

# 足白癬および皮膚カンジダ症に対する ルリコナゾール軟膏の有効性および 患者満足度に関する調査

金沢医科大学医学部 皮膚科学講座

阿部 真也      牛上      敢      藤井 俊樹  
竹田 公信      西部 明子      望月      隆

## 要 旨

足白癬および皮膚カンジダ症に対するルリコナゾール軟膏（ルリコン<sup>®</sup>軟膏1%）の有効性および安全性について調査した。同時に患者の満足度を評価する目的で、使用感についてのアンケート調査およびSkindex-16を用いたQOL（Quality of Life）調査を行った。

足白癬に対する有効性は4週後で皮膚症状改善度100.0%（15/15）、真菌学的効果93.3%（14/15）および総合臨床効果で「有効」以上は93.3%（14/15）であった。皮膚カンジダ症に対する有効性では、2週後で皮膚症状改善度80.0%（4/5）、真菌学的効果60.0%（3/5）、総合臨床効果で「有効」以上は60.0%（3/5）であった。安全性評価対象症例（23例）で副作用は認められなかった。

使用感に関するアンケート調査結果から全体的な満足度（「やや満足」以上）は88.2%（15/17）であった。足白癬患者に対するSkindex-16を用いたQOL調査では、治療開始時と終了時で有意なQOLの向上が認められた（ $p < 0.05$  : t検定）。

以上のことから、ルリコナゾール軟膏は足白癬および皮膚カンジダ症に対して優れた臨床効果を持つこと、使用感が良好であること、またQOLの向上が期待できることより、これらの皮膚真菌症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

**キーワード** : 足白癬, 皮膚カンジダ症, Skindex-16, 使用感, ルリコナゾール, 軟膏

## はじめに

足白癬に代表される表在性皮膚真菌症の治療は、外用抗真菌剤が第一選択となる。外用抗真菌剤の剤形としてクリーム、液および軟膏があるが、使用感が良好であり、さらに様々な皮膚の状態や病型に適用可能であることからクリームが汎用されている。しかし、病変部に浸軟を伴う例、亀裂やびらんなどがある例では、より低刺激である軟膏剤が選択され

る<sup>1)</sup>。

ルリコナゾールクリームの承認時の足白癬（趾間型足白癬および小水疱型足白癬）に対する臨床試験では、2週間の塗布期間において塗布開始4週後の治療効果が、4週間塗布の対照薬と同等であったと報告されている<sup>2)</sup>。このルリコナゾール製剤に関して、皮膚の状態に応じた治療の選択肢を拡げるため、2013年ルリコナゾール軟膏（ルリコン<sup>®</sup>軟膏1%）が剤形追加された。

本剤の開発においては皮膚真菌症患者に対する効果を確認する臨床試験は実施されておらず、生物学的同等性試験によってヒト角層中の薬物濃度がクリーム剤と同等であることが検証されているにすぎない<sup>3)</sup>。

このため、今回ルリコナゾール軟膏の足白癬および皮膚カンジダ症に対する治療効果ならびに安全性を確認することを目的に調査を行った。同時に患者の満足度を評価する目的で本剤の使用感アンケートと Skindex-16<sup>4)</sup> を用いた QOL の調査を実施した。

## 方 法

### 1. 調査期間および調査施設

調査期間：2014年2月～12月

調査施設：金沢医科大学病院

### 2. 対 象

足白癬〔趾間型、小水疱型、部分的に角質増殖を認めるもの（以下、部分角質増殖型）〕、皮膚カンジダ症

### 3. 除外基準

次のいずれかの項目に該当する場合は、本調査の対象としなかった。

- ・著しい角質増殖が認められる患者
- ・著しく広いびらん面を有する患者
- ・被験部位に接触性皮膚炎または化膿性感染症を合併している患者
- ・アゾール系薬剤（イミダゾール系、トリアゾール系）に対しアレルギーのある患者
- ・妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者
- ・担当医が本調査の組み入れに不相当と判断した患者

### 4. 被 験 薬

ルリコナゾール軟膏（ルリコン<sup>®</sup>軟膏 1%）

### 5. 塗布方法

#### a. 塗布量および塗布方法

罹患部位に被験薬を1日1回、入浴後または就寝前に適量を単純塗布した。本調査の対象として最も適当と思われる罹患部位を1症例につき1カ所選び、評価部位とした。

#### b. 塗布期間

塗布期間は、足白癬では4週間、皮膚カンジダ症では2週間とした。

## 6. 観察スケジュール

### a. 観察時期

- ・足白癬（趾間型、小水疱型、部分角質増殖型）

① 調査開始時

② 塗布開始より2週間および4週間

- ・皮膚カンジダ症

① 調査開始時

② 塗布開始より1週間および2週間

### b. 観察項目

- ・有効性

① 菌所見（直接鏡検、真菌培養）

② 皮膚所見（皮膚症状スコア）

- ・安全性

① 有害事象（副作用）

- ・QOL 評価および患者使用感

① Skindex-16

② 患者アンケート調査票

《菌所見（直接鏡検、真菌培養）》

塗布開始時ならびに足白癬では2週間および4週間後、皮膚カンジダ症では1週間および2週間後に被験部位より検体を採取し、直接鏡検により菌の有無を観察し、消失率を算出した。参考として真菌培養による菌の発育の有無を評価した。

《皮膚所見》

塗布開始時ならびに足白癬では2週間および4週間後、皮膚カンジダ症では1週間および2週間後に、皮膚症状観察項目（足白癬：「そう痒」「発赤」「小水疱・膿疱」「浸軟」「びらん」「鱗屑」「角化」の7項目、皮膚カンジダ症：「そう痒」「発赤」「小水疱・膿疱」「びらん」「鱗屑」の5項目）について被験部位を観察し、その程度に応じて「4. 高度から悪化」「3. 高度」「2. 中等度」「1. 軽度」「0. なし」によりスコア化した。なお、「3. 高度」からさらに悪化した場合は「4. 高度から悪化」として取り扱った。

## 7. 効果判定法

### a. 有効性の評価

足白癬では塗布開始2週間および4週間後、皮膚カンジダ症では1週間および2週間後の真菌学的効果（直接鏡検）、皮膚症状改善度および総合臨床効果を評価項目とした。

(1) 真菌学的効果（直接鏡検）

足白癬では塗布開始2週間および4週間後、皮膚

表1 評価法 (皮膚症状改善度)

皮膚症状改善度	スコアの比 (各観察日 ÷ 開始時)
著明改善	0%以上 25%以下
改善	25%を超え 50%以下
やや改善	50%を超え 75%以下
不変	75%を超え 100%以下
悪化	100%を超える

表2 評価法 (総合臨床効果)

皮膚症状改善度	真菌学的効果 (直接鏡検)	
	陰性 (菌消失)	陽性 (菌消失せず)
著明改善	1. 著効	3. やや有効
改善	2. 有効	3. やや有効
やや改善	2. 有効	3. やや有効
不変	4. 無効	4. 無効
悪化	5. 悪化	5. 悪化

表3 患者アンケート調査票

質問項目	回答
質問1 以前も同じ症状になり、塗り薬を使用したことがありますか。	1. はい (クリーム 軟膏 液・ローション 他) 2. いいえ 3. わからない
質問2 このお薬は塗りやすかったですか。	1. とても塗りやすかった 2. 塗りやすかった 3. 塗りにくかった 4. とても塗りにくかった
質問3 このお薬のべたつき感は気になりましたか。	1. 気にならなかった 2. ほとんど気にならなかった 3. 気になった 4. とても気になった
質問4 このお薬の使用感はいかがでしたか。	1. とても良かった 2. 良かった 3. あまり良くなかった 4. 良くなかった
質問5 このお薬の全体的な満足度を教えてください。	1. 満足 2. やや満足 3. やや不満 4. 不満

カンジダ症では1週後および2週後に直接鏡検を行い、次の2段階で真菌学的効果を判定した。

- ① 陰性 (-) : 菌消失
- ② 陽性 (+) : 菌消失せず
- (2) 皮膚症状改善度

足白癬では塗布開始2週後および4週後、皮膚カンジダ症では1週後および2週後に各皮膚症状スコアの合計を塗布開始時と比較し、表1に基づき皮膚症状改善度を判定した。

### (3) 総合臨床効果

(1) 真菌学的効果 (直接鏡検) および (2) 皮膚症状改善度より、足白癬では塗布開始2週後および4週後、皮膚カンジダ症では1週後および2週後に、表2に基づき総合臨床効果を判定した。

### b. 安全性の評価

足白癬では塗布開始2週後および4週後、皮膚カンジダ症では1週後および2週後に有害事象の有無を調査した。

### 8. 使用感アンケート

足白癬では塗布開始4週後、皮膚カンジダ症では2週後に患者アンケート調査票 (表3) を用いて使用感についての調査を行った。

### 9. QOL 評価

足白癬では塗布開始4週後、皮膚カンジダ症では2週後に Skindex-16 を用いて QOL 評価を行った。

### 10. 統計解析

足白癬について、Skindex-16 の塗布開始時と塗布開始4週後の比較に、t 検定を用いた。

## 結 果

### 1. 症例の内訳および患者背景

症例の内訳を図1に示した。全症例25例中、皮膚カンジダ症として組み入れた1例が培養検査の結果白癬であることがわかり、すべての評価対象 (患者背景を含む) から除外した。さらに足白癬の1例は「再来院せず」で解析から除外し、評価対象は23例 (足白癬18例、皮膚カンジダ症5例) であった。

患者背景を表4に示した。足白癬では男女比率は約2:1で平均年齢は65歳、皮膚カンジダ症では男性4人、女性1人で平均年齢は74歳であった。

### 2. 有効性

#### (1) 足白癬

##### 1) 真菌学的効果 (図2)

直接鏡検による真菌陰性化率は塗布開始2週後で

61.1% (11/18), 4週後においては93.3% (14/15)であった。また, 真菌培養は開始時に86.7% (13/15)が陽性であったが, 塗布開始2週後で25.0% (2/8), 4週後では培養を試みた9例全例が陰性であった。

### 2) 皮膚症状改善度 (図3)

皮膚症状改善率(「改善」以上の割合)は塗布開始2週後で66.7% (12/18), 4週後においては100.0% (15/15)であり, そのうちの86.7% (13/15)は著明改善を示した。

### 3) 総合臨床効果 (図4)

有効率(「有効」以上の割合)は塗布開始2週後で61.1% (11/18), 4週後においては93.3% (14/15)であった。

### (2) 皮膚カンジダ症

カンジダ性間擦疹3例, カンジダ性爪囲炎1例および指間びらん症1例の塗布開始1週後と2週後における改善度, 効果の推移を表5に示した。直接鏡検による真菌学的効果は塗布開始2週後で2例が陽性であった。皮膚症状改善度では5例全例が改善しており, そのうち4例は著明改善を示した。総合臨床効果では, 有効率は60.0% (3/5)であった。

## 3. 安全性

安全性評価対象例23例において有害事象は認められなかった。

表4 患者背景

背景因子		足白癬	皮膚カンジダ症
例数		19	5 <sup>※</sup>
性別	男	6	4
	女	13	1
年齢	平均年齢	65	74
	中央値	66	71
	範囲	39~82	63~83
入院・外来	外来	9	2
	入院	9	3
重症歴	軽症	18	3
	中等症	1	1
	重症	0	1
合併症	なし	4	0
	あり	11	3
	不明	4	2

※1例除外(股部白癬)

## 4. 使用感アンケート調査

アンケート調査(表3)については17名から回答が得られた。質問1の外用剤の使用経験について, 足白癬は「はい」が66.7% (8/12) [「クリーム」が25.0% (3/12), 「軟膏」が33.3% (4/12), 「種類は分からない」が8.3% (1/12)], 「いいえ」が33.3% (4/12)であった。皮膚カンジダ症では「はい」が40.0% (2/5) [「クリーム」が20.0% (1/5), 「軟膏」が20.0% (1/5)], 「いいえ」が

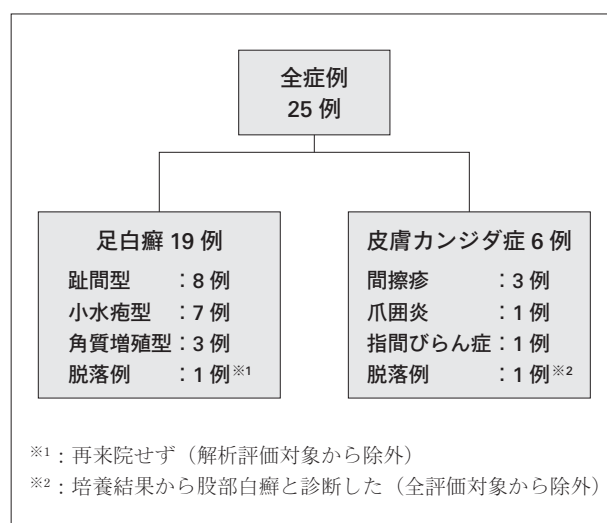


図1 症例の内訳

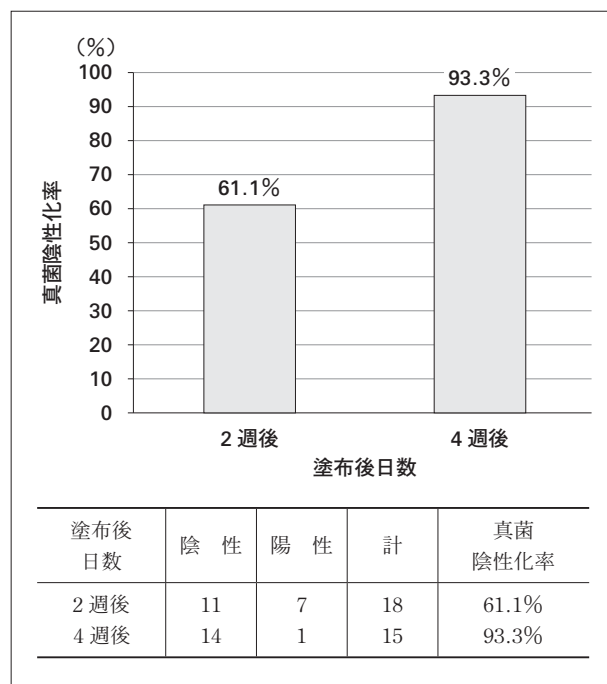


図2 ルリコナゾール軟膏の足白癬に対する有効性評価(真菌学的効果)

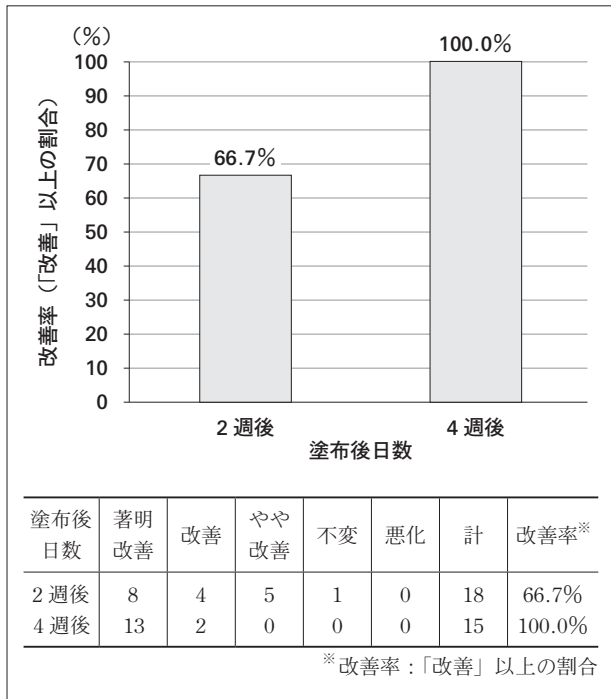


図3 ルリコナゾール軟膏の足白癬に対する有効性評価 (皮膚症状改善度)

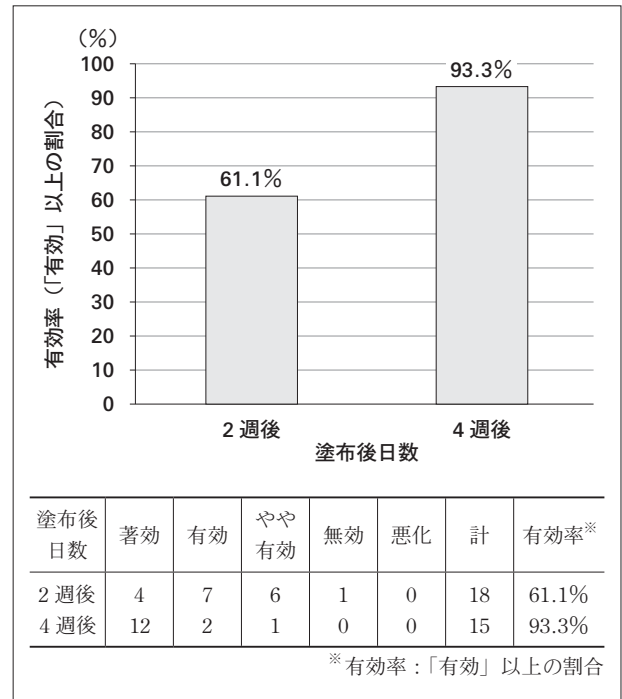


図4 ルリコナゾール軟膏の足白癬に対する有効性評価 (総合臨床効果)

表5 ルリコナゾール軟膏の皮膚カンジダ症に対する改善度・効果の推移

症例 No.	疾患名	塗布後日数：1週後			塗布後日数：2週後		
		皮膚症状改善度	真菌学的効果	総合臨床効果	皮膚症状改善度	真菌学的効果	総合臨床効果
1	間擦疹	やや改善	陰性	有効	著明改善	陽性	やや有効
2	間擦疹	改善	陰性	有効	著明改善	陰性	著効
3	爪囲炎	やや改善	陽性	やや有効	著明改善	陰性	著効
4	指間びらん症	改善	陰性	有効	やや改善	陰性	有効
5	間擦疹	やや改善	陽性	やや有効	著明改善	陽性	やや有効

60.0% (3/5) であった。

他の質問に対する回答を図5に示した。足白癬とカンジダ症の合計で見ると、塗りやすさについての質問2では「とても塗りやすかった」と「塗りやすかった」で88.2% (15/17)、べたつき感についての質問3では「気にならなかった」と「ほとんど気にならなかった」で70.6% (12/17)、使用感についての質問4では「とてもよかった」と「よかった」で82.4% (14/17)、満足度についての質問5では「満足」と「やや満足」で88.2% (15/17) を占めていた。

### 5. QOL 評価

#### (1) 足白癬 (図6)

Skindex-16によるQOL評価では、症状および感情スケールが塗布開始時と比べて塗布開始4週後で

有意にQOLが向上され ( $p < 0.05$ )、機能スケールにおいてQOLが向上する傾向がみられた。また、総合スコアにおいても有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

#### (2) 皮膚カンジダ症 (図7)

症状、感情、機能いずれのスケールにおいて、塗布開始時と比べて、QOLが向上する傾向がみられた。また、総合スコアにおいても同様の傾向がみられた。なお、皮膚カンジダ症は例数が少なかったためt検定は実施しなかった。

### かんがえ

今回の調査の結果、足白癬18例に対して塗布開始4週後における真菌陰性化率 (直接鏡検) は93.3% (14/15)、皮膚症状改善率 (「改善」以上の

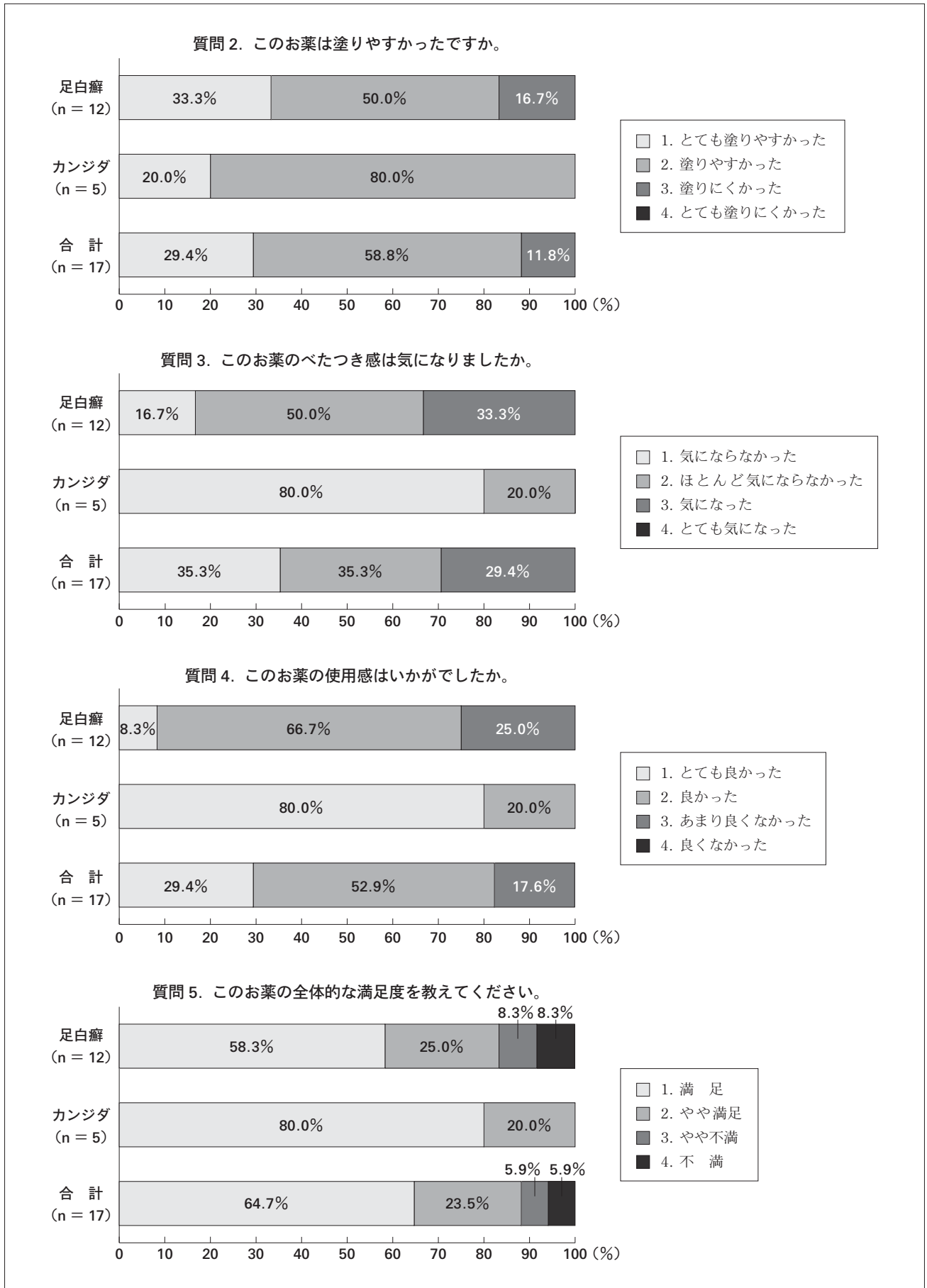


図5 ルリコナゾール軟膏使用感アンケート結果

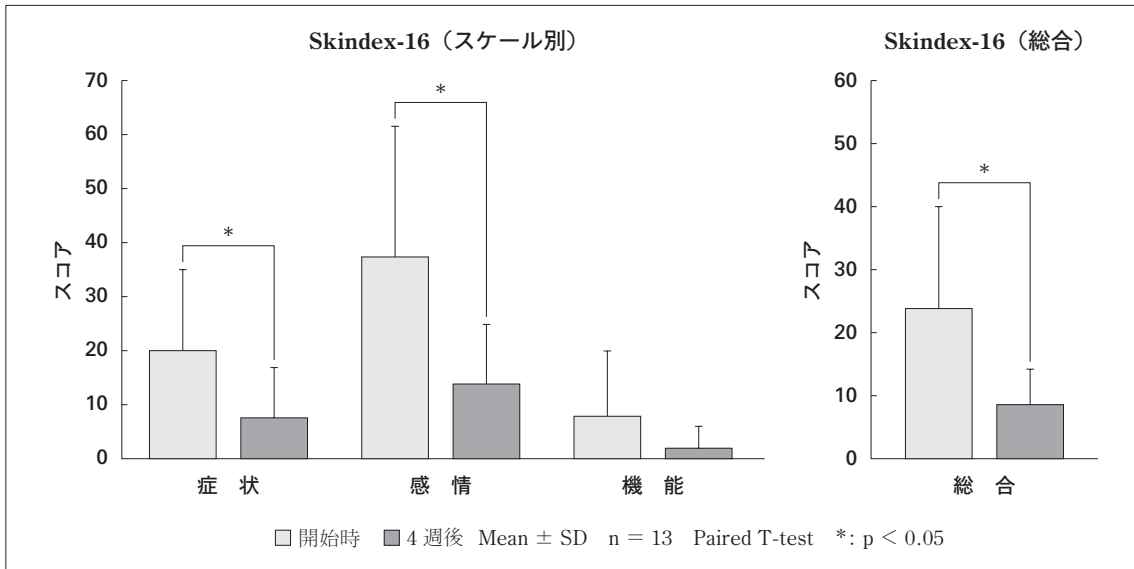


図6 Skindex-16によるQOL評価 (足白癬)

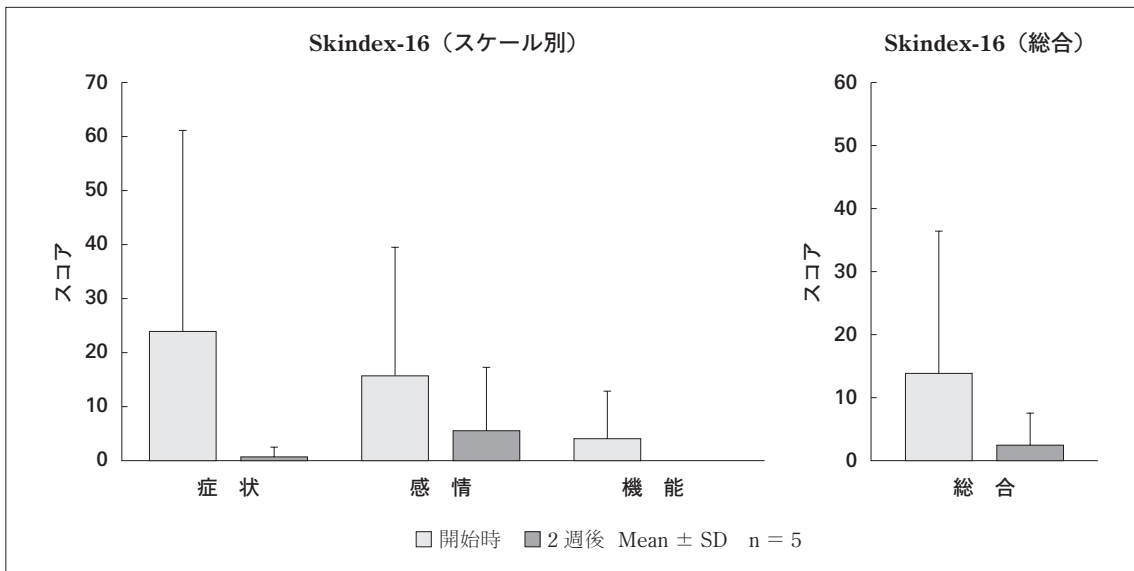


図7 Skindex-16によるQOL評価 (皮膚カンジダ症)

割合)は100.0% (15/15)であり、有効率(「有効」以上の割合)は93.3% (14/15)の高い治療効果が得られた。また、皮膚カンジダ症に対しては塗布開始2週後で真菌陰性化率(直接鏡検)は60.0% (3/5)であり、皮膚症状改善率は80.0% (4/5)の治療効果を示した。足白癬についてルリコナゾールクリーム<sup>5)</sup>の第Ⅲ相臨床成績(塗布期間は2週間で塗布開始4週後評価)<sup>2)</sup>と比較すると、使用期間は異なるものの、軟膏基剤で同等以上の高い治療効果が得られた。皮膚カンジダ症については、従来知られているルリコナゾールクリームの真菌陰性化率

90.3% (28/31)<sup>5)</sup>と比較すると、今回症例数が少ないこともあるが、軟膏とクリーム<sup>5)</sup>の間に有意な差は認められなかった(Fisher's exact test, p = 0.132)。皮膚症状改善度83.9% (26/31)<sup>5)</sup>はほぼ同等であったと考えられる。

ルリコナゾール軟膏の処方設計に際し、ルリコナゾールクリームと生物学的同等性を確保するために、白色ワセリンの単純処方ではなく、溶解剤および界面活性剤等を添加することとした。これにより主剤が完全に溶解し、軟膏とクリーム使用時のヒト角層中薬物濃度に差は生じず、両剤の生物学的同等

性が検証された<sup>3)</sup>。本調査の結果から、ルリコナゾール軟膏がクリームとはほぼ同様の治療効果を有することが確認された。一方、溶解剤および界面活性剤を添加することによる皮膚刺激等の副作用が懸念されたが、安全性に問題があった事例は見当たらず、安全に使用することができた。

再発や再燃を繰り返す足白癬の治療で確実な効果を得るためには、高い治療効果を有する薬剤を選択とともに、患者の治療に対するアドヒアランスを高めることが肝要である。皮膚真菌症に対する外用抗真菌剤の治療効果を調べた研究は多数報告されているものの、外用抗真菌剤の使用感について検討した報告は少ない<sup>6)7)</sup>。杉田らは製剤のレオロジー評価と健常人の官能性評価を実施し、ルリコナゾール軟膏は試験に用いた薬剤の中で伸びがよく、感触はやわらかく、使用感について高い満足度が得られたことを報告している<sup>8)</sup>。今回の軟膏に対するアンケート調査の結果、「塗りやすさ」「使用感」については約80%が高く評価し、「べたつき感」を気にする割合は約30%、「全体的な満足度」については約90%が「やや満足」以上であり、実際の使用においても杉田らの報告と同様の結果が得られた。

さらに、Skindex-16を用いたQOLに関する調査の結果、足白癬において塗布開始4週後に有意なQOLの向上が確認された。スケール別では、症状および感情スコアで有意に改善した。皮膚カンジダ症では塗布開始2週後にQOLが向上する傾向がみられた。また、足白癬および皮膚カンジダ症ともに、症状および感情スコアに比べて機能スコアが低い傾向がみられた。これは、足白癬や皮膚カンジダ症の患者では、人目が気になって生活に支障が出ることが少ないためと考えられる。一方で足白癬は常に痒みがあるわけではないため、症状が増悪し、自覚症状が強い時期に調査を行えば調査結果が変わる可能性はある。足白癬における開始時のSkindex-16の総合スコアの平均値は24.1であり、過去に報告されているアトピー性皮膚炎の64、座瘡の57、乾癬の52、蕁麻疹の48<sup>9)</sup>などに比べると低い。その中でもQOLが有意に向上したこと

は、ルリコナゾール軟膏の治療効果が影響したと推察される。

以上より、ルリコナゾール軟膏は足白癬および皮膚カンジダ症に対して高い治療効果を示し、安全性に関しても問題はなく、病変部の状態に応じた基剤選択の幅を広げる薬剤といえる。さらに、使用感も良好で満足度も高く、QOLの向上が得られることが明らかになったため、アドヒアランスの維持を考慮する上でも積極的に使用できる薬剤と考えられた。

## 利益相反

本調査は株式会社ポーラファルマの受託研究として実施された。

## 文 献

- 1) 加藤卓朗：足・爪白癬—発症のメカニズムから診断・治療・予防まで—。日皮会誌 **119**：157-161, 2009.
- 2) Watanabe S, et al: A comparative clinical study between 2 weeks of luliconazole 1% cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1% cream treatment for tinea pedis. *Mycoses* **49**：236-241, 2006.
- 3) 西田直人, 他：剤形新薬・ルリコナゾール1%軟膏の開発—ヒト角層中薬物濃度の予測におけるブタ耳 in vitro DPK 試験の有用性—。薬理と治療 **41**：1121-1127, 2013.
- 4) 檜垣祐子, 他：皮膚疾患患者のQOL—評価法と研究の現状。臨皮 **66** (増刊号)：82-85, 2012.
- 5) ルリコン<sup>®</sup>クリーム1%・ルリコン<sup>®</sup>液1%・ルリコン<sup>®</sup>軟膏1%インタビューフォーム。株式会社ポーラファルマ, 2014年5月(改訂第5版)。
- 6) 常深祐一郎：リラナフタート(ゼフナート<sup>®</sup>)外用液と他の抗真菌薬液剤の使用感患者評価の比較。新薬と臨床 **58**：119-124, 2009.
- 7) 阿部真也, 他：足白癬に対するルリコナゾール軟膏の有効性および患者治療満足度の検討。新薬と臨床 **59**：2158-2167, 2010.
- 8) 杉田 隆：外用抗真菌薬のアドヒアランスの向上をめざして—レオロジーと使用感に関する調査・研究—。診療と新薬 **50**：715-719, 2013.
- 9) 内小保理, 他：九州大学病院皮膚科におけるアトピー性皮膚炎初診患者のQOLに対する検討—Skindex-16, DLQIを用いて。日皮会誌 **120**：45-54, 2010.