCZ濃度の測定が行われた⁴⁷⁾。それによれば、趾爪中濃度は治療開始日から24週後（治療終了日から12週後）に最高値（約0.4 $\mu\text{g/g}$ ）に達し、治療終了日から36週後の時点でも0.1 $\mu\text{g/g}$ を上回るレベルを維持した。同様の成績は、De Doncker *et al.*⁴⁸⁾による海外試験からも得られており、治療開始から7ヶ月後に趾爪中濃度は最高値0.547 $\mu\text{g/g}$ を示した。このように、ITCZはRVCZおよび次に述べるTBFのいずれよりも爪甲中に長期間（6~9ヶ月）留まるようである⁴⁹⁾。この高い貯留性は、ITCZがとりわけ高い脂溶性をもつことによると考えられ、パルス療法に適している理由にもなっている。

爪真菌症に対するTBF療法（連続投与）における1日用量は、海外ではほとんど例外なく250mgであるのに対して、わが国では125mgが承認用量となっている（治療期間は通常24週間⁴²⁾）。そのため125mg/日投与における爪中のTBF濃度や薬物動態は、わが国においてのみ検討されてきた。東の試験報告⁵⁰⁾によれば、12週間治療群（n=20）においては治療終了時点で半数の10名から平均0.32 $\mu\text{g/g}$ のTBFが検出され、このレベルは治療終了後24週目まで維持された。同様の爪中TBF濃度とその推移は24週間治療群（n=10）でもみられた。これとは別に、24週間治療を行った場合の爪中濃度は、治療終了時に最高値（約0.4 $\mu\text{g/g}$ ）に達し、以後は漸減するものの、投与開始から36週後でも0.21 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度のTBFが検出されることがテルピナフィン研究会⁵¹⁾により、また投与第12週にピーク値（0.78 $\mu\text{g/g}$ ）に達した後、少なくとも第28週までこのレベルで推移することが松本ら⁵¹⁾により、各々報告されている。

これらの試験成績に示されている国内承認用法・用量に基づいて投与されたF-RVCZ、ITCZおよびTBFの爪中における濃度や薬物動態を互いに比較することは、先に述べたRVCZとF-RVCZ

の各投与時の爪中濃度の比較の場合と同じ理由で困難である。しかしいずれの薬剤についても爪中の貯留性が良好なことは明確であり、治療効果が治療終了後も長期間持続することを裏付けていると考えられる。

6. 爪白癬治療における有効性

爪白癬治療における有効性評価は、通常、爪の臨床的所見すなわち爪の病変部が占める割合と真菌学的所見、すなわち真菌の直接鏡検（および／または培養検査）の結果、との組み合わせに基づいて行われる。国内および海外の規制当局が共通して要求する主要な有効性エンドポイントは、完全治癒（Complete cure）であるが、そのほかにも真菌学的治癒（Mycological cure）や臨床的治癒（Clinical cure）が副次的エンドポイントとして用いられる⁵³⁾。真菌学的治癒は爪検体の直接鏡検（および／または培養検査）が陰性、臨床的治癒は爪病変部の完全消失および健全な爪への完全な入れ変り、完全治癒は真菌学的治癒＋臨床的治癒、と各々定義される。

いかなる抗真菌薬でも真菌学的治癒率と臨床的治癒率とは一致しない。真菌学的治癒判定のための検体採取は、通常、爪の先端を切り取るかまたは爪の表面を搔破することによって行われるが⁵⁴⁾、より深部にある爪マトリックスや爪床から検体が採取されることはない。また検体採取前に患者がその部位をアルコールや消毒剤で拭いたりしていた場合には、真菌学的治癒率を過大評価することにもなりかねない。したがって、ことなる試験で得られた真菌学的治癒率を単純に比較することはできない。さらに困難なのは臨床的治癒率の比較であり、その理由としてことなるエンドポイント（完全治癒または部分的治癒）が用いられていることがあげられる⁵⁵⁾。また真菌学的治癒、臨床的治癒のいずれについても試験期間（治療終了後の

観察期間も含めて）中のどの時点で判定するかによってその値が変わってくる。

爪白癬に対するF-RVCZの有効性を評価した臨床試験の報告は、これまでのところ国内で実施された第II相試験（2013～2014年）⁴³⁾と、続く第III相試験（2014～2016年）⁵⁶⁾の報告しかない。第II相試験においては、第I趾爪に爪甲混濁部面積60%以上の病変をもつ爪白癬患者を用い、次の3種の用法・用量候補のなかから最も有効性の高いものを選び出すことを目的として行われた。(i) 100mg連続投与（100mgを1日1回、12週間連日投与）；(ii) 200mgパルス投与（200mgの1日1回1週間投与とそれに続く3週間休薬を1サイクルとする3サイクルのパルス療法）；(iii) 400mgパルス投与（400mgに増量した以外は(ii)と同じ用法）。第48週の時点で評価を行った結果、100mg連続投与の場合に最大の治療効果（真菌学的治癒率72%）が得られることが示された。

この試験結果を踏まえ、第I趾爪に25%以上の爪甲混濁部面積比の病変をもつ爪白癬患者を対象とする第III相試験が多施設二重盲検比較試験として実施された。この試験においては完全治癒率を主要エンドポイントとし、F-RVCZ100mg 1日1回、12週間投与群（F-RVCZ群）での有効性がプラセボ群との間で比較検討された。その結果、F-RVCZ群では治療終了時点（第12週）から完全治癒例が現れ出し、以後完全治癒率は次第に上昇して第48週には59.4%（60/101）に達した。この完全治癒率はプラセボ群の値（5.8%）よりも有意に高いレベル（ $P < 0.001$ ）であった。またF-RVCZ群における真菌学的治癒率の上昇はさらに長く続き、第48週には82.0%（73/89）に達し、これもプラセボ群の値（20.0%）を有意に上回った（ $P < 0.001$ ）。このように完全治癒率や真菌学的治癒率が長期にわたって上昇し続けた理由としては、治療終了後もRVCZの有効な爪中濃度が維持されたというF-RVCZの薬物動態学的特性が寄与した可

能性が大きいと考えられる。

上記の国内試験と関連する海外の臨床試験としては、1999年から2000年代初めにかけて欧米で行われたRVCZ (BMS-207017) の趾爪の爪白癬治療における有効性と安全性を評価した第I/II相試験³¹⁾がある。この試験においては、RVCZを200mg/日、12週間連日経口投与した被験者群での完全治癒率56% (22/39)、真菌学的治癒率59%という成績が得られた。国内第III相試験におけるF-RVCZ100mg/日の投与が、欧米でのRVCZ 200mg/日の投与と同程度かまたはそれを上回る治療効果を示したことは、プロドラッグ化による生物学的利用能の向上を反映したものと推測される。

趾爪の爪白癬に対するITCZの国内承認療法(400mg/日の1週間パルス投与+3週間の休薬を1サイクルとして3サイクル実施)の有効性を評価した国内試験は多数ある。渡辺らの報告⁴⁶⁾によれば、48週後の時点での真菌学的治癒率は34% (17/50)であった。これとほぼ同じ真菌学的治癒率は、他の試験でも第40週目および第24週目に得られたことがそれぞれ常深ら⁵⁷⁾ および竹中ら⁵⁸⁾によって報告されている。また楠ら⁵⁹⁾の市販後調査からは、第24週における治癒率は10.5% (110/1,051)であることが示された。

前項でも述べたようにTBF 125mg/日はわが国独自の承認用量だけに、この治療条件下での爪白癬に対する有効性評価のデータは、国内試験から得られたものにほぼ限られている。これまでの報告によれば、第24週における真菌学的治癒率は83~91%^{50,52,57,58)}、第28~56週における完全治癒率は70%前後^{50,51,62)}である。

Gupta *et al.*⁶³⁾ は爪白癬に対する既存の各種経口治療薬の有効性を検討した試験のメタアナリシスを行っている。それによれば、最大真菌学的治癒率は、TBF治療(250mg/日、12~16週連日投与)では76% (試験数18, 患者総数993名)であ

り、一方、ITCZパルス治療(400mg/日、1週間投与+3週間休薬を1サイクルとして3または4サイクル実施)では63% (試験数6, 患者総数318名)であった。またBaran *et al.*⁶⁴⁾ のレビューにおいてもITCZパルス治療の12ヶ月後の真菌学的治癒率は69%とされている。これらの解析結果からは、TBF治療の効果のほうがITCZパルス治療のそれを上回っているかのようにみえるが、TBFの1日用量がわが国の承認用量(125mg/日)の2倍であることに留意する必要がある。

本項の冒頭部分で論じた有効性評価法の問題点を考慮するならば、現時点において国内で承認された用法・用量によるF-RVCZの爪白癬治療効果を、ITCZやTBFのそれと厳密に比較することは不可能である。しかしこれらの3薬剤についてこれまで得られている臨床試験の成績に加えて薬効薬理および薬物動態の特徴などを合せて判断すると、F-RVCZ療法の治療効果はITCZ療法を上回り、TBF療法のそれに匹敵すると推測される。また3薬剤に共通する特徴として、治療開始から48週(12ヶ月)後に治癒率が最大に達する点はとくに注目される。

欧米における爪白癬の標準的な経口薬療法であるITCZ 400mg/日のパルス療法およびTBF 250mg/日連続投与療法のいずれについても、一旦完全治癒を達成した症例に高い頻度で再発(再燃または再感染)が起こることが懸念されてきた。この問題を検討するために3年ないし5年以上にも及ぶ長期間にわたるフォローアップ試験が数多く行われてきた。Tosti *et al.*⁶⁵⁾ は、いずれかの薬剤による治療が奏効して完全治癒した症例の平均再発率は22.2%であると報告している。またこの再発率(真菌学的および/または臨床的再発率)はTBF治療例にくらべてITCZ治療例のほうが2~3倍高いとする報告が多くみられる^{66~70)}。一方、わが国では、TBF 125mg/日連続投与患者における1.5~2年後の再発率が12~13%であったことが

飯田ら⁷¹⁾により報告されている。いずれにせよ F-RVCZについては、第II相試験⁴³⁾および第III相試験⁵⁶⁾とも治療効果(完全治癒率、真菌学的治癒率)の評価は、先に述べたように治療開始後48週(約1年)の時点までしかなされていない。したがって、完全治癒患者における再発率の検討は、今後に残された重要な検討課題である。

7. 安全性

一般に感染症治療薬の臨床的有用性を担う基本的な薬物特性として、有効性と並んであげられるのは安全性である。爪白癬の場合には、生命を脅かすほどの重篤な疾患ではないとはいえ、一旦発症すると感染が慢性的に持続し、QOLに対する負の影響も大きく、しかも治癒するまでには長期間の薬剤投与を必要とする。こうした理由から、治療に用いられる薬剤の安全性の重要度はとくに高いといえよう。

経口爪白癬治療薬の安全性を損なう主たる原因となるのは、併用される他の薬剤との相互作用ならびに当該薬剤の有害な副作用(遺伝毒性を含む)である。

7-1. 相互作用

アゾール系抗真菌薬は、肝臓においてきわめて多くの代謝プロセスに関与するCYPの幾つかによって代謝される一方、特定のCYPに対する阻害活性および/または誘導活性をもつ。アゾール系薬によって阻害される代表的なCYPはCYP3A4である。これは、CYP3A4がアゾール系薬の作用標的分子となる真菌のCYP51のアイソザイムであることを考えればむしろ当然といえよう。この阻害的に働くアゾール系薬のCYP3A4との相互作用の結果、CYP3A4によって代謝されるさまざまな薬剤の血漿中濃度は、アゾール系薬との併用によって上昇し、有害作用を示すことがある。

ITCZなど既存のアゾール系薬とくらべて、RVCZのCYP3A4との親和性すなわち相互作用が弱いことを示すデータは幾つも得られている。Yan *et al.*⁷²⁾は、健常男性被験者においてRVCZがCYP3A4の代謝基質であるネルフィナビル(HIVプロテアーゼ阻害薬)のAUC_{0→∞}を初めは増加させるが、やがて減少させることを報告している。この成績は、RVCZがCYP3A4に対して阻害作用だけではなく誘導作用も併せてもつことを示しており、おそらく後者の作用が拮抗的に働いて前者の作用、すなわちRVCZのCYP阻害作用を弱めていることをうかがわせる。

その後、Ishii *et al.*⁷³⁾は健常成人を用いてBFE1224(F-RVCZ)とさまざまなCYPおよびトランスポーターとの間での相互作用の可能性を検討した。その結果、F-RVCZはCYP3A4に対しては中等度の阻害作用を示すものの、その他の主要なCYP(CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6)のみならず、P-糖蛋白質など調べた限りのトランスポーターに対しても軽微な影響しか与えなかった。CYP2C8やCYP2C9はITCZとTBFの両者との間で、P-糖蛋白質はITCZとの間で、CYP1A2とCYP2C19はTBFとの間で、いずれも臨床的に問題となるような相互作用を示すことが知られている⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

現在、F-RVCZに関しては、併用禁忌と指示されている薬剤は1つもない。僅かに前出のシンバスタチンとミダゾラム、それにワルファリン(別のアゾール系抗真菌薬ミコナゾールとの併用によって重篤な出血を来した症例のデータが集積されているという理由で)を加えた3薬剤のみに併用注意の措置がとられているだけである。

ITCZは、RVCZと同じアゾール系に属しながら、ヒトのCYP3A4をより強力に阻害する^{73,74)}。そのためにCYP3A4の代謝基質となる薬剤のなかにはその血漿中濃度がITCZ共存下では有害なレベルにまで上昇する可能性のあるものが多数知られており、そうした薬剤はすべて併用禁忌と

なっている。このCYP3A4阻害作用に基づく併用禁忌薬は、シンバスタチン、トリアゾラムをはじめ21薬剤にのぼる。そのほか、ITCZのP糖蛋白質阻害作用によって排泄が阻害される2薬剤（アリスキレン、ダビガトラン）、およびCYP3A4とP糖蛋白質の両者に対する阻害作用によって代謝と排泄がともに阻害されて薬理作用の増強を来す2薬剤（リバーロキサバン、リオシグアト）についても併用禁忌とされている。さらに、これらの併用禁忌薬をはるかに上回る数の薬剤がITCZとの併用に注意するよう指示されている。

上記アゾール系2薬剤（F-RVCZ, ITCZ）とは異なり、アリルアミン系薬TBFは、主としてCYP2D6（CYP3A4ではなく）によって代謝され、CYP2D6の競合的阻害剤として働く⁷⁶⁾。その結果、TBFと併用した場合には、CYP2D6を介して代謝される三環系抗うつ薬（イミプラミン、ノルトリプチリン、アミトリプチリン）、マプロチリン、およびデキストロメトルファン、またはそれらの活性代謝物の代謝が抑制されて血中濃度が上昇する。またTBFを代謝するCYPその他の肝酵素を抑制することによってTBF代謝を遅らせる薬剤（シメチジン、フルコナゾール）や、逆にそうした酵素を誘導することによってTBFの代謝を促進する薬剤（リファンピシン）との相互作用も臨床的に問題となる。さらに、作用機序が不明な相互作用がシクロスポリン（作用減弱）や黄体・卵胞ホルモン混合製剤（月経異常惹起）との間にみられる。しかしいずれの薬剤も併用注意にとどまり、併用禁忌に該当するものはない。

7-2. 副作用

F-RVCZの第II相および第III相試験を通して最も高い頻度で認められた副作用は、症状としては胃腸症状（腹部不快感/膨満感、便秘など）であり、検査値異常としては肝胆道系障害のマーカーとされるAST, ALT, γ -GTP, ALPなどの増加であっ

た^{40,43,56)}。とくに肝胆道系酵素の異常高値は、第III相試験では23.8% (24/101) の頻度で発現した副作用のうち、18.8% (19/101) を占めて第1位であり、これに胃腸症状の6.9% (7/101) が続いた^{40,56,77)}。いずれの症例における検査値異常もその程度は軽度～中等度であり、投与中止後または12週間投与終了後に回復または軽快に至った。また黄疸、肝腫大などの肝障害症状を呈した例も皆無であった。しかしその発現率の高さから、肝機能障害はF-RVCZの唯一の重大な副作用とみなされているが、肝障害のある患者への使用は禁忌とはされていない。禁忌の措置がとられているのは、F-RVCZの成分に対して過敏症の既往歴をもつ患者、および妊娠しているかまたはその可能性のある患者に限られている。さらに、禁忌とされた両患者群については、肝機能検査を行うなど観察を十分に行うことが重要な基本的注意事項にあげられている。一方、肝障害をもつ患者に対しては慎重に投与することが指示されている。F-RVCZの重大な副作用ならびに禁忌を、以下に述べるITCZおよびTBFのそれと合せて表3に示す。

ITCZおよびTBFの爪白癬治療における副作用については、わが国で承認・上市されてから20年もの長い年月が経過しているだけに承認時の臨床試験の成績に加えて、より多くの症例を対象にした市販後調査のデータがあるほか、それを上回る数の欧米の研究報告がある。したがって、発売開始から1年余りしか経っていないF-RVCZとは比較にならないほど大量の副作用データが集積されている。それによると、ITCZの副作用は、F-RVCZと同様に、症状としては胃腸症状が主であるが、とくに目立つのは肝機能異常とも表現されている肝胆管系酵素の上昇（増加）である。これに加えて、ITCZの経口製剤は、その注射製剤とならんで免疫不全を来す重篤な基礎疾患をもつような患者に続発する深在性真菌症（カンジダ血症、侵襲性肺アスペルギルス症など）の治療にも

表3. F-RVCZの副作用と使用上の注意—既存の経口爪白癬治療薬2薬剤(ITCZ, TBF)との比較—

薬 剤	重大な副作用	禁 忌
F-RVCZ	・肝機能障害	・本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある患者（動物実験において胎児毒性および催奇形性が報告されているため）
ITCZ	・肝障害[0.25%]、黄疸[0.02%]、胆汁うっ滞 ・うっ血性心不全、肺水腫 ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) [<0.1%]、急性汎発性発疹性膿疱症、剥離性皮膚炎、多形紅斑 ・ショック、アナフィラキシー ・間質性肺炎	本剤の成分に対して過敏性の既往歴のある患者 ・重篤な肝疾患の現症、既往症のある患者（不可逆的な肝障害に陥るおそれがある） ・妊娠または妊娠している可能性のある婦人
TBF	・重篤な肝障害[0.01%] 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥離性皮膚炎） ・横紋筋融解症 ・ショック、アナフィラキシー ・薬剤性過敏症候群 ・亜急性皮膚エリテマトーデス	重篤な肝障害のある患者（肝障害が増悪するおそれがある） ・汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害のある患者（血液障害が増悪するおそれがある） ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用される抗真菌薬であることから、重大な副作用に指定されている疾患は、最も高頻度に発症する肝障害（0.25%）のほかに、うっ血性心不全、さまざまな難治性皮膚疾患（Stevens-Johnson症候群その他）、ショック/アナフィラキシーなどきわめて多数にのぼる（表3）。一方、TBFの副作用（重大な副作用を含む）もITCZのそれと類似しているが、そのほかに血球減少、顆粒球減少（または無顆粒球症）、血漿板減少といった造血系障害が加わっている点が特徴的である。

表3に示すITCZとTBFの副作用に関する事項のなかでとくに注目されるのは、いずれの薬剤も、F-RVCZと同様、重篤な肝障害をもつ患者には禁忌とされている点である。さらにTBFについては、肝障害および造血系障害に関連して次の警告が規制当局よりなされているので、十分な注意

が必要となる。「重篤な肝障害（肝不全、胆汁うっ滞、黄疸等）および汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査および血液検査を行い。本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査および血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。」

8. 今後の課題と展望

爪白癬の薬物療法のアウトカムが使用する薬剤の有効性と安全性に依存することはいうまでもない。F-RVCZは上市されてから1年余りと日が浅いために、その有効性、安全性のいずれについてもデータはまだ不十分である。しかし限られ

ているとはいえ、これまで得られた臨床試験の成績からは、F-RVCZ 100mg/日の連続投与療法における真菌学的治癒率および完全治癒率は、国内承認用法・用量によるITCZパルス療法はもとより、TBF連続投与療法とくらべても遜色ないレベルにあると推測される。しかし爪白癬治療の最終ゴールが再発の阻止を含む完全治癒にあることを考えると、治療患者を長期にわたってフォローアップする試験の実施が今後ぜひとも望まれる。

一般に、爪白癬に対する経口薬療法の治療効果は、爪白癬の病型によって大きくことなる。最も頻度の高い病型（したがって、通常、臨床試験の対象となる病型）として知られる遠位・側縁部爪下爪真菌症 (DLSO) 型における治療効果が良好であるのに対して、爪の近位部分や爪マトリックス (図2) を冒す近位部爪下爪真菌症 (PSO) 型や爪甲全体が破壊される全萎縮性爪真菌症 (TDO) 型などは治療に反応しにくく、また皮膚糸状菌腫 (Dermatophytoma)、スパイク、爪下過角化症とよばれる特殊な臨床像などを呈する爪白癬は著しく治療に抵抗するといわれている。しかし既存経口治療薬 (ITCZ, TBF) ですら、主要病型ごとに治療効果を検討した信頼性の高いデータはなく、病型や重症度に依存すると考えられている爪白癬経口療法の有効性について、F-RVCZは無論のこと既存薬も併せたより詳細な検討が今後求められるであろう。

一方、F-RVCZ承認療法の安全性に関しては、これまでのところ、相互作用、副作用のいずれの点からみても予想を超えた高い安全性プロフィールを備えていることが強く示唆されている。これは、F-RVCZ療法の場合には、臨床的に問題となるような相互作用をひき起こす薬剤や、重大な副作用として注意喚起がなされている疾患の数が、いずれもITCZ療法やTBF療法にくらべて著しく少ないことに端的にあらわされている (ただしF-RVCZ使用例が増えるとともに新たな副作用が

認められるようになる可能性は否定できない)。F-RVCZの唯一の重大な副作用と認定されている肝機能障害については、これを予防するために常深ら⁷⁸⁾によって提案された肝機能検査アルゴリズムなどを利用して可及的に肝障害発現を抑制することがF-RVCZ療法適応可能な患者集団の幅を拡げ、本薬療法の有用性を高めるのに役立つものと考えられる。

F-RVCZが臨床へ導入されたことによって、国内で承認された爪白癬の経口治療薬は既存のITCZおよびTBFと合せて3薬剤となった。さらにわが国ではエフィナコナゾール (Efinaconazole) とルリコナゾール (Luliconazole) の各外用剤の爪白癬治療への適応がそれぞれ2014年および2016年に承認されている。F-RVCZ (およびルリコナゾール) は、日本以外の国では承認されていないので、今やわが国は世界一爪白癬治療薬に恵まれていることになるが、その分だけ最適治療薬の選択が難しくなったともいえる。そうした場合に重要な掘りどころとなるのは、信頼性の高いデータやエビデンスに基づいて当該領域の学会またはエキスパートのグループから提案されるガイドラインである。爪白癬の治療に関するガイドラインは、わが国では2009年に日本皮膚科学会が日本医真菌学会と共同で作成した「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」に含まれている²³⁾。しかし、作成されてからすでに10年を経過したこの国内ガイドラインには (その後に海外の幾つかの国から発表されたガイドラインも同様であるが)、当然ながらF-RVCZの記述は一切見られない。今後創出される爪白癬治療のガイドラインには、経口療法薬としてF-RVCZが追加されるのは無論のこと、爪白癬への適応が承認された外用抗真菌薬も含めて、各薬剤の選択順位、推奨度、エビデンスレベルなどについても可能な限り踏み込んだものになることをぜひ期待したい。

最後に、大きな期待感とともに触れておきたい

のは、F-RVCZの適応拡大である。ITCZについては、その経口剤（カプセル）、が爪白癬をはじめ、ほとんどすべての表在性皮膚症（爪カンジダ症、頭部白癬その他の難治性白癬を含む）および深在性皮膚真菌症（スポロトリコーシス、クロモミコーシスなど）の治療における適応が承認されており、TBF経口剤（錠）についても同様である^{41,42}。さらに、ITCZのもう1つの経口剤（内用液）および注射剤は、ムーコル症を除くすべての主要な深在性真菌症（真菌血症、呼吸器真菌症、食道カンジダ症などの消化器真菌症、尿路真菌症、真菌性髄膜炎など）に対する適応をもつ。同じアゾール系抗真菌薬として、F-RVCZはITCZと同様に広汎な種類の病原真菌に対する強力な*in vitro*抗真菌活性をもち³³、しかも本稿で述べてきたようにITCZをはるかに凌ぐ血中濃度その他の好適な薬理学的特性ならびに安全性プロフィールを備えている。したがって、F-RVCZは単なる爪白癬治療薬にとどまらず、ITCZと同様の幅広い潜在的適応症スペクトルをもつと考えられる。とりわけ新規治療薬の創出・開発が困難をきわめている深在性真菌症薬物療法の分野にあっては、F-RVCZの活用がはかられることを強く望むものである。

謝辞

論文の作成にあたり、ご協力をいただいた帝京大学医真菌研究センター・浜本洋博士に深謝いたします。

利益相反

著者は株式会社TTCの非常勤役員である。

引用文献

- 1) Lipner SR: Pharmacotherapy for onychomycosis: new and emerging treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 725–35.
- 2) Szepletowski JC, Reich A: Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study. *Mycoses.* 2009; 52: 343–9.
- 3) Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, *et al.*: A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis fungal distribution and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 641–8.
- 4) Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, *et al.*: Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 395–402.
- 5) 日本医真菌学会疫学調査委員会（副委員長：西本勝太郎）：2002年次皮膚真菌症疫学調査報告。日本医真菌学会雑誌 2006; 47: 103–11.
- 6) 日本医真菌学会疫学調査委員会（委員長：清佳浩）：2006年次皮膚真菌症疫学調査報告。日本医真菌学会雑誌 2012; 53: 185–92.
- 7) 日本医真菌学会疫学調査委員会（委員長：清佳浩）：2011年次皮膚真菌症疫学調査報告。日本医真菌学会雑誌 2015; 56J: J129–35.
- 8) 渡辺晋一，西本勝太郎，浅沼廣幸，他；Japan Foot Week 研究会：本邦における足・爪白癬の疫学調査成績。日本皮膚科学会雑誌 2001; 111: 2101–12.
- 9) Watanabe S, Harada T, Hiruma M, *et al.*; Japan Foot Week Group: Epidemiological survey of foot diseases in Japan: Results of 30,000 foot checks by dermatologists. *J Dermatol.* 2010; 37: 397–406.
- 10) Walshaw EM, Foster JK, Cham PM, Grill JP, Chen SC: Nail-QoL: a quality of life instrument for onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 1279–86.
- 11) Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C: Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology.* 2004; 209: 301–7.
- 12) Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E: Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 151–9.
- 13) Drake LA: Impact of onychomycosis on quality of life. *J Am Pod Med Assoc.* 1997; 87: 507–11.
- 14) 谷口彰治，幸野 健，庄司昭伸：足爪白癬患者のQOL評価。臨床皮膚科 2005; 59: 804–7.
- 15) 高橋奈津子，出射敏宏，鈴嶋よしみ，宮地良樹，福原俊一：爪白癬患者のQuality of Life。

- 臨床皮膚科 2005; 59: 159–62.
- 16) Elewski BE: Onychomycosis: treatment, quality of life and economic issues. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1: 19–26.
- 17) Reich A, Szepletowski JC: Health-related quality of life in patients with nail disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12: 313–20.
- 18) Shemer A: Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2012; 25: 582–93.
- 19) Grover C, Khurana A: An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2012; 55: 541–51.
- 20) Gupta AK, Uro M, Cooper EA: Onychomycosis therapy: past, present, future. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9: 1109–13.
- 21) Gupta AK, Simpson FC: New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13: 1131–42.
- 22) de Sa DC, Lamas APB, Tosti A: Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15: 17–36.
- 23) 渡辺晋一, 望月 隆, 五十棲健, 他: 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 2009; 119: 851–62.
- 24) Yamaguchi H: Potential of ravuconazole and its prodrugs as the new oral therapeutics for onychomycosis. *Med Mycol J*. 2016; 57E: E93–110.
- 25) 中野 眞, 青木優人, 山口英世: 新規アゾール系経口爪白癬治療薬ホスラブコナゾール L-リンシエタノール付加物 (ネイリン®カプセル 100mg) の非臨床試験および臨床試験からみた薬物特性. *日本薬理学会雑誌* 2019; 153: 79–87.
- 26) Tsuruoka A, Kaku Y, Kakinuma H, Tsukada I, Yanagisawa M, Naito T: Synthesis and antifungal activity of novel thiazole-containing triazole antifungals. *Chem Pharm Bull*. 1997; 45: 1169–76.
- 27) Tsuruoka A, Kaku Y, Kakinuma H, *et al.*: Synthesis and antifungal activity of novel thiazole-containing triazole antifungals. II. Optically active ER-30364 and its derivatives. *Chem Pharm Bull*. 1998; 46: 623–30.
- 28) François IE, Aerts AM, Cammue BP, Thevissen K: Currently used antimycotics: spectrum, mode of action and resistance occurrence. *Curr Drug Targets*. 2005; 6: 895–907.
- 29) Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K: *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of ER-30364, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 2237–42.
- 30) Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K: Efficacy of ER-30364, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 2243–7.
- 31) Gupta AK, Leonardi C, Stoltz RR, Pierce PF: A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol*. 2005; 19: 437–49.
- 32) Ueda Y, Matiskele JD, Golik J, *et al.*: Phosphomonoxymethyl prodrugs of the broad spectrum antifungal azole, ravuconazole: synthesis and biological properties. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13: 3669–72.
- 33) E1224 Fifth Edition Global Investigator Brochure. March 29, 2013.
- 34) 山口英世, 池田文昭, 伊予田貴子, 鈴木真言, 美川 隆: 皮膚真菌症患者検体から分離された皮膚糸状菌および *Candida* 属菌に対する ravuconazole の *in vitro* 抗真菌活性. 皮膚真菌症の治療に適用承認されている 2 種の経口抗真菌薬との比較. *日本医真菌学会雑誌* 2014; 55: J157–63.
- 35) Gupta AK, Kohli Y, Batra R: *In vitro* activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol*. 2005; 43: 179–85.
- 36) Fera MT, La Camera E, De Sarro A: New triazoles and echinocandins: mode of action, *in vitro* activity and mechanisms of resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7: 981–8.
- 37) Vanden Bossche H, Koymans L, Moereels H: P450 inhibitors of use in medical treatment: focus on mechanisms of action. *Pharmacol Ther*. 1995; 67: 79–100.
- 38) Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC:

- Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol.* 1994; 2: 393–400.
- 39) Ryder NS: Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992; 126: Suppl. 39: 2–7.
- 40) ネイリン®カプセル100mg (ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物カプセル) インタビューフォーム。2018年8月改版(第4版)。
- 41) イトリゾール®カプセル50mg インタビューフォーム。2017年7月改訂(第12版)。
- 42) ラミシール®錠125mg (テルビナフィン塩酸塩錠) インタビューフォーム。2017年6月改訂(第12版)。
- 43) 渡辺晋一, 中野 眞, 大久保明弘, 竹田憲治, 大西友房: 爪白癬患者における新規経口抗真菌剤ホスラブコナゾール多施設共同用法・用量設定試験。西日本皮膚科 2018; 80: 470–8.
- 44) Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J: Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 42: 1862–5.
- 45) 内田英二, 荒瀬康司, 大山哲司, 上村尚人, 中野 眞, 大西友房: 日本人肝機能障害者および健康成人における新規トリアゾール系抗真菌剤 fosravuconazole L-lysine ethanolate の多施設共同非盲検薬物動態比較試験。臨床医薬 2018; 34: 605–19.
- 46) Debruyne D, Coquerel A: Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 441–72.
- 47) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二, 東 禹彦, 西本勝太郎, 香川三郎: 趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール (ITCZ) パルス療法至適用量・サイクル試験—1年間のフォローアップを含めて—。日本皮膚科学会雑誌 2004; 114: 55–72.
- 48) De Doncker P, Decroix J, Piérard GE, *et al.*: Antifungal pulse therapy in onychomycosis: a pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse with itraconazole. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 34–41.
- 49) Iorizzo M, Pirazzini BM, Tosti A: Today's treatment options for onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 875–9.
- 50) 東 禹彦: 爪白癬に対する Terbinafine (TBF) 125mg の12週間投与と群および24週間投与群の爪組織内貯留性の検討および臨床効果の検討。日本医真菌学会雑誌 2001; 42: 259–65.
- 51) テルビナフィン真菌研究会: 爪真菌症に対する多施設共同・無作為化試験によるテルビナフィン125mgの至適投与期間の検討—爪中真菌の陰性化率と爪中薬剤濃度の相関も含めて—。西日本皮膚科 2005; 67: 258–66.
- 52) 松本忠彦, 田沼弘之, 金子 聡, 高須 博, 西山茂夫: 爪白癬に対する経口投与テルビナフィンの臨床的, 薬物動態学的検討。西日本皮膚科 1994; 56: 374–81.
- 53) Gupta AK, Studholme C: How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: patient, physician, and regulatory perspectives. *J Dermatol Treat.* 2016; 27: 498–504.
- 54) Jaffe R: Onychomycosis: recognition, diagnosis and management. *Arch Fam Med.* 1998; 7: 587–92.
- 55) Niewerth M, Korting HC: Management of onychomycoses. *Drugs.* 1999; 58: 283–96.
- 56) Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A: Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized Phase III study. *J Dermatol.* 2018; 37: 397–406; doi:10.1111/1346-8138.14607.
- 57) 常深祐一郎, 嶋津苗胤, 服部尚子, 他: 趾爪白癬に対するイトラコナゾール400mgパルス療法の臨床効果の検討—60歳未満群と65歳以上群の比較—。日本皮膚科学会雑誌 2006; 116: 193–200.
- 58) 竹中 基, 佐藤伸一, 西本勝太郎: 趾爪白癬患者に対するイトラコナゾールパルス療法の臨床的効果およびQOL, 患者満足度の検討。西日本皮膚科 2010; 72: 256–62.
- 59) 楠 俊雄, 穂積香織, 小倉達也, 小林 巧, 重田文弥: 爪白癬に対するイトラコナゾール1日400mgパルス療法の有効性ならびに安全性—市販後調査結果より—。西日本皮膚科 2009; 71: 70–8.
- 60) Terbinafine 研究班: 爪白癬に対する Terbinafine 錠の臨床効果—至適用法・用量設定試験—。西日本皮膚科 1994; 56: 794–808.

- 61) Terbinafine 研究班：爪白癬に対する Terbinafine 錠の臨床効果—Griseofulvin 錠を対照薬とした二重盲検比較試験—。西日本皮膚科 1994; 56: 809–25.
- 62) 笠原延子, 中山秀夫：新規経口抗真菌剤 Terbinafine 錠の爪真菌症に対する臨床評価。西日本皮膚科 1994; 56: 826–35.
- 63) Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM: Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 537–44.
- 64) Baran R, Hay RJ, Garduno JI: Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: Part I. *J Dermatol Treat.* 2008; 19: 72–81.
- 65) Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD: Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology.* 1998; 197: 162–6.
- 66) Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Billstein S, Evans EG: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 353–7.
- 67) Piraccini BM, Sisti A, Tosti A: Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 61: 411–4.
- 68) De Cuyper C, Hindryckx PHFB: Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis. *Br J Dermatol.* 1999; 141: Suppl. 56: 15–20.
- 69) Molin L, Tarstedt M, Engman C: Oral terbinafine treatment for toenail onychomycosis follow-up after 5–6 years. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 682–3.
- 70) Yin Z, Xu J, Luo D: A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatol Treat.* 2011; 23: 449–52.
- 71) 飯田利博, 西山千秋, 山口全一, 鈴木啓一：爪白癬に対する経口抗真菌薬テルビナフィン治療後の長期観察。西日本皮膚科 2001; 63: 652–8.
- 72) Yan JH, Marino MR, Smith RA, Kanamaluru V, O'Mara EM, Grasela DM: The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 193–200.
- 73) Ishii Y, Ito Y, Matsuki S, *et al.*: Clinical drug-drug interaction potential of BFE1224, prodrug of antifungal ravuconazole using two types of cocktails in healthy subjects. *Clin Transl Sci.* 2018; <https://doi.org/10.1111/cts.12557>.
- 74) Albengres E, Le Louet H, Tillement JP: Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1998; 18: 83–97.
- 75) Gupta AK, Katz HI, Shear NH: Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 237–49.
- 76) Abddel-Rahman SM, Gotschall RR, Kauffmann RE, Leeder JS, Kearns GL: Investigation of terbinafine as a CYP 2D6 inhibitor *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65: 465–72.
- 77) 常深祐一郎, 原田和俊, 五十嵐敦之, 大久保明弘, 荒瀬康司：新規アゾール系経口爪白癬治療薬ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物による肝機能検査値異常—第III相臨床試験データの分析結果—。臨床医薬 2018; 34: 839–46.
- 78) 常深祐一郎, 原田和俊, 五十嵐敦之, 大久保明弘, 荒瀬康司：新規アゾール系経口爪白癬治療薬ホスラブコナゾールL-リシンエタノール付加物投与時の肝機能検査アルゴリズム。Progress in Medicine. 2019; 39: 347–51.

Pharmacological characteristics and clinical utility of fosravuconazole L-lysine ethanolate as a new oral therapeutic for onychomycosis

Hideyo Yamaguchi

Teikyo University Institute of Medical Mycology

Onychomycosis that affects the fingernails and, more frequently, the toenails, is caused by infection with fungi, mainly dermatophytes. Owing to its high prevalence in Japan, like worldwide, its role as a source of morbidity and its significant impact on the quality-of-life, onychomycosis becomes a growing public health concern and warrants treatment to achieve complete cure. The mainstay of current treatment modalities for onychomycosis is an oral option using those antifungal agents which have potent *in vitro* and *in vivo* activities against dermatophytes and other fungi causing onychomycosis. In Japan and many other countries, only two systemic antifungals, itraconazole (ITCZ) and terbinafine (TBF), have been approved for the oral treatment of onychomycosis. Both drugs have disadvantages that can limit their use in clinical practice due to their limited bioavailability, frequent adverse events, and significant drug-drug interactions. Fosravuconazole L-lysine ethanolate (F-RVCZ), a water-soluble prodrug of ravuconazole, which is a new extended-spectrum triazole with potent activity against dermatophytes, as well as against many non-dermatophyte molds and yeasts. Advantages of the oral formulation of F-RVCZ include excellent bioavailability, pharmacokinetics and other pharmacological properties, and favorable safety profile due to fewer serious adverse effects and fewer drug-drug interactions than those noted with ITCZ and TBF. A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial that evaluated efficacy of F-RVCZ dosing 100 mg (as RVCZ) once daily for 12 weeks in patients with toenail onychomycosis due to dermatophytes noted 82.0% mycological cure and 59.4% complete cure. Thus, F-RVCZ is likely to be a valuable addition to the current armamentarium for the oral treatment of onychomycosis and to expand treatment option for the nail infection. As clinical experience increases, the role of this new triazole in the treatment of onychomycosis will be better defined. In this review, the history of synthesis and development, *in vitro* activity, pharmacological attributes, clinical efficacy and safety profile of F-RVCZ that led to the recent Japanese governmental authorities approval of this drug for the treatment of dermatophytes-causing onychomycosis are comprehensively described.