

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2016年3月17日放送

「第59回日本医真菌学会①

シンポジウム1-2 外用薬の挑戦」

東京警察病院 皮膚科
部長 五十棲 健

はじめに

本日は2015年10月9日に開催された、第59回日本医真菌学会において「外用薬の挑戦」と題する発表をさせていただきましたので、その内容に即して発表させていただきます。外用薬、特に外用抗真菌薬に関する挑戦は今日もなお発展的に継続されています。そもそも外用抗真菌薬は、選択肢の豊富なイミダゾール系をはじめ、アリルアミン系、ベンジルアミン系など、すでに一定の進歩と成果をあげてきました。すなわち、従来以上の抗菌力、皮膚への貯留性を有する外用薬が実地医療に使用されて、すでに相当な年月が経過してきたといえましょう。

一方、近年の新しい話題として、本邦の開発であるルリコナゾールが米国のFDA（Food and Drug Administration）の承認を得たことで、国際的にも世界最強外用薬の地位を確立しつつあることが挙げられます。さらに、本邦で開発された最新の外用抗真菌薬がエフィナコナゾール液です。従来の外用薬にはない特性として、10%という高濃度に高めた液剤を、貯留性よりは浸透性を高めて爪専用に開発したということも発想の転換というべきでしょう。

今回、こうした外用薬の進歩を踏まえつつ、これまでの外用薬開発の歴史を総括し、現状までに達成された成果と、現状なおありがちな臨床的な課題と対策、将来への課題について考察してみたいと思います。

皮膚真菌症診療治療の歴史について

白癬を代表とする皮膚真菌症は、きわめて日常的な疾患でありながら、年月を経て重症化、

難治化し、爪白癬に進展して孫子の代まで伝わる侮れない疾患です。したがって、これらに有効な薬剤は、いわば人類共通の悲願であったといっても過言ではないでしょう。

1800年代から1900年代前半まで、治療の基本は病毛の剃毛や抜爪などの物理的摘除、および、外用薬または放射線治療でした。使用薬剤は、硫黄、水銀、放射線、植物抽出成分などですが、真菌のみならず、正常な人体細胞にも同時に障害を与える治療が中心であったと考えられます。爪白癬、特に足の爪白癬は長い間、医学上の主要なテーマではありませんでしたが、また、ほとんど治療不可能であるがゆえに治療の対象とすべき疾患ではなかったかと考えられます。

待望の抗真菌薬

1940年代当初、抗ヒスタミン剤開発の経緯で開発されたベンツイミダゾール誘導体 chlorimidazole の当時としては意外な効能が示唆されました。すなわち、この薬剤が、皮膚糸状菌やカンジダ等の皮膚科領域主要病原真菌に有効であるということです。ただし、このイミダゾール誘導体が広く世間の脚光を浴びたのは、1969年、イミダゾール誘導体である外用抗真菌薬クロトリマゾール clotrimazole、さらに、同年、外用および注射抗真菌薬（硝酸）ミコナゾール miconazole (nitrate) が開発されてからのことなのです。

外用抗真菌薬の発展

1980年代以降、イミダゾール系を中心に、より実用性にすぐれた外用抗真菌薬の開発が進み、抗菌スペクトルのみならず、より強い抗菌力を有する外用抗真菌薬、また皮膚、特に角質への浸透性や貯留性にすぐれた外用抗真菌薬の開発がなされました。1980年に開発されたビフォナゾール bifonazole が1日1回処方でも白癬、カンジダ症、癬風への有効性を証明して適応承認を受けて以来、種々の外用抗真菌薬が同様の基準をクリアして適応承認を受けました。その後、皮膚糸状菌に対するMIC値にすぐれるイミダゾール系、ベンジルアミン系、アリルアミン系、モルフォリン系、チオカルバミン酸系等の薬剤が相次いで開発され、今日これらの薬剤が浅在性皮膚真菌症治療の第一選択として使用されつつあるのが実状となっています。

現在豊富な薬剤選択があります（表1）が、

1. 主剤による相違

- (ア)分類（系列）
- (イ)推定作用標的
- (ウ)適応濃度
- (エ)適応疾患：皮膚糸状菌症（白癬）、カンジダ症、マラセチア感染症など
- (オ)使用法

主剤による相違

分類（系列）

推定作用標的

適応濃度（医家向け）

適応疾患（外用剤）：皮膚糸状菌症（白癬）、カンジダ症、マラセチア感染症など

使用法

製品による相違

剤形：注射、経口、外用：クリーム、軟膏、液、スプレー、ゲル、錠剤

先発品、後発品

収載年度

添加物

価格

有害事象確率（先発品に関する情報はありますが、後発品はおおむね不明）

2. 製品による相違

(ア)剤形：注射、経口、外用：クリーム、軟膏、液、スプレー、ゲル、錠剤など

(イ)先発品、後発品

(ウ)収載年度

(エ)添加物

(オ)価格

(カ)有害事象確率（先発品に関する情報はあります。後発品はおおむね不明）

などの相違をもとに、選択が可能となりました。

また、これまで克服されてきた課題として（表2）、

- 1) 系列の拡大
- 2) 抗真菌作用の増強
- 3) Spectrumの拡大
- 4) 適応疾患の拡大
- 5) 貯留性・角質親和性の増大
- 6) 基剤選択肢の拡大
- 7) 有害事象確率の減少

以上のことがらが挙げられます。

克服されてきた課題

- 1) 系列の拡大
- 2) 抗真菌作用の増強
- 3) Spectrumの拡大
- 4) 適応疾患の拡大
- 5) 貯留性・角質親和性の増大
- 6) 基剤選択肢の拡大
- 7) 有害事象確率の減少
- 8) 濃度の増大 (New)
- 9) 角質浸透性の増大 (New)

表2

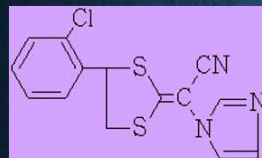
また、史上最強の外用抗真菌薬は他でもなく日本で開発されておりますが、ラノコナゾール (Laniconazole) およびルリコナゾール (Luliconazole) で、いずれも日本農薬の開発によるものです (図1)。

さらに近年

- 8) 濃度の増大 (New)
- 9) 角質浸透性の増大 (New)

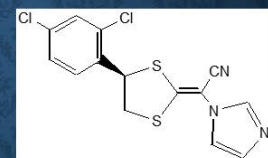
史上最強の外用抗真菌薬は他でもなく 日本で開発された

ラノコナゾール
(1994年9月薬価収載)



一般名：ラノコナゾール (Lanoconazole)
化学名：(±)-(E)-[4-(2-Chlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1H-imidazol-5-yl acetonitrile
分子式：C₁₄H₁₀ClN₃S₂
分子量：319.84
性状：微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。
クロロホルムに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、メタノール又は酢酸エチルにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない

ルリコナゾール
(2005年6月薬価収載)



一般名：ルリコナゾール (Luliconazole)
化学名：(-)-(B)-[(4R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-(1H-imidazol-1-yl) acetonitrile
分子式：C₁₄H₈Cl₂N₃S₂ (M.W. = 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。

図1

の2項目が追加され、エフィナコナゾール10%液が爪白癬への適応を獲得したことはまだ記憶に新しいことでしょう (表3)。

分類	一般名	医家向け製品 先発品	適応濃度 (医家向け)	収載年度	注射	経口	外用						副作用確率
							クリーム	軟膏	液	スプレー	ゲル	錠剤	
イミダゾール系	クロトリマゾール	エンバシド	1.0%	1975		●#	●	●	●	●	●	●	クリーム: 1.91% ローション: 1.98% 錠剤: 1.11%
	硝酸ミコナゾール	フロリード	1.0%	1980	●	●\$	●	●	●	●\$	●	●	クリーム: 0.88% 液: 1.8% 錠剤: 0.18%
	硝酸エコナゾール	バラベール	1.0%	1981			●	●	●		(●)		クリーム: 1.16% (錠剤前: 0.49%) 外用: 1.6% 錠 剤: 0.6%
	硝酸イコナゾール	アデスタン	1.0%	1982			●	●	●			●	クリーム: 1.47% 液: 1.66%
	硝酸スルコナゾール	エクセルダーム	1.0%	1985			●	●	●			●	クリーム: 1.00% 液: 2.07%
	硝酸オキシコナゾール	オキナゾール	1.0%	1985			●	●	●			●	クリーム: 1.07% 液: 1.96%
	ビホナゾール	マイコスポール	1.0%	1986			●1	●	●1				
	ケトコナゾール	コゾラール	2.0%	1993			●1	●	●1				3.53%(疾患、剤形 による溶解度の)脂 漏性皮膚炎、液剤 で高くなる)
	塩酸ネチコナゾール	アトラント	1.0%	1993			●1	●1	●1				軟膏: 1.6% クリー ム: 1.6% 液: 5.4%
	ラノコナゾール	アスタット	1.0%	1994			●1	●1	●1				承認時: 1.4% 再調査時: 1.9%
ルリコナゾール	ルリコン	1.0%	2005			●1	●1	●1				2.50%	
モルフォリン系	塩酸アモロルフィン	ベキロン	0.5%	1993			●1	●	●				1.70%
アリルアミン系	塩酸テルビナフィン	ラミシール	1.0%	1993		●	●1	●	●1				承認時: 1.81%
ベンジリアミン系	塩酸ブテナフィン	メンタックス/ボレー	1.0%	1992			●1	●	●1				クリーム: 1.38% 液: 0.83%
チオカノニン系	単剤	トルナブタート リナブタート	ハイアラージン ゼフナート	2.0% 2.0%	1965 2000		●1	●	●				0.1%未満 1.86%
ポリエン系抗生物質	アムホテリシンB	ファンギン	100mg/ml (シロップ)	1965	●	●@	●	●	●				
	ピマリジン	ピマリジン	1.0%	1970			●*	●*	●				外用: 0.88% 点 眼: 23.13% 眼軟 膏: 6.93%
ヒドロキシピリドン系	シクロピロクスオラミン	ハトラフェン	1.0%	1981			●	●	●				0.76%

●: 本邦で利用可能な剤形 * : 軟膏、眼軟膏(角膜真菌症用剤)、点眼液(角膜真菌症用) \$: ゲル(口腔カンジダ症、食道カンジダ症用剤)
@ : 錠剤/シロップ剤(経口剤だが、希釈して含漱や消毒剤としても用いられる) # : トローチ(口腔カンジダ用剤) 1 : 1日1回の外用で有効
上記に追加してエフィナコナゾール10%液(2014)が爪白癬のみに適応承認を得た。

表 3

爪白癬治療の第一選択は従来までも、また、今後も経口薬ということになりますが、爪白癬に対する外用治療への挑戦も近年ならではの話題ということになるでしょう。

最新の外用抗真菌薬であるエフィナコナゾールでは、従来外用薬にはない特性として、10%という高濃度に高めた液剤を、貯留性よりは浸透性を高めて爪専用開発したということであり、この点、新たな発想の転換であったというべきでしょう。今回はラジオ放送であり、ご提示できませんが、従来の外用抗真菌薬ルリコナゾール1%液を年余にわたり外用してほぼ無効であった爪白癬の症例が10%エフィナコナゾール液で改善した症例も提示させていただきました。

臨床的諸問題とその対策

現状指摘されるべき臨床的な諸問題とさらなる課題を以下に列挙させていただきます

(表 4)。

1. 無効例への対応
2. 物理的治療または他の治療の併用
3. 有害事象確率の減少
4. 再発

臨床的諸問題とその対策

1. 無効例への対応
2. 物理的治療または他の治療の併用
3. 有害事象確率の減少
4. 再発
5. 指導
6. 外用範囲
7. 外用期間

表 4

5. 指導

6. 外用範囲

7. 外用期間

など、なかなかもって奥の深い諸問題が指摘されますが、時間と紙面の関係で詳細は省略させていただきます。

ここで、ひとつだけ改めて強調しておくとしたら、抗真菌薬は20世紀とともに出現し発展をとげた、真菌症治療に有用な化学療法剤です。また、イミダゾールは主に「農薬」から応用された抗真菌作用に優れた薬剤であるということです。したがって、抗菌力が問われる真の足白癬には最適ですが、一方で、びらん、皮膚炎、細菌感染を伴った状態には必ずしも適していないことは知っておくべきでしょう。

結語

たかが白癬、カンジダ症といっても、それを診断し、根治または合理的な治療に導いていくということは、かなりな部分プロフェッショナルな医療行為と考えられます。外用抗真菌薬においても、ワインにおけるソムリエの役割がごとく、薬剤開発の歴史、各薬剤や剤形の特性までも理解した、きめの細かい、合理的な使い分けが推奨されます。今回の発表がその一助となれば幸いです。